



VNiVERSIDAD D SALAMANCA

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

PROGRAMA DE DOCTORADO AVANCES EN MEDICINA INTERNA

**“Radioterapia externa en el tratamiento del cáncer de
próstata localizado: Optimización de la ratio terapéutica”**

Memoria para optar al grado de Doctor por la Universidad de Salamanca
que presenta el Licenciado en Medicina y Cirugía

JUAN IGNACIO RODRÍGUEZ MELCÓN

Directores

Prof. Dr. D. Juan Jesús Cruz Hernández
Catedrático de Oncología Médica
Universidad de Salamanca

Dr. D. Luis Alberto Henríquez Hernández
Profesor Asociado de Toxicología
Universidad de Las Palmas de Gran Canaria

SALAMANCA - Octubre 2014



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

PROF. DR. D. JUAN JESÚS CRUZ HERNÁNDEZ, CATEDRÁTICO DE ONCOLOGÍA MÉDICA DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

CERTIFICA:

Que el trabajo de investigación titulado “Radioterapia Externa en el tratamiento del Cáncer de Próstata Localizado: Optimización de la ratio terapéutica”, ha sido realizado por **D. JUAN IGNACIO RODRÍGUEZ MELCÓN**, en el Departamento de Medicina, bajo su dirección y asesoramiento técnico y científico, y que una vez revisada la presente Memoria, la encuentra apta para su defensa ante el tribunal.

Y para que así conste y surta los efectos oportunos, extiende el presente certificado en Salamanca, a diez de octubre de dos mil catorce.

Fdo.: Prof. Dr. D. Juan Jesús Cruz Hernández



UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS
DE GRAN CANARIA

**DR. D. LUIS ALBERTO HENRÍQUEZ HERNÁNDEZ, PROFESOR ASOCIADO
DE TOXICOLOGÍA DEL DEPARTAMENTO DE CIENCIAS CLÍNICAS DE LA
UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA**

CERTIFICA:

Que el trabajo de investigación titulado “Radioterapia Externa en el tratamiento del Cáncer de Próstata Localizado: Optimización de la ratio terapéutica”, ha sido realizado por **D. JUAN IGNACIO RODRÍGUEZ MELCÓN**, en el Departamento de Ciencias Clínicas de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, bajo su dirección y asesoramiento técnico y científico, y que una vez revisada la presente Memoria, la encuentra apta para su defensa ante el tribunal.

Y para que así conste y surta los efectos oportunos, extiende el presente certificado en Las Palmas de Gran Canaria a diez de octubre de dos mil catorce.

Fdo.: Dr. D. Luis Alberto Henríquez Hernández

A mi mujer, Vanessa, y a mis hijos, Iker y Nerea

Al Dr. Pedro Soria Carreras, mi maestro

A mi padre, Ángel Rodríguez Sánchez, in memoriam

A todos los pacientes

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido inspirado por la memoria del Profesor y Doctor D. Ángel Rodríguez Sánchez, Catedrático de Historia Moderna y Decano de la Facultad de Geografía e Historia de la Universidad de Salamanca. Mi padre. A él debo agradecer en primer lugar, por inculcarnos a mis hermanos y a mi la cultura del esfuerzo, la solidaridad y la responsabilidad, y por contagiarnos su impresionante capacidad de trabajo y rigor científico. No le imitaré, sin embargo, en los agradecimientos con los que iniciaba sus numerosísimos libros, publicaciones y trabajos, pues él siempre dejaba a la familia para el final. Así que quiero agradecer en primer lugar a mi mujer, Vanessa, el amor de vida, de la que tanto aprendo cada día, por su inagotable fuerza vital, su alegría y su capacidad de sacrificio. Sin ella jamás habría podido escribir esta tesis, por lo que la considero co-autora de la misma. A mis hijos, Iker y Nerea, les agradezco su inocencia, su risa y su cariño. De ellos he aprendido lo que es el amor incondicional. Os compensaré por este tiempo hurtado. A mi madre, Carmina, la gran mujer detrás de mi padre, verdadero motor y faro de la familia, siempre paciente y conciliadora. A mis hermanos, Alberto y Carlos, pues sin ellos no sería la persona que soy y porque ellos siempre están. No me olvido del resto de mi familia, carnal y política, de los que están y de los que se fueron. Pero quiero citar por su nombre a dos de ellos: mi tío, el Dr. Antonio Gil Sánchez, pediatra y cardiólogo, pues decidí ser médico gracias a su ejemplo. Y finalmente a mi abuelo Juan, un hombre bueno, por su sabiduría. ¿Cómo es posible que un bedel jubilado de la Universidad de Salamanca me incordiará tanto para que hiciera la tesis? Parece que te saliste con la tuya, aunque ya no estés para verlo.

Debo agradecer en segundo lugar al Dr. Pedro Soria Carreras, mi maestro y amigo. A él debo todo lo que aprendí como residente de oncología radioterápica en el Hospital Universitario de Salamanca, que fue mucho. Su altísima categoría como médico solo se ve superada por su altura como ser humano. De Pedro aprendí el amor infinito con el que siempre trata a sus pacientes, a afrontar el trabajo diario siempre con buen humor y a dar lo mejor de uno mismo en cada ocasión, como si todos los enfermos fueran de su familia. Gracias por todo, Doc!

Quiero continuar agradeciendo a mis directores de tesis, empezando por el Profesor Juan Jesús Cruz, que fue mi tutor de beca Erasmus en Roma y profesor en tiempos de estudiante, un modelo a imitar como docente, como oncólogo *total* y como persona. A él le debo gratitud doble: por todo lo que me enseñó en sus clases en la carrera y durante mis años de formación como residente, y por el cariño y profesionalidad con la que trató a mi padre cuando enfermó.

A mi amigo y director de tesis el Dr. Luis Alberto Henríquez, veterinario, toxicólogo, investigador, músico, padre y gran lector, también debo agradecer mucho: por su disponibilidad, su trabajo a mi lado en las trincheras, su impresionante rigor metodológico y por no dejar que

me perdiera en el bosque, haciéndome ver la luz al final. Siempre con humor y risas. A él le debo todo el trabajo de análisis estadístico.

Paso ahora a agradecer a todos mis compañeros que de uno u otro modo han contribuido a que este trabajo de 10 años vea finalmente la luz. A todos los oncólogos radioterápicos del servicio del HUS: los doctores Pedro Soria, Adela Nieto, Ana Rodríguez, Orly Alonso, José Luís Rodríguez y Bernardino García (allá donde se encuentre), por su ayuda y celo en la recogida de datos a partir de las historias clínicas. A Ana Rodríguez le debo la idea del primer capítulo de esta tesis, en aquella guardia allá por diciembre de 2003. Debo incluir en este apartado a los médicos residentes que pasaron por el servicio en aquella época y que ahora son jóvenes especialistas: Amaya Sola, Mercedes López, María Sánchez y Julio Velásquez. Los residentes son el corazón y la fuerza vital de un servicio, gracias por empujarme a ser mejor profesional. Doy las gracias a todos los físicos, técnicos y *pececillos* del Servicio de Radiofísica Hospitalaria, por lo mucho que aprendí de ellos y por la altísima calidad de todas sus planificaciones: Don Manuel, Enrique, Fina, los dos Carlos, Sofía y *mi* Pablo. Debo agradecer en especial a Carlos Martín Rincón por su excelencia en los tratamientos de radioterapia conformada y por su entusiasmo en la puesta en marcha de la IMRT. Gracias por el análisis de los histogramas en los dos primeros capítulos de la tesis, por el soporte bibliográfico y por cederme algunos textos. Hacíamos una pareja imbatible. No puedo olvidar a Aitor, Lupe y Mónica, técnicos especialistas en radioterapia, por ayudarme en la extracción y tabulado de los miles de datos obtenidos con el sistema ecográfico. Jamás pusieron un *pero*. Debo finalizar esta parte agradeciendo a todo el personal del Servicio de Oncología Radioterápica, administrativos, auxiliares y enfermeros, así como a los miembros de aquel incipiente comité de tumores urológicos del HUS, urólogos, patólogos, oncólogos médicos y radiólogos.

El tercer capítulo de mi tesis se lo debo agradecer, además de al Dr. Víctor Macías, inspirador del fraccionamiento a 2,8 Gy, a mis nuevos compañeros del Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Quiero empezar por nuestro Jefe de Servicio, el Profesor Pedro Lara Jiménez, un verdadero líder. Gracias por aceptarnos, por apostar por Vanessa y por tu apoyo incondicional en mi labor con los pacientes de cáncer de próstata. Tu inspiración, empuje y capacidad para hacer equipo nos hace a todos mejores. Mención especial merece mi amiga, la Dra. Beatriz Pinar, mi maestra en braquiterapia prostática, pues le debemos nuestro traslado a Gran Canaria. También lo merecen la Dra. Suli Cabezón, experta en cáncer de mama y la mejor compañera de despacho que se puede tener, y el Dr. Gustavo González, compañero en el tratamiento de pacientes urológicos y guardián de la teoría del mirlo amarillo. Siguiendo con el resto de mis compañeros, los doctores Bernardino Clavo, Marta Lloret, Raquel Cabrera, Ruth Carmona, Nieves Ibarria, Irene Ramírez, Mario Federico e Iñigo San Miguel, a los residentes Laura García y Jesús Blanco (vuestro futuro brilla como el sol, ha sido un privilegio poder acompañaros en vuestro camino) y a Almudena

Valenciano. Gracias a ellos por sus evaluaciones clínicas... con mejor o peor letra. Aquí incluyo de nuevo a mi mujer Vanessa Pascual, *data manager* de nuestro Servicio, por la recogida, análisis y procesamiento de toneladas de datos que tenían que estar para ayer. Gracias por tu dedicación, disponibilidad y constancia. Hago llegar también mis agradecimientos a todos los miembros del Servicio de Radiofísica Hospitalaria del HUGCDN, físicos (Roberto, Eugenio, Celia, David, Artemi, Luís y Sergio) residentes y técnicos, en especial a Juan Luis Pérez, que tomó el relevo de Carlos Martín. Nadie planifica con 4 campos ni optimiza una braquiterapia con semillas como él. Gracias por poner en marcha conmigo el protocolo de hipofraccionamiento, el de control del posicionamiento y por el análisis de los histogramas del capítulo final. Por último debo agradecer a toda la gran familia del Servicio, compuesta por casi setenta personas: celadores, administrativos, auxiliares, personal de enfermería y técnicos de radioterapia. Gracias a todos, “mis niños”. También merecen mi gratitud los integrantes de los dos comités uro-oncológicos de Las Palmas de Gran Canaria, urólogos, patólogos, oncólogos médicos, radiólogos y especialistas en cuidados paliativos, así como mis compañeros oncólogos radioterápicos del grupo nacional URONCOR, de los que tanto he aprendido en estos años. En la recta final de este trabajo debo nombrar también al Decano de la facultad de Geografía e Historia de la Universidad de Salamanca, el Dr. D. Francisco Javier Lorenzo Pinar, y a la secretaria del decanato, Amparo Ramos Alonso, que han hecho posible que la lectura y defensa de esta tesis tenga lugar en el salón de actos que lleva el nombre de mi padre.

El último párrafo de estos agradecimientos va para los amigos, la familia que uno elige. Muchos de ellos han sido ya nombrados anteriormente, pues tengo la suerte de haber trabajado y trabajar con ellos. El resto están todos en mi corazón. No puedo dejar de nombrar a José Antonio Saavedra, mi tercer hermano, gracias por TODO, con mayúsculas. Tampoco olvido a Pablo Gómez Llorente y a Juan Miguel Acosta, maestros tanto en saber disfrutar de la vida como en superar adversidades. A los amigos de Salamanca, de Cáceres y de Pamplona. A Chuchi y Patricia en representación de la *comunidad*. A Pachi y Noelia, a Agustín y Liuba, en nombre de todos los que nos acogieron en esta maravillosa isla. A Dani y Gema por cuidar de Vane todo este tiempo. A Esther y David, a *tía* Laura y *tío* Luis, por estar siempre ahí y hacernos la cobertura cuando hizo falta. A los miembros secretos del *comando crápula* de la oncología radioterápica española y a todos los integrantes ocultos del club de lectura. La memoria suele jugar malas pasadas y corro el riesgo de olvidar a alguien, así que concluiré ya. Si crees que debes estar aquí, añade tu nombre en este espacio:.....

¡Ah! Y al Real Madrid, por tantas noches de gloria.

Las Palmas de Gran Canaria, cinco de octubre de dos mil catorce

ÍNDICE

TRATAMIENTO DEL CANCER DE PRÓSTATA CON RADIOTERAPIA EXTERNA: CONCEPTOS GENERALES	1
1 INTRODUCCIÓN	3
2 RADIOTERAPIA EXTERNA CON INTENCIÓN CURATIVA	7
2.1 DEFINICIÓN Y NOMENCLATURA DE VOLÚMENES BLANCO	7
2.2 TÉCNICAS DE RADIOTERAPIA EXTERNA	9
2.3 ESCALADA DE DOSIS	15
2.4 IRRADIACIÓN ELECTIVA DE LOS LINFÁTICOS PÉLVICOS	17
2.5 RADIOTERAPIA EXTERNA FRENTE A PROSTATECTOMÍA RADICAL	19
3 RADIOTERAPIA EXTERNA POSTOPERATORIA: ADYUVANCIA Y RESCATE	21
3.1 RTE ADYUVANTE (ART)	21
3.2 RTE DE RESCATE (SRT)	24
4 HIPOFRACCIONAMIENTO Y RADIOTERAPIA ESTEREOTÁXICA CORPORAL	33
4.1 HIPOFRACCIONAMIENTO MODERADO	37
4.2 HIPOFRACCIONAMIENTO EXTREMO (SBRT)	43
5 PROTONTERAPIA	47
6 RADIOTERAPIA PALIATIVA	51
7 RADIOTERAPIA EXTERNA Y TERAPIA DE DEPRIVACIÓN ANDROGÉNICA	53
7.1 INDICACIONES DE LA DEPRIVACIÓN ANDROGÉNICA	54
7.2 DEPRIVACIÓN ANDROGÉNICA EN ENFERMEDAD DE BAJO RIESGO	54
7.3 DEPRIVACIÓN ANDROGÉNICA EN ENFERMEDAD DE RIESGO INTERMEDIO	54
7.4 DEPRIVACIÓN ANDROGÉNICA EN ENFERMEDAD DE ALTO RIESGO	56
8 MORBILIDAD TRAS RADIOTERAPIA EXTERNA EN CÁNCER DE PRÓSTATA	59
8.1 TOXICIDAD GASTROINTESTINAL	60
8.2 TOXICIDAD GENITOURINARIA	60
8.3 RIESGO DE SANGRADO EN PACIENTES ANTICOAGULADOS	62
8.4 DISFUNCIÓN SEXUAL	62
8.5 ASTENIA	63
8.6 FRACTURAS POR INSUFICIENCIA	63
8.7 SEGUNDOS TUMORES	63
9 SEGUIMIENTO TRAS RADIOTERAPIA EXTERNA	65
CAPÍTULO I	
RADIOTERAPIA CONFORMADA TRIDIMENSIONAL EN CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO: TÉCNICA DE 4 CAMPOS FRENTE A TÉCNICA DE 7 CAMPOS	67
1 INTRODUCCIÓN	69
2 OBJETIVOS	73

3	<u>PACIENTES Y MÉTODOS</u>	75
3.1	DISEÑO	75
3.2	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	75
3.3	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	76
3.4	ALEATORIZACIÓN	77
3.5	SIMULACIÓN Y DEL TRATAMIENTO	77
3.6	CONTORNEO DE ESTRUCTURAS Y DISEÑO DE VOLÚMENES DE INTERÉS	77
3.7	PLANIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO	78
3.8	TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO Y CONTROL DEL POSICIONAMIENTO	79
3.9	TRATAMIENTO MÉDICO CONCOMITANTE	80
3.10	SEGUIMIENTO Y REVISIONES EN CONSULTA	80
3.11	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	81
4	<u>RESULTADOS</u>	85
4.1	CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE LA MUESTRA	85
4.2	RESULTADOS DOSIMÉTRICOS	88
4.3	RESULTADOS DE TOXICIDAD AGUDA	90
4.4	RESULTADOS DE TOXICIDAD TARDÍA	93
4.5	RESULTADOS DE EFICACIA Y SUPERVIVENCIA	96
5	<u>DISCUSIÓN:</u>	101
6	<u>CONCLUSIONES</u>	111
 <u>CAPÍTULO II</u>		
<u>ESCALADA DE DOSIS CON RADIOTERAPIA DE INTENSIDAD MODULADA Y GUÍA POR IMAGEN ECOGRÁFICA DIARIA EN CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO</u>		
		113
1	<u>INTRODUCCIÓN</u>	115
2	<u>OBJETIVOS</u>	119
3	<u>PACIENTES Y MÉTODOS</u>	121
3.1	DISEÑO	121
3.2	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	122
3.3	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	122
3.4	SIMULACIÓN DEL TRATAMIENTO	122
3.5	CONTORNEO DE ESTRUCTURAS Y DISEÑO DE VOLÚMENES DE INTERÉS	123
3.6	PLANIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO	126
3.7	ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO IMRT	129
3.8	TÉCNICA DE POSICIONAMIENTO Y LOCALIZACIÓN CON EL SISTEMA I-BEAM®	129
3.9	ANÁLISIS DE LOS DESPLAZAMIENTOS DE MESA	131
3.10	TRATAMIENTO MÉDICO CONCOMITANTE	131
3.11	SEGUIMIENTO Y REVISIONES EN CONSULTA	131
3.12	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	132
4	<u>RESULTADOS</u>	135
4.1	CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE LA MUESTRA	135
4.2	CARACTERÍSTICAS DE LOS TRATAMIENTOS	137
4.3	RESULTADOS DE LOCALIZACIÓN Y DESPLAZAMIENTOS DE CORRECCIÓN	139
4.4	HISTOGRAMAS DOSIS-VOLUMEN PARA RECTO Y VEJIGA	142
4.5	RESULTADOS DE TOXICIDAD AGUDA	143

4.6	RESULTADOS DE TOXICIDAD TARDÍA	144
4.7	RESULTADOS DE EFICACIA Y SUPERVIVENCIA	146
5	DISCUSIÓN	151
5.1	MOVIMIENTOS PROSTÁTICOS Y CORRECCIÓN CON EL SISTEMA I-BEAM®	151
5.2	TOLERANCIA, SEGURIDAD DEL PROTOCOLO	154
5.3	EFICACIA DE LA ESCALADA DE DOSIS CON IMRT CON/SIN IGRT	159
5.4	ANÁLISIS COMPARATIVO IG-IMRT A DOSIS ESCALADAS VS. 3D-CRT A DOSIS ESTÁNDAR	163
6	CONCLUSIONES	169

CAPÍTULO III

TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO CON HIPOFRACCIONAMIENTO MODERADO Y ACELERADO EN CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO 171

1	INTRODUCCIÓN	173
2	OBJETIVOS	177
3	PACIENTES Y MÉTODOS	179
3.1	DISEÑO	179
3.2	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	180
3.3	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	182
3.4	EVALUACIÓN CLÍNICA INICIAL	182
3.5	SIMULACIÓN DEL TRATAMIENTO	183
3.6	CONTORNEO DE ESTRUCTURAS Y DISEÑO DE VOLÚMENES DE INTERÉS	183
3.7	PLANIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO	185
3.8	TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO Y CONTROL DEL POSICIONAMIENTO	188
3.9	TRATAMIENTO MÉDICO CONCOMITANTE	189
3.10	SEGUIMIENTO Y REVISIONES EN CONSULTA	189
3.11	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	190
4	RESULTADOS	195
4.1	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA COHORTE	195
4.2	CARACTERÍSTICAS DOSIMÉTRICAS Y TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO	199
4.3	RESULTADOS DE TOXICIDAD AGUDA	200
4.4	RESULTADOS DE TOXICIDAD TARDÍA	203
4.5	RESULTADOS DE EFICACIA	207
5	DISCUSIÓN	211
5.1	TOXICIDAD AGUDA GENITOURINARIA Y GASTROINTESTINAL	212
5.2	TOXICIDAD TARDÍA GENITOURINARIA Y GASTROINTESTINAL	218
5.3	TOXICIDAD SEXUAL	222
5.4	RESULTADOS BIOQUÍMICOS, CLÍNICOS Y DE SUPERVIVENCIA	224
6	CONCLUSIONES	228
	CONCLUSIONES FINALES	229
	BIBLIOGRAFÍA	233

**TRATAMIENTO DEL CANCER DE PRÓSTATA CON RADIOTERAPIA
EXTERNA: CONCEPTOS GENERALES**

1 Introducción

El cáncer de próstata (CaP) es el segundo cáncer más frecuentemente diagnosticado en varones en todo el mundo y la sexta causa de muerte por cáncer en este sexo. Con una incidencia en 2008 de 903.500 casos (14% de los cánceres en varones), el CaP representa una causa de muerte menos relevante que otros tumores, con 258.400 muertes en 2008 en todo el mundo (6% de las muertes por cáncer en varones) (1). En el mundo occidental el CaP es el cáncer más frecuente en varones, hasta el punto que 3 de cada 4 casos registrados en el mundo se diagnostican en áreas desarrolladas (648.400 casos) (1), donde la población está más envejecida, la esperanza de vida es mayor y el uso del antígeno prostático específico (PSA) está ampliamente extendido. De hecho y más que ningún otro, el cáncer de próstata es un cáncer de ancianos, afectando en más del 80% de los casos a varones mayores de 65 años en los países desarrollados. Según datos del programa *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) del periodo 2004-2008 y de GLOBOCAN 2008, las tasas de mortalidad han disminuido en muchos países desarrollados, lo que refleja en gran medida las mejoras en la detección precoz y en los tratamientos con intención curativa (1, 2). A pesar de esa reducción, en estos países el CaP ocupa la tercera plaza como causa de muerte por cáncer en varones, aunque en algunos países como EE.UU. ya alcanzan el segundo lugar. España, como el resto de países de nuestro entorno, cuenta con gran parte de la población masculina envejecida, con una esperanza de vida elevada, con un fácil acceso a los servicios sanitarios y que presentan, por tanto, un riesgo considerable de ser diagnosticados de CaP en algún momento de sus vidas. En España se diagnosticaron en 2008 25.231 casos nuevos de CaP (21,1% de los cánceres en varones) y se produjeron 6.062 muertes por esta causa (9,2% de las muertes por cáncer en varones), lo que corresponde a unas tasas de incidencia y mortalidad ajustadas por edad del 57,2 y 10,5 casos por 100.000 habitantes y año, respectivamente.

El riesgo de ser diagnosticado de CaP a lo largo de la vida se sitúa en un 15-20%, mientras que el riesgo de morir por él es de solo el 3% (2), lo que hace que la elección del abordaje terapéutico más adecuado para cada paciente sea crucial. Además, el hecho de que en la actualidad más del 90% de los CaP se diagnostiquen en estadios localizados, hace que los tratamientos locales dirigidos a la curación completa de la enfermedad cobren una gran importancia. El tratamiento del CaP se basa en 4 pilares fundamentales: el tratamiento diferido (conducta expectante y vigilancia activa), las técnicas de radioterapia (radioterapia externa y braquiterapia), la cirugía (prostatectomía radical) y los tratamientos sistémicos (terapia de deprivación androgénica de primera y segunda línea, quimioterapia citotóxica y nuevos agentes). La decisión de llevar a cabo una u otra opción se basa en múltiples factores, que incluyen la edad, la esperanza de vida, las comorbilidades presentes, su relevancia clínica y las posibles toxicidades de los tratamientos, sin olvidar las preferencias del paciente.

La elección del tratamiento requiere una evaluación individual del riesgo de cada paciente. El estadio T clínico, los niveles de PSA pre-tratamiento y el *Gleason Score* (GS) se relacionan estrechamente con el riesgo de extensión extracapsular, de afectación de vesículas seminales y de afectación de linfáticos pélvicos en CaP (3-5). Son múltiples los sistemas de estratificación del riesgo y los modelos predictivos validados que utilizan esas tres características clínico-patológicas. Clasificaciones clásicas como las de D'Amico (6), Zelefsky y Blasko (7, 8) o Chism (9) dividen el CaP en tres grupos de riesgo, bajo, intermedio y alto (tabla 1) en función del riesgo de recurrencia tras tratamientos locales, y han servido de base para clasificaciones más recientes como las de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (10) o el *CAPRA Score* de la Universidad de San Francisco-California (11). Otro autores se han basado en el análisis de extensas series quirúrgicas para desarrollar fórmulas matemáticas (3, 12), tablas (5, 13-15) y nomogramas (16-19) que predicen distintos resultados a partir de la combinación de distintos factores pronósticos.

Tabla 1. Grupos de Riesgo en Cáncer de Próstata Localizado. Abreviaturas: GS: *Gleason Score*; PSA: Antígeno Prostático Específico. Modificado de: DiBiase SJ, Roach M. External beam radiation therapy for localized prostate cancer. In: Ross EM, editor. UpToDate. Waltham, MA2014.

Grupo	Bajo Riesgo	Riesgo Intermedio	Riesgo Alto
D'Amico	T1-T2a y GS ≤ 6 y PSA ≤ 10 ng/ml	T2b y/o GS 7 y/o PSA 10-20 ng/ml	≥ T2c y/o GS ≥ 8 y/o PSA ≥ 20 ng/ml
Zelefsky, Blasko	≤ T2a y GS ≤ 6 y PSA < 10 ng/ml	1 de los siguientes: ≥ T2b, GS ≥ 7 y/o PSA ≥ 10 ng/ml	≥ 2 factores: ≥ T2b, GS ≥ 7 y/o PSA ≥ 10 ng/ml
Chism	T1-T2c GS ≤ 6 PSA ≤ 10 ng/ml	1 de los siguientes: PSA > 10-20 GS 7	1 de los siguientes: ≥ T3 GS ≥ 8 PSA > 20 ng/ml
NCCN	T1-T2a y GS ≤ 6 y PSA < 10 ng/ml	T2b-T2c y/o GS 7 y/o PSA 10-20 ng/ml	≥ T3a y/o GS ≥ 8 y/o PSA > 20 ng/ml

Aunque la Prostatectomía radical (PR) sigue siendo la opción de tratamiento dominante, las terapias basadas en las radiaciones ionizantes como la radioterapia externa (RTE) o la braquiterapia (BT) han ganado importancia en los últimos 20 años, debido a sus resultados oncológicos y a su buen perfil de seguridad(20). La RTE es una de las principales opciones de tratamiento para el CaP clínicamente localizado, en monoterapia o en combinación con TDA. Aunque no existen estudios randomizados que comparen adecuadamente la radioterapia con la

cirugía, datos de estudios observacionales sugieren que, tanto con RTE como con BT, utilizando dosis adecuadas y técnicas de conformación modernas, los resultados de supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 10-15 años y supervivencia global (SG) son similares a PR en varones con CaP clínicamente localizado estratificados en base al estadio T clínico, al PSA pre-tratamiento y al GS (21-23), si bien es cierto que las series quirúrgicas en general tienen un seguimiento más prolongado (10).

2 Radioterapia Externa con intención curativa

El objetivo de la RTE como tratamiento inicial en el CaP localizado es administrar una dosis tumoricida de radiación minimizando la irradiación de los tejidos normales circundantes (24). La radiación se administra a toda la glándula prostática debido a la naturaleza multifocal del CaP y a la incapacidad de localizar con precisión las zonas afectadas mediante medios no invasivos (23). Los volúmenes de tratamiento se individualizan para cada paciente en base a la estimación del riesgo de afectación de vesículas seminales y linfáticos pélvicos (25, 26). Estadios clínicos más avanzados, concentraciones de PSA más altas y mayores puntuaciones de *Gleason* se asocian a un mayor riesgo de afectación de vesículas seminales y linfáticos pélvicos (4, 5). En pacientes con alto riesgo de recaída puede realizarse la irradiación electiva de linfáticos pélvicos (23).

2.1 *Definición y Nomenclatura de Volúmenes Blanco*

Antes de detallar las diferentes técnicas de RTE deben conocerse los conceptos básicos referentes a la definición de los volúmenes de interés, previa al diseño y planificación de los tratamientos con RTE. Con objeto de homogeneizar la nomenclatura, definición y modo de prescribir la dosis a los diferentes volúmenes blanco y órganos de riesgo (OARs), la *International Commission on Radiation Units and Measurements* (ICRU) publicó tres informes con recomendaciones (ICRU-29, ICRU-50 e ICRU-62) en los que define los siguientes volúmenes (figura 1, tabla 2):

1. GTV (*Gross Tumour Volume*): Tumor macroscópico, palpable, visible o demostrable.
2. CTV (*Clinical Target Volume*): GTV más un margen que engloba a la extensión microscópica de la enfermedad.
3. PTV (*Planning Target Volume*): CTV más un margen que contiene todos los efectos de variaciones geométricas e incertidumbres, como los errores en el posicionamiento o el movimiento interno de los órganos.

Tanto GTV como CTV son conceptos anatómicos y biológicos, previos a la planificación, mientras que el PTV es un concepto geométrico. Estos contornos son la base para que el planificador realice posteriormente una representación gráfica en tres dimensiones de los volúmenes y órganos de riesgo, así como diversos cálculos geométricos.

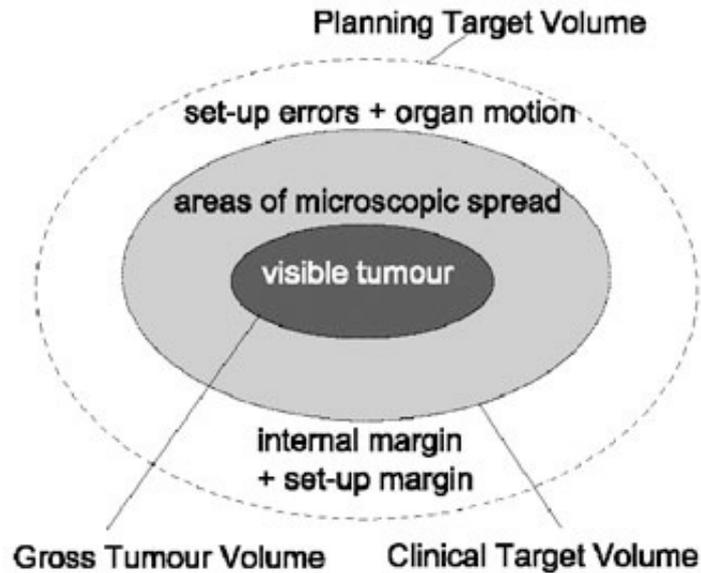


Figura 1. Volúmenes ICRU-50. Fuente: ICRU 50 - Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy. Bethesda, Md, USA: International Commission on Radiation Units and Measurements, 1993.

Tabla 2. Resumen de la nomenclatura ICRU para los volúmenes de interés, de 1970 hasta el presente. Abreviaturas: ICRU: International Commission on Radiation Units and Measurements. GTV: Gross Tumour Volume; CTV: Clinical Target Volume; PTV: Planning Target Volume.

ICRU-29 1970-1993	ICRU-50 1993-1999 (Presente)	ICRU-62 1999-Presente
Volumen Blanco	GTV CTV PTV	GTV CTV ITV (<i>Internal Target Volume</i>) PTV
Volumen Tratado	Volumen Tratado	Volumen Tratado
Volumen Irradiado	Volumen Irradiado	Volumen Irradiado
Órgano de Riesgo	Órgano de Riesgo	Órgano de Riesgo PRV (<i>Planning Risk Volume</i>)
Punto caliente (área fuera del blanco que recibe una dosis mayor que el 100% de la dosis de prescripción al blanco) (al menos 2 cm ² en una sección)	Punto caliente (volumen fuera del PTV que recibe una dosis mayor que el 100% de la dosis de prescripción al PTV) (> 15 mm de diámetro)	Punto caliente (volumen fuera del PTV que recibe una dosis mayor que el 100% de la dosis de prescripción al PTV) (> 15 mm de diámetro)
Heterogeneidad de dosis (no se da ningún valor)	Heterogeneidad de dosis (de -5% a +7% de la dosis de prescripción)	Heterogeneidad de dosis (de -5% a +7% de la dosis de prescripción)

2.2 Técnicas de Radioterapia Externa

Durante las últimas décadas, las técnicas de RTE han evolucionado permitiendo la administración de forma segura de dosis de radiación más altas. Así, con las técnicas de planificación estándar en 2D utilizadas hasta principios de 1990, las toxicidades agudas y crónicas limitaban las dosis a 67-70 Gy en el caso del CaP (10). En la década de los 90, el desarrollo de los planificadores tridimensionales permitió reducir el riesgo de toxicidad aguda y administrar tratamientos con dosis más altas. En la actualidad las técnicas conformadas y en particular la Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT) son el estándar de tratamiento con RTE. Estas técnicas conformadas permiten administrar dosis más altas al volumen blanco minimizando la irradiación que reciben los tejidos sanos, en comparación con los antiguos abordajes en 2D. Esta mejora en la precisión permite un descenso en la toxicidad y una mejora de la ratio terapéutica (27)

2.2.1 Radioterapia Conformada Tridimensional (3D-CRT)

La Radioterapia Conformada Tridimensional (3D-CRT) utiliza un software informático (planificador) e imágenes TC del paciente en posición de tratamiento para irradiar de forma precisa y adaptada un volumen tridimensional (10, 23). La 3D-CRT permite la administración de mayores dosis de irradiación con un menor riesgo de toxicidad tardía (27-31). Debido a que los márgenes de tratamiento son menores que con las técnicas 2D el volumen de tejido sano que recibe una dosis de radiación clínicamente significativa es menor (23).

En las imágenes axiales de TC se identifican y delimitan los volúmenes de interés: como CTVs se contornean la próstata y, en caso de indicación clínica, las vesículas seminales y los ganglios linfáticos pélvicos, y como órganos sanos el recto, la vejiga y las cabezas femorales. Al igual que en otras localizaciones tumorales, la forma tradicional de abordar el tratamiento del CaP con 3D.CRT es el de la utilización de campos fijos. El abordaje clásico utiliza 4 campos en caja o “*box*”, denominado así porque con entradas a 0° (anterior), 90° (lateral izquierdo), 180° (posterior) y 270° (lateral derecho) la zona de solapamiento de los campos sin conformar en el interior del paciente tiene una forma tridimensional semejante a una caja o prisma rectangular (figura 3).

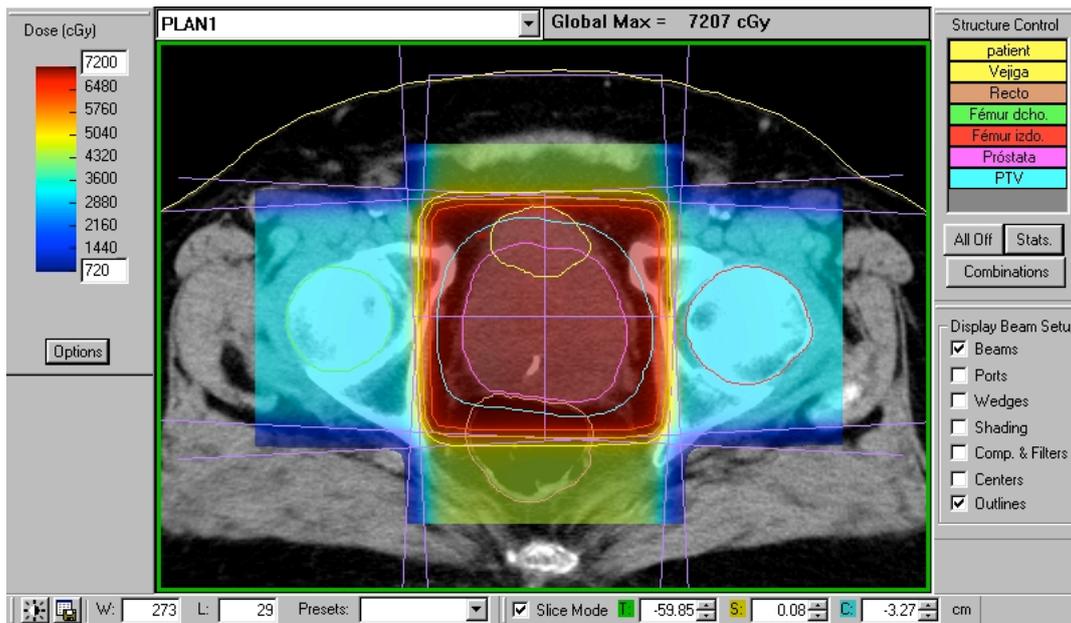


Figura 3. Ejemplo de tratamiento de cáncer de próstata localizado con 4 campos en caja.

Otras configuraciones incluyen un número mayor de campos, habitualmente entre 5 y 7 con diferentes angulaciones entre los mismos, con objeto de ajustar la dosis con mayor precisión al volumen de tratamiento evitando la entrada de los órganos sanos. Cada campo es entonces conformado, antiguamente utilizando bloques de *cerrobend* y actualmente con el colimador multiláminas de la unidad de tratamiento. Una vez realizado el ajuste de los campos, el planificador de tratamiento calcula la dosis en tres dimensiones y genera los histogramas dosis-volumen (HDV), representación gráfica de la dosis recibida por cada volumen contorneado (figura 4), permitiendo la asignación de una dosis determinada a cada volumen particular (23).

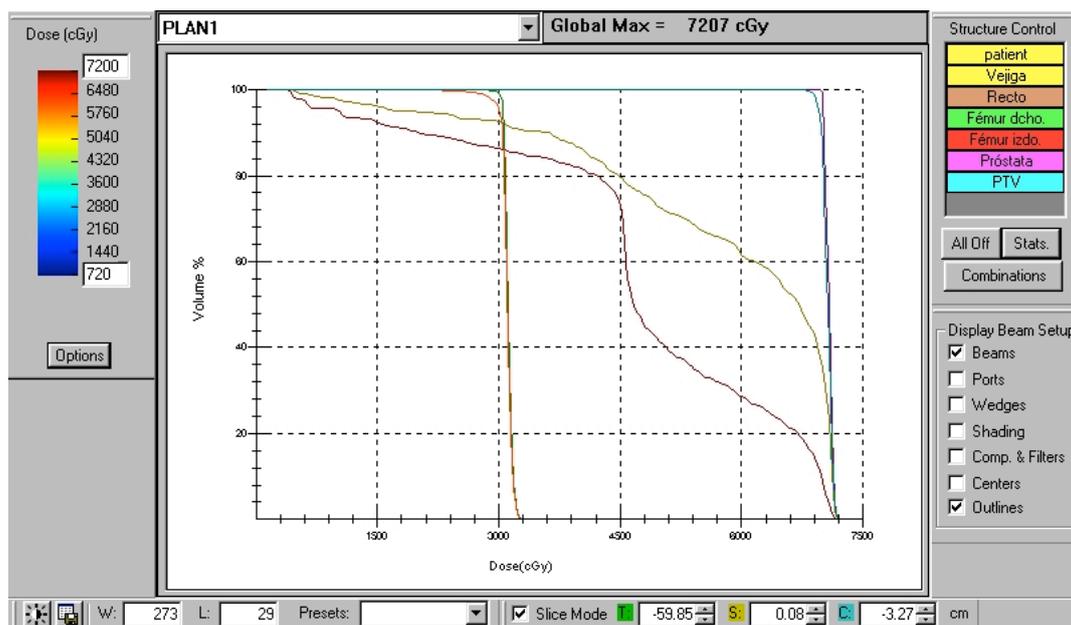


Figura 4. Ejemplo de Histograma Dosis-Volumen de un tratamiento con 4 campos en caja.

Finalmente el planificador genera radiografías reconstruidas digitalmente o DRRs para los campos de tratamiento o para campos de referencia *ad hoc*, que servirán de control de calidad en el posicionamiento diario del paciente, comparando la posición de estructuras óseas pélvicas con las visualizadas en imágenes portal (figura 5).

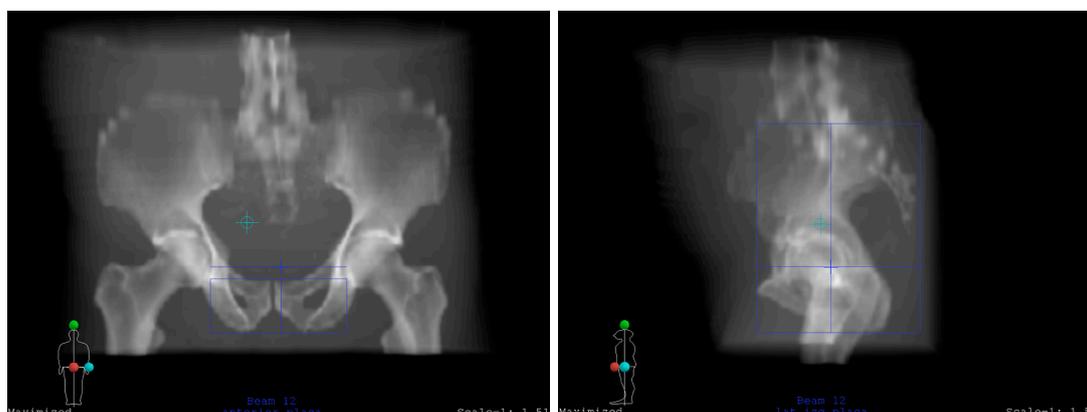


Figura 5. Ejemplo de radiografías reconstruidas digitalmente (DRR) a partir de cortes del TC de planificación, con campos rectangulares de referencia para el control del posicionamiento.

2.2.2 Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT)

La segunda generación de técnicas conformadas 3D, la IMRT, es una forma avanzada de 3D-CRT capaz de crear distribuciones de dosis alrededor de volúmenes blanco complejos e irregulares (32). En contraposición a la 3D-CRT, la IMRT utiliza haces de radiación con intensidad no uniforme. Esta modulación de la intensidad del haz se consigue variando la apertura del colimador multiláminas de forma estática (*step and shoot*) o dinámica (*sliding windows*), ya sea con el *gantry* en una posición fija o durante un arco (33). Actualmente es posible conseguir una ulterior modulación del haz variando la tasa de dosis o la velocidad del *gantry* durante su giro en tratamientos en arco o rotacionales, dando lugar a nuevas modalidades de IMRT, como la IMRT helicoidal (Tomoterapia) o la Arcoterapia Volumétrica Modulada (VMAT).

La IMRT permite aumentar con seguridad la dosis de irradiación a la próstata, reduciendo significativamente el riesgo de toxicidad gastrointestinal en comparación con la 3D-CRT (34, 35). El desarrollo reciente de modalidades ultra-conformadas de IMRT, permite en la actualidad llevar a cabo tratamientos de alta precisión con menos unidades de monitor (menor dosis integral al cuerpo del paciente) y con tiempos de tratamiento más cortos que la IMRT estándar (figuras 5 y 6).

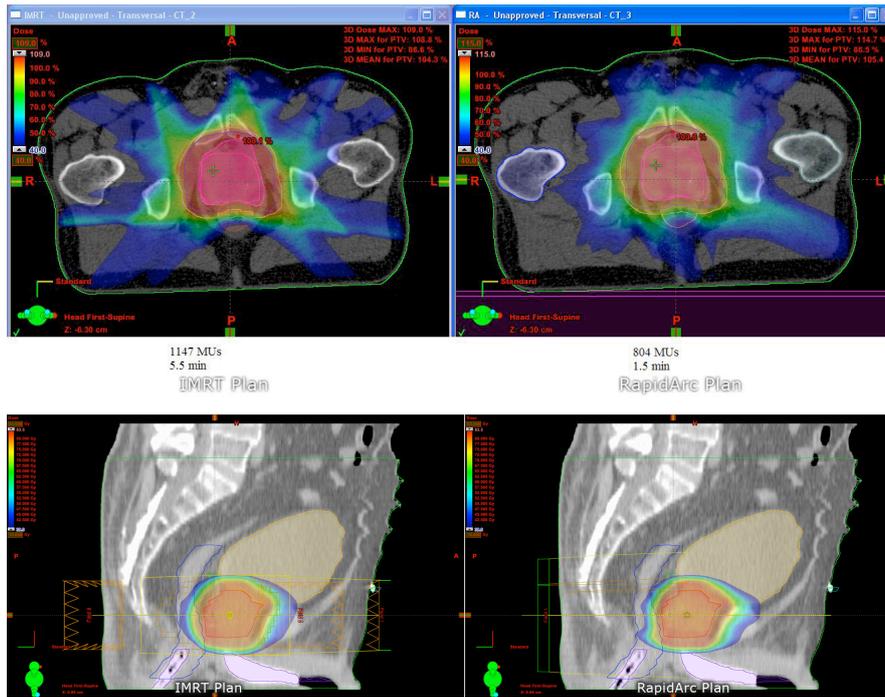


Figura 5. Comparación de dos planes de tratamiento en un paciente con cáncer de próstata localizado. A la izquierda un plan de IMRT estándar, a la derecha un plan de VMAT (RapidArc® - Varian®).
Fuente: Varian Medical Systems, Palo Alto, CA.



Figura 6. Ejemplo de moderno Acelerador Lineal con capacidades para tratamientos de alta precisión (IMRT, VMAT, IGRT, SBRT). Fuente: Varian Medical Systems, Palo Alto, CA.

2.2.3 IMRT frente a 3D-CRT

La IMRT se ha convertido en una técnica cada vez más disponible en los servicios de Oncología Radioterápica, y tanto en Europa como en Norteamérica a reemplazado en gran medida a formas más antiguas de 3D-CRT (36-38). Aunque no existen ensayos randomizados que compartan 3D-CRT con IMRT, esta última parece ser menos tóxica con dosis de radiación equivalentes por la menor exposición de los tejidos sanos. Además la IMRT puede ofrecer importantes ventajas dosimétricas en el tratamiento de los linfáticos pélvicos (32, 39), donde permite una mejor cobertura reduciendo las dosis al recto, colon, intestino delgado, vejiga y estructuras penianas (40, 41).

La toxicidad de la IMRT se comparó con la de la 3D-CRT en el brazo de dosis altas del ensayo del *Radiation Therapy Oncology Group* RTOG 0126 (42). En ese estudio 763 pacientes fueron randomizados a recibir 79,2 Gy, 257 de ellos fueron tratados con IMRT y 492 con 3D-CRT. La toxicidad genitourinaria (GU) y gastrointestinal (GI) grado ≥ 2 fue significativamente menos frecuente con IMRT que con 3D-CRT (15,1% vs 9,7%).

La IMRT podría mostrar un incremento de la toxicidad cuando se comparan dosis escaladas con dosis convencionales administradas con 3D-CRT. En una serie de una sola institución con 1.571 varones tratados por CaP localizado con un seguimiento de 15 años, 741 de ellos fueron tratados con IMRT a una dosis de 81 Gy mientras 830 fueron tratados con 3D-CRT a dosis más bajas (358 a $\leq 70,2$ Gy y 472 a 75,6 Gy) (34). Los síntomas urinarios agudos que requirieron tratamiento fueron significativamente más frecuentes con IMRT que con 3D-CRT (37% vs 22%), mientras que los síntomas rectales agudos fueron infrecuentes con ambas técnicas (3% vs 1%, respectivamente). La toxicidad urinaria tardía (frecuencia o urgencia, incontinencia, hematuria o estenosis) fue significativamente más frecuente en pacientes tratados con IMRT (20% vs 12%, $p = 0,01$) pero no se encontraron diferencias significativas entre ambos tratamientos en toxicidad urinaria grado ≥ 2 . Los pacientes tratados con IMRT presentaron una tasa de toxicidad gastrointestinal grado ≥ 2 a 10 años significativamente menor que los tratados con 3D-CRT (5% vs 13%, $p < 0,001$).

En una reciente revisión sistemática sobre el uso racional de las técnicas de IMRT y sus resultados clínicos tras dos décadas de utilización, publicada por De Neve y colaboradores en 2012 (43), se identificaron 8 series comparativas de casos comparando IMRT frente a tratamientos no-IMRT en CaP. A pesar de su heterogeneidad, las series comparativas de casos mostraron de forma consistente una menor toxicidad gastrointestinal aguda y tardía con IMRT. A los 60 meses tras la IMRT, se reportaron mejorías significativas en la función intestinal y en la calidad de vida relacionada con el CaP. No hubo diferencias en otros cuestionarios de síntomas ni en la calidad de vida global. En cuanto a eficacia anti-tumoral, las series

comparativas de casos no mostraron diferencias en el control de la enfermedad y en la supervivencia a 7 años entre los grupos de IMRT y no-IMRT. Sin embargo, cuando se realizó escalada de dosis, se reportaron mejores tasas de supervivencia libre de fallo bioquímico (SLFB) en pacientes tratados con IMRT.

2.2.4 Radioterapia guiada por imagen (IGRT)

Según el *Image-Guided Radiation Therapy Committee* de la RTOG, la RT guiada por imagen (IGRT) se refiere, en términos generales, a la administración de tratamientos usando modernos métodos de imagen, tales como TC, RMN, PET y ultrasonidos, en estructuras *target* y *no-target*, y en la definición, diseño y administración de la RT (44). Sin embargo el concepto actual de IGRT se refiere únicamente a la adquisición de imágenes en 2 o 3 dimensiones antes de cada fracción de tratamiento, corrigiendo el posicionamiento en función de la ubicación real del tumor y los órganos circundantes (23).



Figura 7. Sistema *Calypso 4D*[®] para localización y seguimiento del tumor durante el tratamiento. Fuente: Varian Medical Systems, Palo Alto, CA.

En los últimos años el uso de IGRT en CaP se ha incrementado sustancialmente. La localización diaria de la próstata utilizando técnicas de IGRT es esencial para acometer reducciones de márgenes al CTV, incrementar la precisión del tratamiento y reducir los síntomas relacionados con el tratamiento (45, 46). Técnicas de imagen como la ecografía transabdominal o el *Cone-beam-CT*, el implante de marcadores fiduciales con realización de imágenes portal de megavoltaje o imágenes de kilovoltaje estereoscópicas, el *tracking* o localización y seguimiento continuo mediante transpondedores electromagnéticos (*Sistema*

Calypso 4D[®], figura 7), o la inmovilización de la próstata mediante un balón rectal, pueden ser útiles para mejorar las tasas de curación y disminuir las complicaciones (10, 23).

2.3 Escalada de Dosis

El desarrollo de las técnicas antes descritas ha permitido llevar a cabo de forma segura la llamada “escalada de dosis”, es decir, el aumento de la dosis de radiación a la próstata. Los resultados de los ensayos randomizados (tabla 3) sugieren que la escalada de dosis se asocia con mejores resultados bioquímicos (47-51).

Estos ensayos incluyen pacientes de diferentes grupos de riesgo y utilizan diferentes esquemas de TDA neoadyuvante y adyuvante. A pesar de que todos los estudios han logrado resultados consistentes en términos de SLFB, hasta la fecha ningún ensayo ha demostrado beneficio de la escalada de dosis en términos de SG (22).

Tabla 3. Ensayos randomizados fase III sobre escalada de dosis en cáncer de próstata. Abreviaturas: SLFB: Supervivencia libre de fallo bioquímico. MDACC: M.D. Anderson Cancer Center; PROG: Proton Radiation Oncology Group; NKI: Nederlands Kanker Instituut; MRC: Medical Research Council; GETUC: Groupe d'Etudes des Tumeurs Uro-Génitales.

*SLFB Nadir+2. †TDA Neoadyuvante 3-6 meses.

Modificado de: Horwitz EM (FCCC) and Efstathiou (MGH), ASTRO 2011 Educational Session #204.

Ensayo (año)	Técnica de RTE	N	Dosis (Gy)	SLFB	p
MDACC (1993-1998)*	2D/3D-CRT	151	78	73% (10 años)	0,004
		150	70	50% (10 años)	
PROG 95-09 (1996-1999)	Protones/3D-CRT	195	79,2	83,3% (10 años)	< 0,0001
		196	70,2	67,6% (10 años)	
NKI (1997-2003)	3D-CRT	333	78	49% (10 años)	0,04
		331	68	43% (10 años)	
MRC RT-01 (1998-2002) [†]	3D-CRT	422	74	71% (5 años)	0,0007
		421	64	60% (5 años)	
GETUG 06 (1999-2002)	3D-CRT	153	80	72% (5 años)	0,036
		153	70	61% (5 años)	

El ensayo del M.D. Anderson (47, 52-54) comparó dos niveles de dosis, 70 vs. 78 Gy, administrados con RTE convencional en 301 pacientes con CaP T1b – T3 y un PSA pre-tratamiento > 10 ng/ml. Con una mediana de seguimiento de 8,7 años, los autores reportaron una SLP bioquímica o clínica del 78% en el grupo que recibió 78 Gy en comparación con el 59% en el grupo que recibió 70 Gy (p = 0,004). La diferencia era aún mayor entre los pacientes con PSA inicial > 10 ng/ml (78% vs. 39%, p = 0,001). Tras un seguimiento de 10 años el 16%

de los pacientes con CaP de alto riesgo tratados con 70 Gy habían fallecido por la enfermedad, frente al 4% de fallecimientos en pacientes tratados con 78 Gy ($p = 0,05$). Estos porcentajes fueron similares a los observados en pacientes con niveles de PSA más elevados (15% vs 2%, $p = 0,03$) (47).

El ensayo PROG 95-09 (48, 55) se llevó a cabo sobre 393 pacientes con enfermedad T1b – T2b, el 75% de los cuales presentaban un GS ≤ 6 y un nivel de PSA < 15 ng/ml. Los pacientes fueron randomizados a recibir un *boost* inicial sobre la próstata sola, utilizando protonterapia conformada a una dosis de 19,8 Gy ó 28,8 Gy, y a continuación 50,4 Gy más a un volumen mayor. Tras una mediana de seguimiento de 8,9 años se constató una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de Fallo Bioquímico (FB) a 10 años según la definición de la *American Society for Radiation Oncology* (ASTRO, 3 ascensos de PSA consecutivos), 32,4% en el grupo tratado con dosis convencional (70,2 Gy) frente a 16,7% en el grupo tratado con altas dosis (79,2 Gy) ($p < 0,0001$). Esta diferencia se mantuvo cuando sólo se evaluaron los pacientes de bajo riesgo (58% del total), siendo de 28,2% en el grupo de dosis convencional frente a 7,1% en el grupo de dosis escalada ($p < 0,0001$) (48).

En el ensayo fase III holandés NKI (49, 56, 57) se comparó la dosis de 68 Gy frente a la de 78Gy en 664 pacientes con estadios T1b – T4 N0 con niveles de PSA ≤ 60 ng/ml. El estudio demostró una tasa de FB (*Hazard Ratio*, HR: 0,80) y de Fallo Local (FL) (HR: 0,50) significativamente menor en el brazo tratado con 78 Gy. La SLFB (definición de Phoenix, nadir de PSA + 2) estimada a 5 y 10 años fue de 69% vs 61% y 49% vs 43%, para 78 Gy y 68 Gy, respectivamente (49).

El estudio MRC RT01 (50) comparó dosis más modestas, 64 Gy frente a 74 Gy, ambos brazos con TDA neoadyuvante, en 843 pacientes con tumores T1b – T3b. El estudio mostró un 11% de diferencia en la SLFB a 5 años a favor del tratamiento con dosis escalada ($p = 0,0007$).

En el fase III francés GETUG 06 (51, 58) se comparó la dosis de 70 Gy frente a 80 Gy con 3D-CRT en 306 pacientes con CaP localizado T1b – T3a, niveles de PSA < 50 ng/ml y una probabilidad de afectación ganglionar $< 10\%$ ó pN0. No se permitió la TDA antes, durante ni después de la RTE. Con una mediana de seguimiento de 61 meses se objetivó una menor tasa de FB a 5 años en el brazo tratado con 80 Gy respecto al brazo de 70 Gy cuando se utilizó la definición ASTRO de FB (39% vs 28%, $p = 0,036$), pero no cuando se utilizó la definición de Phoenix (32% vs 23,5%, $p = 0,09$).

En un meta-análisis (59) llevado a cabo sobre 7 ensayos randomizados englobando 2.812 pacientes se demostró una reducción significativa de la incidencia de FB en los pacientes tratados con dosis escaladas ($p < 0,0001$). Sin embargo no se obtuvieron diferencias en la tasa de mortalidad ($p = 0,38$) ni en la tasa de mortalidad cáncer-específica ($p = 0,45$). En el análisis por subgrupos, tanto los pacientes de riesgo bajo ($p = 0,007$), como los de riesgo intermedio ($p < 0,0001$) y alto riesgo ($p < 0,0001$) se beneficiaron de la escaldá de dosis. Sin embargo, se

constataron más casos de toxicidad GI tardía grado > 2 tras el tratamiento con dosis altas que tras el uso de dosis convencionales.

A la luz de estos hallazgos, las dosis convencionales de 70 Gy ya no se consideran adecuadas. Se estima que existe un 10-20% de ganancia en SLFB por cada 8-10 Gy que se incremente la dosis total (60). Las guías clínicas (10, 22) recomiendan una dosis mínima ≥ 74 Gy cuando se utiliza RTE con TDA, aunque advierten que con la evidencia actual no es posible hacer diferentes recomendaciones en función del grupo de riesgo. Existe evidencia nivel I del beneficio de la escalada de dosis en todos los grupos de riesgo, aunque probablemente en diferentes magnitudes (59).

Para el tratamiento con RTE del CaP de bajo riesgo se recomienda una dosis de al menos 74 Gy, ya que ofrece una SLFB significativamente superior en comparación con una dosis < 72 Gy (69% vs 63%, $p = 0,046$) (61). Una dosis de 75,6-79,2 Gy a la próstata (con o sin vesículas seminales) con fraccionamiento convencional (1,8-2 Gy/fracción) sería apropiada para pacientes con cánceres de bajo riesgo (10, 47, 48). Los pacientes de riesgo intermedio y alto riesgo deben recibir dosis más altas, de hasta 81,0 Gy (34, 62, 63). En el CaP de riesgo intermedio, muchas series han demostrado un impacto significativo de la escalada de dosis en la SLP a 5 años en tumores cT1c-T3, con un rango de dosis entre 76 y 81 Gy (56, 64, 65). En CaP de alto riesgo, la RTE con escalada de dosis mejora la SLFB a 5 años (66), pero parece insuficiente para cubrir el riesgo de recaída sistémica, por lo que será necesario añadir TDA. Una propuesta de esquema de dosis y tratamiento complementario con TDA se resumen en la tabla 4.

Tabla 4. Tratamiento según Grupo de Riesgo con fraccionamiento estándar (1,8-2 Gy/fracción).
Abreviaturas: CTV: *Clinical Target Volume*; VSP: Vesículas Seminales Proximales; VSD: Vesículas Seminales Distales; ECE: Extensión Extracapsular.

Volumen	Riesgo Bajo	Riesgo Intermedio	Riesgo Alto
CTV1	Próstata + VSP 75,6-79,2 Gy	Próstata + VSP 76-81 Gy	Próstata + VSP + ECE 76-81 Gy
CTV2	No	VSD 50 – 56 Gy	VSD 50-56 Gy
CTV3	No	No	Linfáticos pélvicos 45-50 Gy
TDA	No	6 meses	24-36 meses

2.4 Irradiación electiva de los linfáticos pélvicos

Uno de los aspectos clave de la RT incluye identificar qué pacientes se beneficiarán de la irradiación de los ganglios linfáticos pélvicos y qué pacientes se beneficiarán de la adición de TDA a la RT. No existe evidencia sólida que justifique la irradiación profiláctica de los

linfáticos pélvicos (45-50 Gy), ya que los ensayos randomizados no han podido demostrar beneficio en el grupo de alto riesgo (67-70). Habitualmente el estado patológico de los linfáticos regionales en varones con CaP localizado tratados con RT es desconocido (Nx) (23). Para estimar la probabilidad de afectación linfática regional y seleccionar pacientes para irradiación pélvica se han utilizado varios parámetros clínicos y patológicos (ver apartado 4.1.2. Crecimiento y diseminación tumoral) (3, 12, 71). La realización de linfadenectomía pélvica extendida podría ser útil a la hora de mejorar la selección de pacientes que se beneficiarían de la irradiación pélvica. Los resultados de la linfadenectomía pélvica, sobre todo en pacientes jóvenes, permitirán adaptar los PTVs ganglionares y la duración de TDA, es decir, no irradiación pélvica en pacientes pN0, e irradiación pélvica en pacientes pN1 y TDA a largo plazo (38). Los beneficios potenciales de la escalada de dosis con IMRT a los linfáticos pélvicos están siendo investigados mediante dos ensayos fase 2 actualmente en marcha, uno de la RTOG y otro en Reino Unido.

Según el panel de expertos de la NCCN, los pacientes con CaP de alto riesgo son candidatos a irradiación de los ganglios linfáticos pélvicos (45-50 Gy) y la adición de TDA neoadyuvante, concomitante y adyuvante durante un total de 2-3 años, o bien una TDA corta de 4-6 meses si solo tienen un factor de alto riesgo (10). En los pacientes con CaP de riesgo intermedio, puede considerarse la irradiación de los linfáticos pélvicos y TDA corta neoadyuvante, concomitante y adyuvante durante 4-6 meses (10). Los pacientes con cánceres de bajo riesgo no deben recibir irradiación pélvica ni TDA (10).

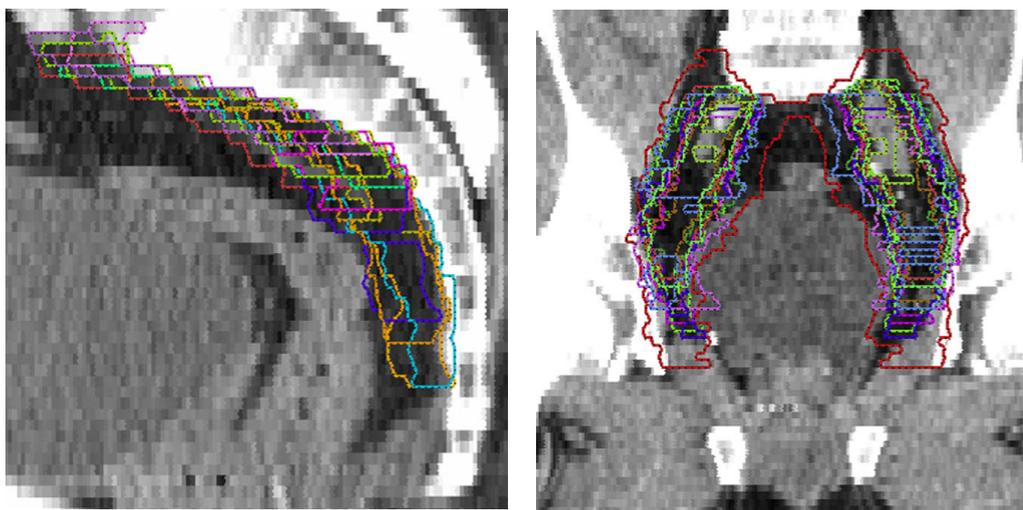


Figura 8. Volúmenes contorneados por 11 expertos de la RTOG para alcanzar el consenso en la delimitación del CTV ganglionar. Fuente: Lawton et al. Variation in the definition of clinical target volumes for pelvic nodal conformal radiation therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009 Jun 1;74(2):377-382.

Con objeto de uniformizar los tratamientos dentro de 2 ensayos clínicos en marcha sobre pacientes de CaP de alto riesgo que requieren irradiación pélvica, la RTOG publicó en 2009 un consenso de delimitación del *Clinical Target Volumen* (CTV) ganglionar pélvico, basado en estudios de linfografías, series quirúrgicas de disecciones ganglionares y la opinión de expertos (figura 8) (72).

El CTV ganglionar pélvico propuesto por la RTOG es el siguiente:

1. Inicio a nivel de los vasos ilíacos comunes distales, en el espacio entre L5 y S1.
2. Añadir un margen de 7 mm a los vasos ilíacos, dejando fuera intestino delgado, vejiga y marco óseo.
3. Tratar los ganglios presacros (solo subaórticos) a nivel S1-S3.
4. Dejar de contornear los ilíacos externos al llegar a la parte superior de las cabezas femorales (referencia ósea del ligamento inguinal).
5. Dejar de contornear los ganglios obturadores en la parte superior de la sínfisis del pubis.

2.5 Radioterapia Externa frente a Prostatectomía Radical

La RTE en CaP presenta diferentes ventajas sobre el tratamiento quirúrgico. La RTE evita las complicaciones asociadas con la cirugía, como el sangrado, los efectos relacionados con las transfusiones, así como los riesgos asociados a la anestesia, como el infarto de miocardio o la embolia pulmonar. Tanto la 3D-CRT como la IMRT son técnicas ampliamente disponibles en la práctica clínica habitual y son factibles en pacientes con una amplia gama de edades. Además, la RTE conlleva un riesgo muy bajo de incontinencia urinaria y de estenosis uretral, y supone una buena oportunidad de conservación a corto plazo de la función eréctil (73). En un reciente estudio publicado por Resnick y colaboradores comparando la función urinaria, intestinal y sexual a largo plazo en pacientes sometidos a PR (1.164 pacientes) o RTE (491 pacientes), no se encontraron diferencias significativas en los resultados funcionales a 15 años entre ambas técnicas (74). Combinada con la TDA, la RTE mejora la supervivencia en cáncer localmente avanzado, gracias a su capacidad para erradicar extensiones del tumor más allá de los márgenes de la próstata (75). Sin embargo, la adición de TDA aumenta el riesgo de disfunción eréctil (76).

Las desventajas de la RTE incluyen la duración total del tratamiento, que puede llegar a ser (con fraccionamiento convencional) de hasta 8 a 9 semanas. Hasta el 50% de los pacientes tienen síntomas temporales urinarios o intestinales durante el tratamiento, existe un riesgo bajo pero definido de síntomas rectales prolongados en el tiempo por proctitis actínica, y el riesgo de disfunción eréctil aumenta con el tiempo (73, 76). Además, si se produce una recidiva, la cirugía

de rescate se asocia a un mayor riesgo de complicaciones comparado con la cirugía primaria (77).

Las contraindicaciones de la RTE incluyen los antecedentes de RT pélvica previa, la enfermedad inflamatoria activa del recto o ser portador de una sonda urinaria permanente. Las contraindicaciones relativas incluyen las vejigas con muy escasa capacidad, la diarrea crónica moderada o grave, la colitis ulcerosa inactiva y la obstrucción del tracto urinario inferior que requiera talla suprapúbica (10).

3 Radioterapia Externa Postoperatoria: Adyuvancia y Rescate

La RTE postoperatoria puede administrarse de forma adyuvante, poco tiempo después de la cirugía, o como técnica de rescate cuando el paciente presenta una recaída, habitualmente meses o años tras la PR.

3.1 *RTE Adyuvante (ART)*

Las características principales de la ART son las siguientes:

1. Se administra cuando ha existido un PSA tras PR indetectable.
2. Los criterios patológicos para indicar la RTE son: presencia de extensión extracapsular (pT3a), invasión de vesículas seminales (pT3b) y/o márgenes quirúrgicos afectados.
3. Se administra la RTE 3-12 meses después de la cirugía, ya que debe esperarse a la recuperación de la continencia urinaria.
4. Objetivo: reducir el riesgo de recaída bioquímica y eventualmente el de recaída local en el futuro.

Existe evidencia de nivel I procedente de ensayos randomizados fase III maduros (78-80) que apoya la indicación de RTE postoperatoria tras PR en pacientes con factores patológicos adversos o niveles de PSA detectables (tabla 5). Esta evidencia procede de los siguientes estudios:

1. Ensayo Clínico Randomizado Fase III de la *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) 22911 (1992-2001), con una actualización publicada con 10,6 años de seguimiento (79, 81).
2. Ensayo Clínico Randomizado Fase III del *Southwest Oncology Group* SWOG S8794 (1988-1997) con una actualización publicada con 12,6 años de seguimiento (78, 82).
3. Ensayo Clínico Randomizado Fase III del *Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie* ARO 96-02 (1997-2004), con una actualización publicada con 10 años de seguimiento (80, 83)
4. Revisión Sistemática de la Colaboración Cochrane (2011): 3 Ensayos randomizados con 1.815 pacientes (84).

5. Revisión sistemática y Meta-análisis de King (2012): 41 estudios randomizados y no randomizados con 5.597 pacientes (85).

Tabla 5: Resultados de los Ensayos Fase III sobre RTE Adyuvante. Abrev.: FU: Follow-up. SLM: Supervivencia Libre de Metástasis. HR: Hazard Ratio. *Tras una mediana de FU de 12,6 años. NNT para prevenir 1 caso de metástasis: 12,2.							
Ensayo (año)	N	FU (años)	Resultado	PR	PR + RTE	HR	p
EORTC 2291 (1992-2001)	1.005	10,6	SLFB	38%	61%	0,49	< 0,0001
SWOG S8794 (1988-1997)	425	10,6	SLFB	35%	64%	0,43	< 0,001
			SLM*	54%	43%	0,71	0,016
			SG*	52%	41%	0,72	0,023
ARO 96-02 (1997-2004)	385	10	SLFB	35%	56%	0,51	0,00002

Las conclusiones de la evidencia publicada se pueden resumir en los siguientes puntos:

1. La ART es superior a estrategias de *esperar y ver* en términos de SLFB, supervivencia libre de recurrencia local y supervivencia libre de fallo clínico a 5 años en pacientes con características de alto riesgo (márgenes positivos, extensión extracapsular, invasión de vesículas seminales) (81-83). El beneficio en SLFB y en control local se mantiene a 10 años (78-80).
2. Solo uno de los ensayos (SWOG S8794) ha demostrado beneficio de la ART en términos de supervivencia libre de metástasis (SLM) (HR: 0,71, p = 0,016) y SG (HR: 0,72, p = 0,023), y fue necesario alcanzar una mediana de seguimiento de 12,6 años para que tal beneficio fuera estadísticamente significativo (78). En este estudio se concluye que es necesario tratar 12,2 varones con tumores T3 con ART para prevenir 1 caso de metástasis a distancia.
3. La supervivencia libre de metástasis es mejor si la RT se administra en pacientes con PSA post-PR $\leq 0,2$ ng/ml en comparación con cifras de PSA post-PR $> 0,2$ ng/ml (78). Esto favorece una estrategia de adyuvancia en vez de de esperar al rescate.
4. Ningún ensayo ha demostrado beneficio de la ART en términos de Supervivencia Cáncer-Específica (SCE) (84).

Sin embargo, la publicación de estos estudios ha tenido un impacto escaso en el porcentaje de derivaciones de pacientes con factores de riesgo post-PR a los Servicios de Oncología

Radioterápica. Uno de los principales argumentos en contra de la ART en estos pacientes es que el 50% de los pacientes en los brazos control de los ensayos randomizados, es decir, pacientes que teniendo factores de riesgo adversos no recibieron ART y se les realizó observación, nunca presentaron una recaída bioquímica. Por lo tanto, existe el riesgo de sobre-tratar a un subgrupo de pacientes que además tendrían que sufrir las toxicidades secundarias a la ART. Sin embargo, este argumento puede rebatirse si observamos los resultados oncológicos que se obtienen con ART frente a la RT de rescate y la escasa toxicidad que aporta. Como puede verse en la tabla 6, las toxicidades publicadas en los ensayos randomizados sobre ART no son excesivas (86), salvo en el caso de la estenosis uretral, que es casi el doble en pacientes tratados con ART en comparación con pacientes no tratados (87). Sin embargo, estas toxicidades fueron menores en el estudio alemán ARO 96-02, el único que administró el tratamiento adyuvante con técnicas de RTE modernas (83).

Tabla 6. Toxicidad publicada en los Ensayos Fase III de RTE Adyuvante. Abreviaturas: PR= Prostatectomía Radical; RTA = Radioterapia Adyuvante; ARO = *Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie*; EORTC = *European Organization for Research and Treatment of Cancer*; SWOG = *Southwest Oncology Group*.

*ARO 96-02: Único con técnicas modernas de RT.

Ensayo	Toxicidad	PR	PR + RTA
EORTC 22911	Tardía grado 3	2,6%	4,2%
SWOG S8794	Proctitis & Rectorragia	0%	3,3%
	Estenosis uretral	9,5%	17,8%
	Incontinencia urinaria	2,8%	6,5%
ARO 96-02*	Urinaria Grado 2	0%	2%
	Rectal Grado 2	0%	1,4%

En 2011, la Colaboración Cochrane publicó una revisión sistemática sobre la ART tras PR, en la que identificó los 3 ensayos clínicos publicados englobando a 1.815 pacientes (84). Los resultados de esta revisión sistemática se resumen en la tabla 7. Respecto a la toxicidad, el estudio de la Colaboración Cochrane concluyó que la ART produce un aumento de la toxicidad gastrointestinal aguda y tardía, estenosis urinaria (Diferencia de Riesgo (DR) 0,05; IC 95% 0,01 a 0,09) e incontinencia (DR 0,04; IC 95% 0,01 a 0,08). Sin embargo, no incrementa la disfunción eréctil ni empeora la calidad de vida (DR 0,01; IC 95% -0,06 a -0,26), aunque los datos en este sentido son limitados (84).

Tabla 7. Resultados de la Revisión Sistemática Cochrane. Tomado de: Daly T, Hickey BE, Lehman M, Francis DP, See AM. Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy for prostate cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 12, Art, No.: CD007234, DOI: 10.1002/14651858.CD007234.pub2.

Objetivo	Diferencia de riesgo a 5 años	Diferencia de riesgo a 10 años
Supervivencia Global	0,00 (IC 95% -0,03 a 0,03)	-0,11 (IC 95% -0,20 a -0,02)
Mortalidad Cáncer-Específica	-0,01 (IC 95% -0,03 a 0,00)	--
Enfermedad MTS	-0,00 (IC 95% -0,04 a 0,03)	-0,11 (IC 95% -0,20 a -0,01)
Control Local	-0,10 (IC 95% -0,13 a -0,06)	-0,14 (IC 95% -0,21 a -0,07)
SLFB	-0,16 (IC 95% -0,21 a -0,11)	-0,29 (IC 95% -0,39 a -0,19)

Para minimizar el sobre-tratamiento potencial, existe alguna evidencia para considerar el ofrecer vigilancia con PSA y retrasar la RT hasta el FBQ al subgrupo de pacientes con un GS \leq 7 y pT3a R0 ó pT2 R1, ya que la gran mayoría de ellos cuando experimentaron un FB lo hicieron con un tiempo de duplicación del PSA (TD-PSA) \geq 10 meses (88). Cuando se administró la SRT a pacientes con ese TD-PSA su riesgo de muerte no fue mayor que el de aquellos tratados con ART. Por el contrario, los pacientes con GS 8 – 10 y pT3a, pT3b o enfermedad R1, o aquellos con GS \leq 7 y pT3a R1 o pT3b que experimentaron FB lo hicieron frecuentemente con TD-PSA $<$ 10 meses. Para los pacientes con un TD-PSA $<$ 10 meses, la SRT sí se asoció con un mayor riesgo de muerte en comparación con ART. Por lo tanto, y a la espera de los resultados de los dos grandes ensayos randomizados actualmente en marcha (RADICALS y RAVES), puede considerarse el realizar un seguimiento con PSA y retrasar la RT hasta la aparición del FB en varones con GS \leq 7 y pT3a R0 ó pT2 R1 (89).

A dosis de 64-70 Gy se consiguen niveles de PSA indetectables en 80-90% de los casos a 5-10 años tras ART (60). Por último, hay que tener en cuenta que en pacientes \geq 70 años debe valorarse cuidadosamente la indicación, ya que según la última actualización del Ensayo EORTC 22911, la RT podría tener un efecto deletéreo (79).

3.2 RTE de Rescate (SRT)

Aunque la recomendación de ART en pacientes con características patológicas de alto riesgo se basa en resultados maduros de ensayos randomizados, todavía no está claro el mejor abordaje para el aumento de PSA tras PR. En pacientes con esas características de riesgo, la decisión entre ART o *esperar y ver* hasta el FB es aún controvertida, y el esquema, la dosis y el momento óptimos de la RT postoperatoria no están bien definidos (90). La RTE de rescate (SRT) se define como la administración de RTE al lecho prostático y a los tejidos circundantes

(a veces incluyendo los ganglios linfáticos) en un paciente con un fallo de PSA después de la PR, pero sin evidencia de metástasis a distancia (91). Se considera SRT cuando se administra en alguno de las siguientes situaciones:

1. Cuando existe un PSA persistentemente detectable (PD-PSA, $\geq 0,1$ ng/ml) después de la PR.
2. En casos de recaída bioquímica tras PR, definida como la elevación diferida del PSA después de haberse alcanzado un nivel de PSA indetectable tras la cirugía, siendo este PSA $> 0,2$ ng/ml en 2 determinaciones consecutivas (22, 92).
3. Objetivo: reducir el riesgo de fallo local y la consecuente progresión a MTS a distancia y muerte por CaP.

Tras una PR completa el PSA suele hacerse indetectable en las 6 semanas siguientes (93). Un PD-PSA tras PR generalmente indica la presencia de enfermedad residual, tanto micrometástasis como tumor residual en la pelvis. Aunque la definición de recaída bioquímica tras PR sigue siendo motivo de controversia, parece que 2 incrementos consecutivos del PSA $> 0,2$ ng/mL representan el consenso internacionalmente aceptado. Sin embargo, las guías clínicas internacionales (*American Urological Association - AUA*, *ASTRO*, *European Association of Urology - EAU*) no definen con claridad este punto de corte, indicando en ellas niveles $>$ y $\geq 0,2$ ng/ml, indistintamente (22, 92, 94). Otros autores han identificado el nivel de PSA $> 0,4$ ng/mL seguido por otro PSA en ascenso como la definición de recaída bioquímica que mejor predice el desarrollo de metástasis a distancia y por tanto la mortalidad cáncer-específica (95). Con objeto de determinar el mejor punto de corte de PSA para la definición de recaída bioquímica se llevó a cabo un estudio retrospectivo sobre 2.782 pacientes sometidos a PR por CaP localizado. Una vez detectada la recaída de PSA, se produjo un incremento posterior en la cifra de PSA en un 49%, 62% y 72% de los pacientes con niveles de PSA al fallo de 0,2, 0,3 y 0,4 ng/ml, respectivamente. Estos datos indican que sólo la mitad de los pacientes con un PSA de 0,2 ng/ml continuará con progresión bioquímica, y por tanto podrían manejarse inicialmente de forma conservadora (96).

Para intentar determinar si la elevación del PSA tras la PR se debe a una recurrencia local o sistémica, puede resultar útil el uso de la cinética del PSA (97-101) y otros factores patológicos (102-104) identificados en diferentes estudios (tabla 8). Así, un FB que se produce en los 2 primeros años tras la PR se asocia con mayor frecuencia a enfermedad a distancia oculta (98, 99). Si la velocidad de PSA es $< 0,75$ ng/ml/año indica un 94% de riesgo de recurrencia local, pero si es $\geq 0,75$ ng/ml/año indica un 56% de riesgo de metástasis a distancia (100). Del mismo modo se ha reportado que una mediana de TD-PSA $< 4,3$ meses es predictor de fallo a distancia, mientras que cuando este valor es de 11,7 meses es un buen predictor de fallo local

(101). Otros factores que pueden ayudar a establecer la localización de la recaída son el estadio patológico (102) y el GS (103, 104). Los estadios pT2-3a (especialmente con márgenes negativos, lo que indica una enfermedad confinada a la pieza) y los GS < 8 suelen asociarse más a recidivas locales, mientras que los pT3b-4 y/o pN1 y los GS ≥ 8 se asocian más a recaídas sistémicas y muerte por CaP.

Tabla 8. Cinética del PSA y factores clínicos y patológicos relacionados con la localización de la recurrencia en fallo bioquímico tras prostatectomía radical. Abreviaturas: ILE: Intervalo libre de enfermedad; PSA: Antígeno Prostático Específico; vPSA: Velocidad del PSA; TD-PSA: Tiempo de duplicación del PSA.

Variable (Referencia)	Puntos de corte / subgrupos evaluados	
	Enfermedad Local	Enfermedad Sistémica
ILE (98, 99)	> 2 años	< 2 años
vPSA (100)	< 0,75 ng/ml/año	≥ 0,75 ng/ml/año
TD-PSA (88, 101)	≥ 11,7 meses	≤ 4,3 meses
	≥ 10 meses	< 10 meses
Gleason Score (103, 104)	GS < 8	GS ≥ 8
Estadio Patológico (102)	pT2-3 ^a (R1)	pT3b-4 y/o pN1

Es posible predecir una recaída local con una probabilidad del 80% cuando aparece un incremento del PSA > 3 años después de la PR, un TD-PSA > 11 meses, un GS < 7 y un estadio ≤ pT3a pN0, pTx R1. Es posible predecir una recaída sistémica con una probabilidad > 80% cuando aparece un incremento del PSA < 1 año después de la PR, un TD-PSA de 4-6 meses, un GS 8-10 y un estadio ≤ pT3b, pTx pN1 (105). En 148 pacientes con FB tras tratamiento local y un TD-PSA < 12 meses, los factores predictores de SLP fueron el GS (p = 0,006), el PSA en el momento del tratamiento (p < 0,001) y el TD-PSA (p < 0,001) (106).

La ecografía transrectal no es útil en la detección de recidivas locales tras PR debido a su escasa sensibilidad y especificidad. Incluso bajo guía ecográfica, la sensibilidad de las biopsias de la anastomosis vésico-uretral es escasa: 40-71% para niveles de PSA > 1 ng/ml y 14-45% para PSA < 1 ng/ml (107). Por tanto, debido a que una biopsia negativa no descarta la presencia de una recidiva local y una biopsia positiva tampoco descarta la presencia de metástasis, suele indicarse SRT en caso de FB sin necesidad de tener evidencia histológica de la recidiva local. La mejor prueba para detectar recurrencia local es la resonancia magnética multiparamétrica con contraste dinámico (DCE-MRI) (108), que ofrece una sensibilidad del 84-88% y una especificidad del 89-100% cuando el PSA está entre 0,8 y 1,9 ng/ml (108-110). Cuando el nivel de PSA es < 0,5 ng/ml (umbral para considerar precoz la RT de rescate) la tasa de detección está aún por determinarse, aunque en un estudio con PSA < 0,3 ng/ml dicha tasa cayó hasta el 13% (111). El PET-Colina también puede detectar recaídas locales, pero tiene una sensibilidad menor

que la resonancia cuando el PSA es < 1 ng/ml (112). La localización más frecuente de la recidiva local es la región perianastomótica (30-66%), seguida de la región retrovesical (59%), el resto de vesículas seminales (22%) y los márgenes quirúrgicos anteriores o laterales (9%) (113).

Respecto al estudio de extensión, lo más frecuente es que las pruebas de imagen como el TC y la gammagrafía ósea no muestren evidencia de recaída (114), excepto cuando el PSA es > 7 ng/ml (115, 116). Un TD-PSA < 6 meses o una velocidad del PSA (vPSA) $> 0,5$ ng/ml/mes son predictores de positividad en la gammagrafía ósea (115, 117). La sensibilidad del TC para detectar recidivas locales o metástasis linfáticas es baja, y solo el 11-14% de los pacientes con FB tienen un TC positivo (115). En un estudio, la media de PSA y de vPSA de 132 pacientes con FB y TC positivo fue de 27,4 ng/ml y 1,8 ng/ml/mes (117). Por todo ello sólo debe realizarse estudio de extensión con TC y Gammagrafía ósea en casos de FB con TD-PSA < 6 meses, PSA > 10 ng/ml ó vPSA $> 0,5$ ng/ml/mes, o bien con síntomas óseos (22).

El intervalo desde la PR hasta la aparición del FB, el GS de la pieza de PR y el TD-PSA son predictores independientes de metástasis a distancia (99) y de muerte por CaP (118, 119), por lo que pueden servir para seleccionar pacientes para terapias de rescate más agresivas incluyendo TDA (120). Por otro lado, los pacientes con márgenes positivos tras la PR y una progresión bioquímica posterior tienen una mayor probabilidad de enfermedad local (114, 121), y podrían ser candidatos para la escalada de dosis. En el LIII Congreso de la ASTRO de 2011, los expertos recomendaron escalar la dosis de SRT hasta los 74 Gy si existe enfermedad local visible en la RMN (60). Varias revisiones (114, 121) han tratado de recopilar los factores predictivos de respuesta a la RT de rescate, en función de los cuales es posible establecer 3 subgrupos de tratamiento (tabla 9):

Tabla 9: Subgrupos pronósticos tras recaída bioquímica tras Prostatectomía Radical.
 Abreviaturas: SRT: Radioterapia de rescate; TD-PSA: Tiempo de duplicación del PSA; VVSS: Vesículas seminales; GS: *Gleason Score*.
 † Recomendación ASTRO 2011(60).
 *Cuando se dan simultáneamente, el riesgo de metástasis a 5 años es $> 65\%$ (99).
 § SG estimada de 12-25% a 4 años (121).

SRT sola	SRT + TDA (alguna de las siguientes)	Sólo TDA (3 ó más de las siguientes)
Tiempo al FB ≥ 2 años.	Invasión de VVSS.	Tiempo al FB < 2 años*
GS de la pieza ≤ 7 .	PSA pre-RT > 1 ng/ml.	GS de la pieza $\geq 8^*$.
TD-PSA > 10 meses.	GS de la pieza > 7 .	TD-PSA < 10 meses*.
Márgenes positivos.	GS de la pieza 8-10 + PSA	Márgenes negativos.
PSA pre-RT < 1 ng/ml.	pre-RT $> 0,3$ ng/ml [†] .	PSA pre-RT > 2 ng/ml [§] .
No invasión de VVSS.		

La evidencia que apoya la eficacia de la SRT viene del análisis de subgrupos de dos de los tres ensayos sobre ART (78, 79) y algunos estudios observacionales que comparan los resultados de SRT con la observación en pacientes con recidiva bioquímica o local (122, 123). Los ensayos SWOG 8794 y EORTC 22911 incluyeron un subgrupo de pacientes con PSA-PD post-PR (considerados como pacientes de rescate), en los que la SRT demostró una reducción significativa en las tasas de FB (79) y de metástasis a distancia (78). Los estudios observacionales también indican que la SRT mejora los resultados en comparación con ningún tratamiento adicional, en términos de control local, progresión sistémica, necesidad de TDA y SCE (122, 123). Sin embargo, los beneficios de la SRT pueden limitarse solo a determinados subgrupos de riesgo, habiéndose identificado los siguientes (91):

- Pacientes con TD-PSA < 6 meses y tumores pT3.
- Pacientes tratados antes de los 2 años tras la recurrencia.
- Pacientes con PSA pre-SRT ≤ 2 ng/ml.
- Pacientes que alcanzan un PSA indetectable tras la SRT.
- Pacientes con TD-PSA > 6 meses, márgenes positivos y GS 8-10.

Un gran número de estudios observacionales han reportado peores resultados con SRT cuando están presentes ciertas características de alto riesgo (GS más altos, invasión de vesículas seminales y extensión extracapsular) (91). Factores predictores de progresión tras SRT son (análisis multivariante) el GS ≥ 8 (HR: 2,6, IC95% 1,7-4,1; $p < 0,001$), un PSA pre-RT de rescate > 2 ng/ml (HR: 2,3, IC95% 1,7-3,2; $p < 0,001$), los márgenes quirúrgicos negativos (HR: 1,9, IC95% 1,4-2,5; $p < 0,001$), un TD-PSA ≤ 10 meses (HR: 1,7, IC95% 1,2-2,2; $p = 0,001$) y la invasión de las vesículas seminales (HR: 1,4, IC95% 1,1-1,9; $p = 0,02$) (124).

¿En qué momento debe remitirse a un paciente con recaída bioquímica tras PR para recibir SRT?. La evidencia demuestra que, una vez diagnosticado el FB, cuanto antes se administre la SRT mejores resultados se obtienen, y que el PSA previo a la SRT debe ser lo más bajo posible, preferentemente $< 0,5$ ng/ml (120, 125). Un reciente análisis conjunto de 1.212 pacientes tratados con SRT precoz reportó, después de una mediana de seguimiento de 51 meses, tasas de SLFB a 2 y 5 años de 78-92% y 71,1%, respectivamente, cuando los niveles de PSA pre-SRT fueron $\leq 0,5$ ng/ml (125). La SRT precoz representa, por tanto, una posibilidad real de curación en estos pacientes. Con un PSA pre-SRT $\leq 0,2$ ng/ml, la Supervivencia Libre de Recaída (SLR) se acerca al 64% (85), y si es $< 0,5$ ng/ml, más del 60% de los pacientes alcanzarán un PSA indetectable, proporcionando una SLP a 5 años de alrededor del 80% (126). Los resultados de los estudios sobre SRT ordenados pro niveles de PSA pre-SRT se resumen en la tabla 10 (120, 126-134).

Tabla 10. Estudios de radioterapia de rescate ordenados por nivel de PSA pre-tratamiento. Abreviaturas: TDA: Terapia de deprivación androgénica; mPSA: Mediana de Antígeno Prostático Específico; SRT: Radioterapia de rescate; mDosis: Mediana de dosis; SLFB: Supervivencia libre de fallo bioquímico; SLP: Supervivencia libre de progresión. Modificado de: Mottet N, Bastian PJ, Bellmunt J, van den Bergh RCN, Bolla M, van Casteren NJ, et al. The European Association of Urology (EAU) Guidelines on Prostate Cancer. Update Apr 2014

Referencia	N	TDA (%)	mPSA pre-SRT (ng/ml)	mDosis (Gy)	SLFB / SLP	Resultados a 5 años
Siegmann, 2011	301	0	0,28	66,6 / 70,2	74% (2 años)	55% vs. 88% @ 66,6 vs 70,2 Gy
Wiegel, 2009	162	0	0,33	66,6	54% (3,5 años)	60% vs 33% @ PSA ≤0,5 vs >0,5
Goenka, 2011	285	31	0,40	> 70 (72%)	37% (7 años)	39%
Cremers, 2010	197	0	0,59	63 (a 2,25/día) (88%)	59% (5 años)	--
Bernard, 2010	364	0	0,60	64,8	50% (5 años)	--
Buskirk, 2006	368	15	0,70	64,8	46% (5 años)	63% vs 51% @ PSA <0,5 vs 0,5-1
Pazona, 2005	223	4,5	0,80	63	40 / 25% (5/10 años)	42% vs 30% @ <1.2 vs ≥1,3
Pisansky, 2000	166	4	0,90	64	46% (5 años)	61% vs 36% @ PSA ≤1 vs >1
Soto, 2012	441	24	< 1 (58%)	68	63 / 55% (3 años) TDA sí/no	44 / 40% TDA sí / no
Stephenson 2007	1.540	14	1,1	64,8	32% (6 años)	37%

Aunque es bien sabido que la escalada de dosis de RT mejora SLFB cuando se utiliza como tratamiento primario en CaP localizado, la dosis óptima en SRT no ha sido bien definida debido a la falta de estudios prospectivos. Las dosis de SRT publicadas son algo más altas que las de ART, en su mayoría entre 60 y 70 Gy (mediana 65 Gy) (91), y las guías europeas y americanas afirman que la dosis de SRT debe ser al menos de 64-66 Gy (94, 105). Dosis de 64-70 Gy consiguen revertir el PSA de nuevo a niveles indetectables en el 35-50% de los casos a los 5-10 años tras la SRT (60). Sin embargo ya existen estudios que han reportado una relación dosis-respuesta para la SRT (127), y estudios clínicos sugieren que dosis > 65 Gy pueden ser

administradas de forma segura y lograr mayores tasas de control bioquímico a 3 y 5 años (127, 135). De hecho dosis de SRT ≥ 70 Gy se han asociado a un mejor control local del tumor y a un incremento en la SLFB (85, 90, 136) y de la SLM (130).

La importancia de los dos factores antes referidos (PSA pre-SRT y dosis de SRT) quedan de manifiesto en una reciente revisión sistemática y meta-análisis (85). En este estudio, los únicos dos factores que se asociaron de forma independiente y significativa a la SLR tras SRT fueron el PSA pre-SRT (ρ : -0,58, $p < 0,0001$) y la dosis de SRT administrada (ρ : 0,42, $p = 0,0052$). Además este meta-análisis mostró que la SLR se reduce un 2,6% por cada incremento de 0,1 ng/ml en el PSA pre-SRT ($p < 0,0001$, figura 9) y mejora un 2% por cada Gy adicional en la dosis ($p = 0,0052$, figura 10), lo que sugiere que debe administrarse una dosis ≥ 70 Gy con el PSA más bajo posible.

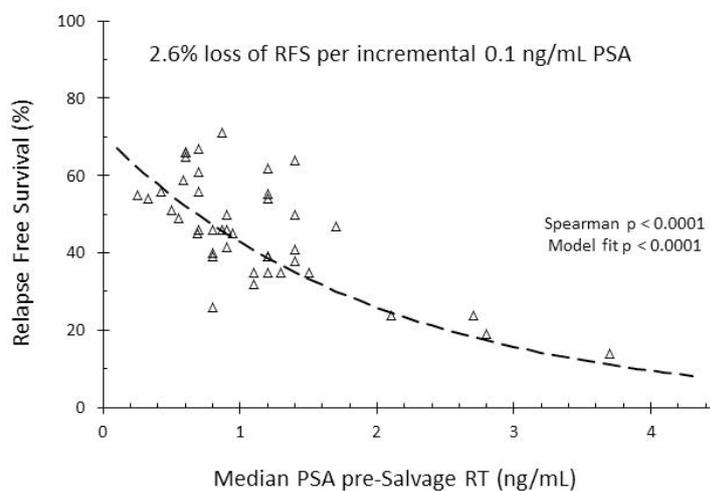


Figura 9. Relación entre el PSA pre-RT de rescate y la Supervivencia libre de recaída. Fuente: King CR. The timing of salvage radiotherapy after radical prostatectomy: a systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(1):104-11.

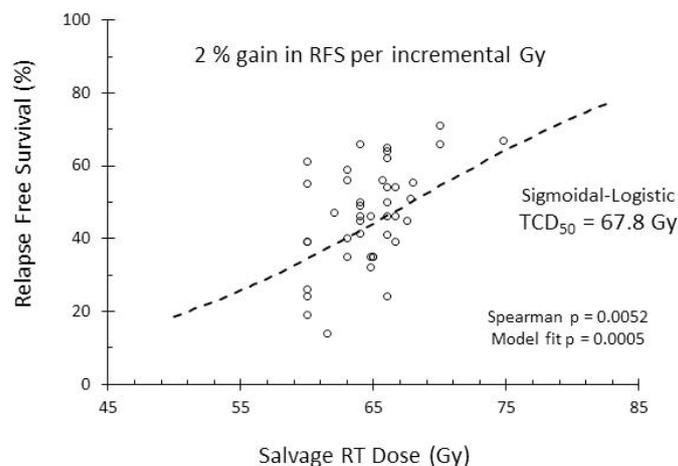


Figura 10. Relación entre la dosis de RT de rescate y la Supervivencia libre de recaída. Fuente: King CR. The timing of salvage radiotherapy after radical prostatectomy: a systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(1):104-11.

Al igual que para el tratamiento definitivo de CaP localizado, la técnica de SRT utilizada puede ser crucial cuando se administran dosis altas. El programa de garantía de calidad de un ensayo fase III (SAKK 09/10) evaluó los volúmenes blanco, las técnicas de SRT (3D-CRT, IMRT, VMAT) y las dosis de SRT (64 vs 70 Gy) encontrando que para el grupo de dosis más alta, el uso de 3D-CRT no se asoció con parámetros de DVH en recto y vejiga significativamente peores, en comparación con la IMRT (137). Sin embargo, con el aumento de la dosis (70-76 Gy) la tasa de toxicidad grado ≥ 2 aumenta (especialmente la GU), incluso con técnicas modernas ultraconformadas. Cuando las dosis de SRT son ≥ 70 Gy, la IMRT se asoció a una reducción en la toxicidad GI grado 2, pasando del 10,2% al 1,9% ($p = 0,02$) en comparación con la 3D-CRT, pero no tuvo ningún impacto en la toxicidad GU (15,8% vs. 16,8%) (138). Con dosis aún más altas (76 Gy) administradas con IMRT, el riesgo de toxicidad GU y GI grado 2-3 a 5 años se incrementó al 22% y al 8%, respectivamente (139). Recientemente, la RTOG (140) ha publicado una guía de consenso alcanzado por un panel de expertos con directrices sobre delimitación del CTV en RTE post-operatoria (figura 11):

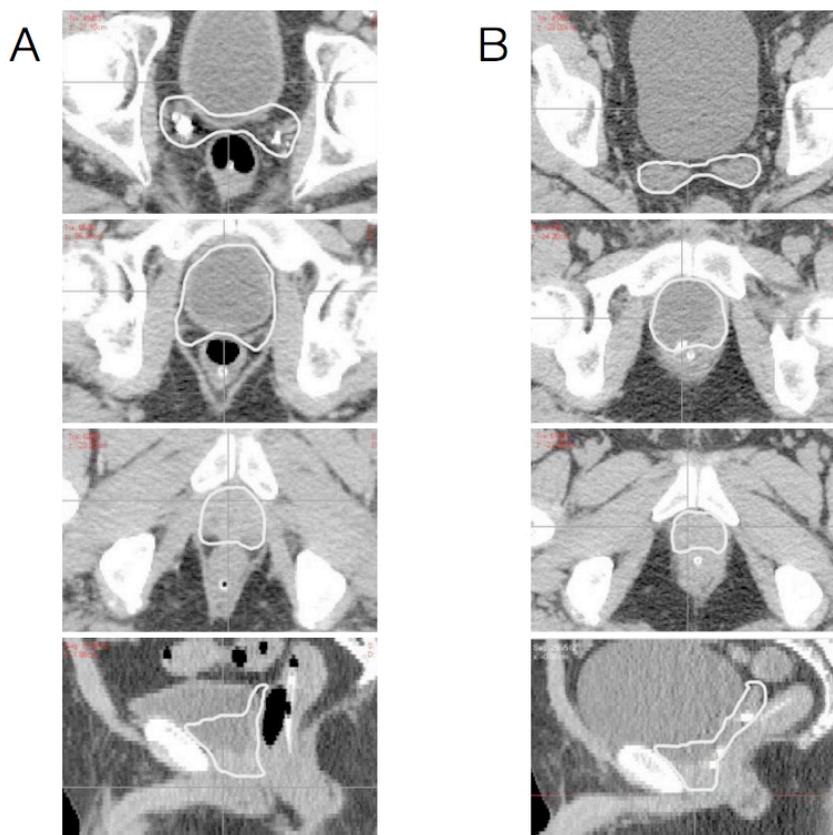


Figura 11. Ejemplos de delimitación de CTV según el consenso de la RTOG en un paciente con margen positivo apical y recaída bioquímica (A) y en un paciente con extensión extracapsular y afectación de vesículas seminales (B). Fuente: Michalski et al. Development of RTOG consensus guidelines for the definition of the clinical target volume for postoperative conformal radiation therapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010 Feb 1;76(2):361-8.

1. Límite Superior: remanente caudal de los vasos deferentes.
2. Límite Inferior: 8-12 mm por debajo de la Anastomosis Vésico-Uretral.
3. Límite Anterior: límite posterior del hueso púbico o 1-2 cm por dentro de la pared vesical (cuando estemos por encima de la sínfisis del pubis).
4. Límite Posterior: pared anterior del recto.
5. Límite Lateral: músculo elevador del ano – obturador interno.

4 Hipofraccionamiento y Radioterapia Estereotáxica Corporal

A pesar de la amplia experiencia acumulada en el tratamiento radioterápico del CaP, aún se desconoce cuáles son el fraccionamiento y el tiempo total de tratamiento óptimos en este tumor. El CaP tiene una fracción de crecimiento baja, prolifera lentamente y su tiempo de duplicación potencial es largo (141, 142). Del análisis de los resultados de tratamientos con braquiterapia y RTE se deduce que el comportamiento radiobiológico del CaP es similar al de los tejidos de respuesta tardía de los órganos circundantes (fundamentalmente el recto) (143). La tasa de proliferación relativamente lenta del CaP se refleja en un cociente α/β bajo, estimado por la mayoría de los estudios entre 1 y 4 (aunque en ocasiones con intervalos de confianza amplios), con un valor probable en torno a 1,5 (144, 145). En un reciente estudio (144) sobre 5.969 pacientes procedentes de 7 bases de datos de instituciones internacionales, el cociente α/β fue de 1,4 (IC 95%: 0,9 – 2,2) y no se vio afectado por el grupo de riesgo ni por el uso o no de TDA. En el caso de los tejidos normales circundantes se estima que la relación α/β es > 3 Gy, llegando a ser > 5 Gy en el caso del recto (146, 147). Un α/β bajo indica una mayor sensibilidad al uso de dosis por fracción más altas (hipofraccionamiento). Dado que el α/β para el CaP es similar o inferior al de los tejidos circundantes responsables de la mayor parte de la toxicidad secundaria a RTE, un diseño adecuado de los campos de tratamiento con esquemas que utilicen regímenes hipofraccionados deberían resultar teóricamente en tasas similares de control tumoral sin incurrir en un mayor riesgo de toxicidad tardía. Es decir, el uso de altas dosis por fracción resultaría en un incremento de la ratio terapéutica derivado exclusivamente del hipofraccionamiento.

A modo de breve recordatorio, cabe detenerse para aclarar el concepto de hipofraccionamiento y de la relación α/β :

El hipofraccionamiento es el aumento de la dosis por fracción con reducción de la dosis total y muchas veces del tiempo total de tratamiento (aceleración).

Para entender el concepto de α/β debemos recordar que la muerte celular por radiación se produce por dos mecanismos: el primero corresponde a la acción directa de la radiación sobre las cadenas de ADN, y el segundo se debe al efecto de la radiación sobre la molécula de agua, que se hidroliza dando lugar a la formación de radicales libres tóxicos que generan indirectamente un daño a la molécula de ADN. El modelo matemático más aceptado que establece la relación entre ambos mecanismos de muerte celular es el modelo lineal cuadrático o modelo LQ (148). El componente α de esta relación corresponde a la muerte celular directa, es decir el daño provocado a la célula de una sola vez (por ejemplo una rotura doble de cadena) y que no es posible reparar (daño letal). El componente β corresponde a la muerte celular indirecta, es decir, la célula muere debido a las acumulaciones de múltiples daños subletales que ya no es posible reparar. Esto sucede porque a medida que aumenta la dosis de radiación los

mecanismos de reparación celular se van saturando y la célula es incapaz de repararse, dirigiéndose a la apoptosis. El modelo LQ establece la siguiente relación entre los dos componentes mediante los que la radiación produce muerte celular (149):

$$S(D) = e^{-\alpha D - \beta D^2}$$

en donde $S(D)$ es la fracción de células supervivientes tras una dosis absorbida D ; α es el componente lineal, una constante que describe la pendiente inicial de la curva de supervivencia celular, y β es el componente cuadrático, una constante más pequeña que describe la curvatura de la curva. Teniendo claro estos dos componentes, podemos decir que la relación α/β corresponde a la dosis donde el efecto (o muerte celular) está dada por ambos mecanismos (componente lineal y componente cuadrático) en la misma proporción, sin que predomine un efecto sobre otro (figura 12).

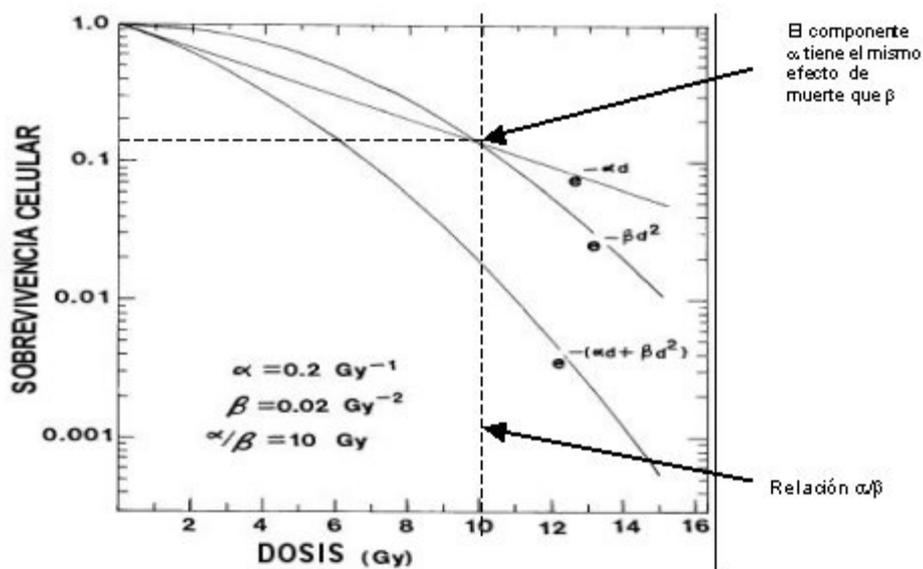


Figura 12. Curva de supervivencia celular y modelo lineal cuadrático. Relación $\alpha/\beta = 10 \text{ Gy}$.

Si analizamos cómo varían estos dos efectos en función de la dosis según el modelo LQ, veríamos que el componente α es proporcional a la dosis, mientras que el componente β es proporcional al cuadrado de la dosis. Es decir, α es el componente que varía de manera lineal con la dosis y β el componente cuadrático, por lo que si duplicamos la dosis de RT, el efecto lineal (dado por la muerte directa sobre la célula) se duplica, mientras que el efecto cuadrático aumenta cuatro veces más.

Las relaciones α/β altas (5 – 20 Gy) son características de tejidos con alta tasa de recambio celular y baja capacidad de reparación celular, que exhiben respuestas precoces a la irradiación. La mayoría de los tumores tienen relaciones α/β altas, con algunas excepciones como el CaP,

los melanomas, y algunos sarcomas. En los órganos sanos esta relación α/β alta es la responsable de las toxicidades agudas. Las relaciones α/β bajas (1-4 Gy) son características de tejidos con baja tasa de división celular y mejor capacidad de reparación de daño subletal, siendo responsables de las reacciones y toxicidades tardías. Sin entrar a discutir en la influencia que ejercen otros factores sobre la curva de supervivencia celular (la transferencia lineal de energía o LET, el fraccionamiento, la tasa de dosis, la edad celular o la presencia de oxígeno) y teniendo en cuenta únicamente la radiosensibilidad intrínseca de cada tipo celular, los tejidos de respuesta tardía presentan curvas con un hombro ancho que se continúa con una brusca caída, mientras que los tejidos de respuesta rápida presentan curvas mucho menos pronunciadas (figura 13).

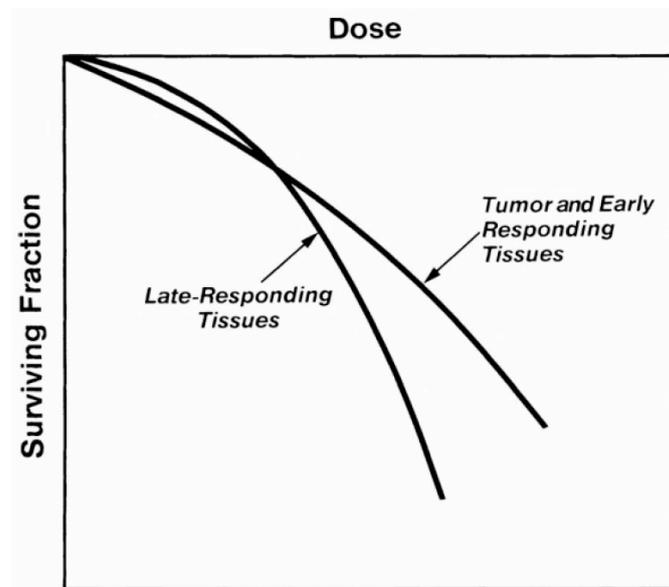


Figura 13. Curvas de supervivencia celular para tejidos de respuesta tardía (*Late-Responding Tissues*) y para tumores y tejidos de respuesta rápida (*Tumor and Early-Responding Tissues*).

Por tanto, la relación α/β de cada tejido determina el efecto biológico de las radiaciones ionizantes en él, y es teóricamente posible modificar dicho efecto alterando el fraccionamiento. La dosis que recibe el tumor o el tejido sano en función de su α/β , la dosis por fracción y el número de fracciones es la dosis biológica efectiva (BED) que, según la fórmula básica de Barendsen (150) es igual a la dosis total D multiplicada por la efectividad relativa ER :

$$BED = n \cdot d \cdot \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right)$$

donde n es el número de fracciones y d es la dosis por fracción.

Existen diversas modificaciones de esta fórmula, como la de Fowler que incorpora el factor tiempo para tener en cuenta la proliferación durante la irradiación (151) o la de Dale que incorpora la efectividad biológica relativa (RBE) y que permite comparar radiaciones ionizantes de diferente LET (152):

$$BED = n \cdot d \cdot \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right) - \frac{\ln(2)}{\alpha} \cdot \frac{T - T_k}{T_p} \quad BED = n \cdot d \cdot \left(RBE_{\max} + \frac{d}{\alpha/\beta} \right)$$

donde, en la primera ecuación, T es el tiempo total de tratamiento, T_k es el tiempo de inicio de la repoblación, T_p es el tiempo de duplicación celular efectivo y α es el componente lineal del modelo LQ. En la segunda ecuación RBE es un valor empírico que varía en función de la naturaleza de la radiación ionizante (partículas, energía, etc.).

Por tanto la BED se define como la dosis total requerida para conseguir el mismo logaritmo de células muertas que el fraccionamiento a estudio, a una tasa de dosis infinitamente baja o con fracciones infinitamente pequeñas bien espaciadas (153). El resultado de la ecuación es un número grande, diferente a las dosis estándar normofraccionadas, por lo que cuando se utilizan fraccionamientos diferentes al convencional suele realizarse una conversión a la dosis equivalente a 2 Gy/fracción (EQD2) aplicando la fórmula del iso-efecto de Withers (154):

$$EQD2 = D \cdot \left(\frac{d + \alpha/\beta}{2 + \alpha/\beta} \right) \quad \text{ó bien:} \quad EQD2 = \frac{BED}{1 + \frac{2}{\alpha/\beta}}$$

donde D es la dosis nominal administrada y d la dosis por fracción. El EQD2 es un número más práctico, más familiar para los clínicos, puede interpretarse de acuerdo a la experiencia y permite realizar comparaciones con esquemas de tratamiento normofraccionados.

Podemos distinguir dos tipos de hipofraccionamiento desde el punto de vista clínico:

1. *Hipofraccionamiento Moderado*: utiliza fracciones de tratamiento de 2,5-4,5 Gy por fracción en 12-28 fracciones. Existe experiencia en el uso de estos esquemas y evidencia que avala su seguridad y efectividad (155-161).
2. *Hipofraccionamiento Extremo*: tratamiento administrado mediante Radioterapia Estereotáxica Corporal (SBRT, en sus siglas en inglés), con diferentes esquemas en función de la dosis por fracción y el número de fracciones: 7 x 6,1 Gy, 5 x 6,7 Gy, 5 x 7 Gy, 5 x 7,25 Gy. No existe tanta experiencia con dosis tan altas por fracción y los ensayos de los que se dispone son Fases I y II.

4.1 *Hipofraccionamiento Moderado*

Los esquemas hipofraccionados en CaP son seguros, como se desprende de 6 estudios randomizados (155-157, 159-161), que no observaron un incremento de la toxicidad tardía en los brazos hipofraccionados (tabla 11). Sin embargo, la implementación de estos esquemas de tratamiento exige un compromiso mayor con la calidad del tratamiento, ya que dosis por fracción más altas que las convencionales ($> 2,5-3$ Gy) exigen una RT de alta precisión, que incluye entre otros procedimientos la IGRT en cada sesión y una alta calidad en todas las etapas del tratamiento radioterápico. Es necesario poner el máximo interés en las condiciones en las que se lleva a cabo el TC de simulación (llenado vesical, vaciado rectal), la elección de inmovilizadores, el contorno de los volúmenes a tratar y a proteger, los márgenes de expansión para generar los PTV, el diseño del plan de tratamiento (IMRT, VMAT), la elección de diferentes fraccionamientos si se opta por la técnica de *boost* integrado simultáneo (SIB), el control del posicionamiento y del movimiento interno de la próstata, así como en la elección de la estrategia y del sistema de guía por imagen más adecuado en cada centro. Además de las ventajas radiobiológicas para el tumor y la posibilidad de ampliar la ventana terapéutica, el hipofraccionamiento conlleva ventajas en cuanto a la optimización de recursos (fundamental en Servicios con alta carga asistencial), reducción de costes y conveniencia para el paciente (menor número de sesiones, tiempo total de tratamiento más corto, muy importante en áreas sanitarias extensas donde el paciente deba desplazarse grandes distancias).

Los primeros ensayos randomizados que compararon esquemas de hipofraccionamiento (HIPO) moderado con fraccionamiento convencional (NORMO) no consiguieron demostrar beneficios en el control de la enfermedad (156, 159, 161), pero hay que tener en cuenta que utilizaron dosis totales y/o técnicas de RT que se consideran sub-óptimos en la actualidad (tabla 11).

Lukka et al (159) llevaron a cabo un ensayo fase III sobre 936 pacientes con CaP precoz randomizados a recibir 66 Gy en 33 fracciones de 2,0 Gy/fracción ó 52,5 Gy en 20 fracciones de 2,625 Gy/fracción en 28 días (EQD2: 61,9 Gy para un $\alpha/\beta = 1,5$). El ensayo se diseñó como estudio de no-inferioridad con un requisito de 450 pacientes por brazo de tratamiento, con el objetivo de demostrar que el fallo bioquímico y/o clínico (FBC, definido como combinación de FB según definición ASTRO, evidencia de fallo clínico local o a distancia, inicio de TDA de rescate o muerte por CaP, lo que sucediera antes) no era peor en el brazo HIPO que en el NORMO. El cálculo del tamaño muestral se basó en la capacidad de demostrar que el porcentaje de pacientes con biopsia prostática positiva 2 años después de la RTE (25% según la literatura con dosis < 70 Gy) no era peor en el brazo HIPO que el NORMO en menos de un -7,5% de diferencia absoluta. Los tratamientos se llevaron a cabo con técnicas 2D y la escala de toxicidad utilizada fue la NCIC.

Tabla 11. Ensayos Fase III de Hipofraccionamiento moderado en Cáncer de Próstata.							
Abreviaturas: GS: <i>Gleason Score</i> ; Normo: Brazo Normofraccionado; Hipo: Brazo Hipofraccionado. FU: Seguimiento; FB: Fallo Bioquímico; FL: Fallo Local; FD: Fallo a Distancia. IG-IMRT: IMRT Guiada por imagen (US y Fiduciales). *EQD2 calculado para un $\alpha/\beta = 1,5$ (excepto 2,5 en el brazo 20 x 3 Gy del CHHiP Trial (156)). †Mediana. ‡Toxicidades grado 3 ó 4. §Tasa actuarial a 5 años. Diferencias observadas no significativas.							
Variable		Lukka	Yeoh	Dearnaley	Arcangeli	Pollack	Hoffman
		2005	2006	2012	2012	2013	2014
Periodo		1995-1998	1996-2003	2002-2006	2003-2007	2002-2006	2001-2010
Población		≤ T2c PSA < 40	≤ T2c N0	≤ T3a N0 PSA < 30 GS8 si < T3	Riesgo alto	Riesgo intermedio y alto	≤ T3a N0 PSA ≤ 20 GS8-9 si < T3
N	Total	936	217	457	168	303	203
	Normo	470	109	153	85	152	101
	Hipo	466	108	153 / 151	83	151	102
Técnica RT		2D	2D/3D	IMRT	3D	IG-IMRT	IG-IMRT
Dosis/fr. (Gy)	Normo	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	1,8
	Hipo	2,625	2,75	3,0	3,1	2,7	2,4
Dosis Total (Gy)	Normo	66	64	74	80	76	75,6
	Hipo	52,5	55	60 / 57	62	70,2	72
EQD2* (Gy)	Hipo	61,9	66,8	73,3	81,5	84,2	80,2
Tiempo RT (semanas)	Normo	6,5	6,5	7,5	8	7,5	8,5
	Hipo	4	4	4	5	5,5	6
FU† (años)		5,7	4	4,1	5,8	5,7	6
FB	Normo	42%	35,8%	--	25,9%	14,8% [§]	--
	Hipo	47%	34,3%	--	15,7%	19,0% [§]	--
FL	Normo	< 1%	--	--	11,8%	2,0%	--
	Hipo	< 1%	--	--	8,4%	3,3%	--
FD	Normo	1%	--	--	15,3%	3,9%	--
	Hipo	2%	--	--	10,8%	5,3%	--
Escala de Toxicidad		NCIC	mLENT- SOMA	RTOG	mLENT- SOMA	mLENT- RTOG	mRTOG
Tox. tardía	Normo	1,3% [‡]	--	4,3%	12%	22,5%	5,1% [§]
GI ≥ 2	Hipo	1,3% [‡]	--	3,6 / 1,4%	14%	18,1%	10% [§]
Tox. tardía	Normo	1,9% [‡]	--	2,2%	6%	13,4% [§]	16,5% [§]
GU ≥ 2	Hipo	1,9% [‡]	--	2,2% / 0%	8%	21,5% [§]	15,8% [§]
TDA (meses)		No	No	3-6 (3-4 Neo)	9 (2 Neo)	4-24 (≤ 4 Neo)	≤ 4 (24%)

Tras una mediana de seguimiento de 5,7 años, la estimación de Kaplan-Meier de FB a 5 años fue de 52,95% para el grupo NORMO frente a 59,95% para el HIPO. La diferencia absoluta fue del -7,0% (IC95%: -12,58% a -1,42%). Como el límite inferior del IC era menor

que la tolerancia predefinida de -7,5%, no se pudo excluir que el brazo HIPO fuera inferior al NORMO. La HR fue del 1,18 (IC95%: 0,99-1,41) a favor del brazo NORMO. La SG estimada a 5 años fue del 85,2% vs. 87,6% en el brazo NORMO e HIPO, respectivamente (HR: 0,85; IC95%: 0,63-1,15). Se realizaron biopsias prostáticas tras una mediana de 26 meses tras la RTE en el 73% de los participantes, con positividad en un 53,2% vs. 50,9% en el brazo NORMO y en el HIPO, respectivamente (diferencia de riesgo: 2,3%; IC95%: -5,1% a 9,8%). Los pacientes del brazo HIPO presentaron toxicidades GU y GI grado 3-4 agudas (\leq 5 meses) del 8,6% y 4,1% respectivamente, ligeramente superiores a las reportadas en el brazo NORMO (4,9% y 2,6%). Las toxicidades GU y GI grado 3-4 tardías ($>$ 5 meses) fueron idénticas en ambos brazos, 1,9% y 1,3%, respectivamente.

Yeoh et al (161) publicaron los resultados de un ensayo fase III sobre 217 pacientes con CaP localizado randomizados a recibir 74 Gy en 37 fracciones de 2,0 Gy/fracción ó 55 Gy en 20 fracciones de 2,75 Gy/fracción en 28 días (EQD2: 66,8 Gy para un $\alpha/\beta = 1,5$). El objetivo principal del ensayo fue comparar las tasas de toxicidad tardía entre ambos brazos tras un seguimiento mínimo de 2 años y estaba diseñado para detectar diferencias del 20% en la frecuencia de toxicidad tardía leve, con un cálculo muestral de 80-120 pacientes por brazo (potencia 80-90%, prueba bilateral con valor de $\alpha = 0,05$). Los tratamientos se llevaron a cabo en un 71,9% de los pacientes con técnicas 2D. Este estudio utilizó una modificación de la escala de toxicidad LENT-SOMA y reporta sus resultados por eventos adversos sin agrupar. Tras una mediana de seguimiento de 48 meses, un total de 76 pacientes presentaron FB según definición ASTRO, 39 en el brazo NORMO y 37 en el brazo HIPO (Chi²: NS). De los 76 pacientes, 15 presentaron además Fallo Clínico (FC): 7 FL, 3 N1 y 5 M1b. La supervivencia libre de FBC (SLFBC) actuarial a 5 años fue del 55,5 % y 57,4% para el brazo NORMO e HIPO, respectivamente. Dado que las proporciones de pacientes con PSA $>$ 20 ng/ml y GS $>$ 7 fueron diferentes entre ambos grupos, se realizaron dos análisis por subgrupos excluyendo primero a los pacientes con PSA $>$ 20 ng/ml y después a los pacientes con PSA $>$ 20 ng/ml y GS $>$ 7. Tras este ajuste la SLFBC actuarial a 5 años fue, en el primer análisis del 56,3 % y 59,1% (HR: 0,86; IC95%: 0,51-1,42) y en el segundo del 56,5% y 59,3% (HR: 0,88; IC95%: 0,51-1,48) para el brazo NORMO e HIPO, respectivamente. La SG actuarial a 5 años fue del 84,1% y 86,4% para el brazo NORMO e HIPO, respectivamente (log-rank, p = NS). Solo 4 pacientes murieron por CaP, 3 en el brazo NORMO y 1 en el brazo HIPO. La SLFBC a 2 años fue significativamente mejor con 3D-CRT (92,2%) que con técnicas 2D (78,6%, p $<$ 0,05). En el análisis multivariado con las variables significativas en el univariado mostró que la técnica 3D-CRT y el PSA basal $<$ 10 ng/ml fueron predictores independientes de un menor riesgo de FBC. La toxicidad GI aguda a 1 mes fue peor en el brazo HIPO y alteró las actividades de la vida cotidiana de los afectados (p $<$ 0,01), aunque estas diferencias no persistieron más allá en el tiempo. Las toxicidades tardías persistían 5 años después de la RT y fueron las mismas en ambos brazos, excepto para la

urgencia rectal que fue mayor en el brazo de hipofraccionamiento. En el análisis multivariado de este estudio el tratamiento HIPO fue predictor independiente del incremento total de los síntomas GI a 2 años, y el tener un incremento de los síntomas GI a 1 mes fue predictor significativo de incremento total en los síntomas GI a 2,3 y 4 años.

El ensayo multicéntrico fase III CHHiP Trial (156) randomizó 457 pacientes con CaP localizado a recibir 74 Gy en 37 fracciones de 2,0 Gy, 60 Gy en 20 fracciones de 3,0 Gy/fracción (EQD2: 73,3 Gy, $\alpha/\beta = 2,5$) o 57 Gy en 19 fracciones de 3,0 Gy/fracción (EQD2: 73,3 Gy, $\alpha/\beta = 1,5$). Los tratamientos se administraron con IMRT y la escala de toxicidad utilizada fue la RTOG. Este ensayo aún no ha reportado resultados de eficacia y únicamente se han publicado datos de seguridad. Tras una mediana de seguimiento de 50,5 meses, la toxicidad GI grado ≥ 2 tardía (a 2 años) fue del 4,3%, 3,6% y 1,4% en los grupos de 74, 60 y 57 Gy, respectivamente. La toxicidad GU grado ≥ 2 tardía (a 2 años) fue del 2,2%, 2,2% y 0% en los grupos de 74, 60 y 57 Gy, respectivamente.

Arcangeli et al (162) llevaron a cabo un ensayo fase III sobre 168 pacientes con CaP de alto riesgo randomizados a 80 Gy en 40 fracciones de 2.0 Gy/fracción o 62 Gy en 20 fracciones de 3,1 Gy/fracción y 4 fracciones por semana (EQD2: 81,5 Gy, $\alpha/\beta = 1,5$). El ensayo se diseñó con la hipótesis de que el protocolo hipofraccionado elegido resultaría en una menor tasa de toxicidad tardía y que sería tan efectivo como el protocolo NORMO. Para alcanzar una potencia del 80% se calculó un tamaño muestral de 168 pacientes para detectar una diferencia significativa (prueba bilateral con valor de $\alpha = 0,05$). La SLFB se calculó desde el primer día de la RTE hasta la fecha de FB de acuerdo con la definición de Phoenix. Los objetivos secundarios fueron FL, Fallo a Distancia (FD), SG y SCE. Los tratamientos se administraron con 3D-CRT y la escala de toxicidad utilizada fue una modificación de la escala LENT-SOMA. Tras una mediana de seguimiento de 70 meses, los porcentajes de FB, FL y FD para el brazo NORMO e HIPO fueron de 26% vs. 15% (HR: 0,34; IC95%: 0,21-0,56), 12% vs. 8% (HR: 0,67; IC95% 0,37-1,21) y 15% vs. 5% (HR: 0,57; IC95%: 0,33-0,98). Por subgrupos, el beneficio en FB del esquema HIPO recayó en pacientes con PSA ≤ 20 ng/ml (HR, 0,15; IC95%: 0,03-0,71), GS $\geq 4+3$ (HR, 0,09; IC95%: 0,03-0,31) y marginalmente en aquellos con estadio T clínico $\geq T2c$ (HR, 0,36; IC95%: 0,14-0,97). El esquema HIPO no mostró mejoras significativas en cuanto a FL y el beneficio marginal en FD fue significativo sólo en pacientes con GS $\geq 4+3$ (HR, 0,27; IC95%: 0,08-0,88). La SLFB actuarial a 5 años fue del 79% en el grupo NORMO frente al 85% en el grupo HIPO, diferencia que no alcanzó la significación estadística ($p = 0,065$). Tampoco fueron significativas las diferencias en las supervivencias a 5 años libres de FL (91% vs. 93%) o de FD (86% vs. 90%). Por subgrupos pronósticos, sólo fueron predictores de mejor supervivencia libre de recaída a 5 años el PSA ≤ 20 ng/ml para SLFB (83% vs 95%, $p = 0,02$), SLFL (92% vs. 100%, $p = 0,01$) y SLFD (87% vs. 98%, $p = 0,04$) y el GS $\geq 4+3$ para el SLFB (66% vs. 83%, $p = 0,01$). En el análisis multivariado el tipo de fraccionamiento, el nivel de PSA

inicial (variable continua) el $GS \geq 4+3$ y el estadio T clínico $\geq T2c$ fueron variables independientes predictoras de FB. El estadio T clínico $\geq T2c$ fue predictor independiente de FL, mientras que el nivel de PSA inicial y el $GS \geq 4+3$ se relacionaron significativamente con un mayor riesgo de FD. De los 35 pacientes con FB, 22 desarrollaron metástasis a distancia, 16 de ellos sin FL previo, y 8 murieron por causa del CaP. Las tasas de SG y SCE actuariales a 5 años no fueron significativamente diferentes entre grupos: 82% vs. 92% y 92% vs. 98% para NORMO e HIPO, respectivamente. La toxicidad GU aguda grado ≥ 2 fue del 40% y 47% en el brazo de 80 y 62 Gy, respectivamente ($p = 0,45$). Un paciente en cada grupo desarrolló toxicidad GU aguda grado 3. La toxicidad GI aguda grado 2 fue del 21% y 35% en el brazo de 80 y 62 Gy, respectivamente ($p = 0,07$). Ningún paciente desarrolló toxicidad GI aguda grado ≥ 3 . Tanto la toxicidad GU como GI aparecieron significativamente antes en el brazo de 62 Gy que en el de 80 Gy, con una mediana de tiempo a la aparición de síntomas GU de 15 vs. 23 días ($p = 0,0025$) y de 22 vs 36 días ($p = 0,001$) para síntomas GI. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en el desarrollo y duración de las toxicidades GU y GI agudas. La toxicidad GU y rectal tardía grado ≥ 2 fue del 6% y 12% en el brazo de 80 Gy y 8% y 14% en el brazo de 62 Gy, respectivamente. En el brazo de 62 Gy se produjo un caso de toxicidad rectal tardía G3 y uno de toxicidad urinaria tardía G4. La incidencia de eventos rectales tardíos se incrementó con el tiempo, alcanzándose un *plateau* a los 20-26 meses tras el tratamiento, en ambos brazos. Las toxicidades actuariales a 3 años GU y GI grado ≥ 2 fueron del 16% y 17% en el brazo de 80 Gy y de 11% y 14% en el brazo de 62 Gy, respectivamente. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. La incidencia de toxicidad aguda y tardía tanto GU como GI no se relacionaron significativamente en el brazo HIPO.

Pollack et al (160, 163) aleatorizaron 303 pacientes con CaP de riesgo intermedio y alto a recibir 76 Gy en 38 fracciones de 2,0 Gy/fracción o 70,2 Gy en 26 fracciones de 2,7 Gy/fracción (EQD2: 84,2 Gy, $\alpha/\beta = 1,5$). El ensayo se diseñó como un ensayo de superioridad, con la hipótesis de que el esquema hipofraccionado daría lugar a un descenso en la tasa de FB. Utilizando datos propios del *Fox Chase Cancer Center* los autores estimaron que el equivalente a un aumento de 8,4 Gy a 2 Gy/fracción de 76 a 84,4 Gy debería resultar en un descenso del 15% en el FBC. Un tamaño muestral de 300 pacientes alcanzaría una potencia del 90% para detectar un HR de 0,46, cuando las proporciones con evidencia de FBC para ambos brazos a 4 años tras la entrada del último paciente fueran 30% para el brazo NORMO y 15% para el brazo HIPO, (nivel de significación de 0,05, prueba log-rank bilateral). La respuesta prevista era consistente con el anterior fase III de escalada de dosis 70 vs. 78 Gy estos mismos autores (54). El objetivo primario fue la incidencia acumulada de FBC, calculado desde el inicio de la RTE hasta la aparición del primer fallo o el inicio de TDA, crioterapia o PR de rescate. Para el FB se utilizó una modificación de la definición ASTRO que permitía descensos entre los 3 ascensos consecutivos de PSA, y el FC incluía la recaída local, regional o a distancia. Los tratamientos se

administraron con IMRT y la escala de toxicidad utilizada fue una modificación de la escala LENT y la RTOG. Tras una mediana de seguimiento de 68,4 meses, la tasa de FBC a 5 años fue del 21,4% en el brazo NORMO vs. 23,3% en el brazo HIPO. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los brazos de tratamiento utilizando la definición de FBC del protocolo ni la definición ASTRO. Utilizando la definición de Phoenix, el FB también fue más frecuente en el grupo HIPO en comparación con el grupo NORMO (tasa de FB a 5 años: 14,8% vs. 19,0%, HR: 1,43, IC95% 0,80-2,58). Aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa, el ensayo no fue diseñado como un estudio de no-inferioridad y los resultados no pueden apoyar el uso del esquema hipofraccionado (164). Tampoco hubo diferencias significativas en cuanto a FL (3 vs. 5, $p = 0,5$), FD (6 vs. 8, $p = 0,6$), mortalidad cáncer-específica, mortalidad por otras causas ni SG. En el análisis multivariado del FBC, el brazo de tratamiento no resultó significativo, mientras que el estadio T clínico (T3 vs. T1), el GS (7 vs. 6 y 8-10 vs. 6), el PSA inicial (10-20 vs. < 10 y > 20 vs. < 20) y la duración de la TDA ($> 6,5$ meses vs. no TDA, sólo con definición de Phoenix) fueron variables significativas. Durante la RTE y a los 3 meses de seguimiento, la toxicidad GU aguda grado ≥ 2 fue del 56% y 8% en el brazo NORMO y de 48% y 6% en el HIPO, respectivamente. Durante la RTE y a los 3 meses de seguimiento, la toxicidad GI aguda grado ≥ 2 fue del 8% y 2% en el brazo NORMO y de 18% y 0% en el HIPO, respectivamente, pero estas diferencias no fueron significativas. Sin embargo, sí se produjo un incremento pequeño pero significativo en la toxicidad GI aguda en las semanas 2, 3 y 4 en el brazo HIPO. En el análisis multivariado las variables significativas para toxicidad GU y GI aguda fueron el volumen vesical y el parámetro de HDV combinado V65/V50. En cuanto a eventos tardíos, considerados como aquellos de aparición ≥ 6 meses tras la finalización de la RTE, la toxicidad GU actuarial a 5 años grado ≥ 2 fue del 13,4% en el grupo NORMO y de 21,5% en el HIPO. La toxicidad GI tardía grado ≥ 2 fue del 22,5% en el grupo NORMO y de 18,1% en el HIPO. Ninguna de estas diferencias fueron significativas.

El ensayo fase III del M.D. Anderson (157) ha cerrado ya el reclutamiento y ha publicado resultados de toxicidad tardía, pero aún no ha reportado resultados de eficacia. Este ensayo randomizó 203 pacientes con CaP localizado a recibir 75.6 Gy en 42 fracciones de 1,8 Gy/fracción o 72 Gy en 30 fracciones de 2,4 Gy/fracción (EQD2: 80,2 Gy, $\alpha/\beta = 1,5$). Los tratamientos se administraron con IG-IMRT, se consideró toxicidad tardía a aquella aparecida ≥ 90 días tras la finalización de la RTE, utilizando como escala de toxicidad una modificación de la RTOG. La toxicidad GU y GI actuarial a 5 años grado ≥ 2 fue del 16,5% y 5,1% en el grupo NORMO y de 15,8% y 10% en el HIPO. Ninguna diferencia fue significativa. Este ensayo no encontró asociación entre diferentes parámetros de HDV y la toxicidad GU tardía ≥ 2 , pero sí mostró una asociación significativa entre toxicidad rectal tardía ≥ 2 y los parámetros V36,9, V46,2, V64,6 y V73,9, equivalentes ($\alpha/\beta = 5,4$ para el recto) a V40, V50, V70 y V80,

respectivamente. Las medianas de porcentaje de volumen rectal irradiado a esas dosis fueron de 40%, 30%, 16% y 8%.

Tres ensayos de grupos cooperativos con diseño de no-inferioridad y un tamaño mucho mayor han completado el reclutamiento de pacientes y están pendientes de resultados (ensayos RTOG 0415, PROFIT y CHHiP) (tabla 12).

Tabla 12. Ensayos Randomizados Fase III de hipofraccionamiento moderado en marcha. Abreviaturas: PSA: Antígeno Prostático Específico; SVI: Invasión de vesículas seminales; fr: número de fracciones.				
Grupo	Código	Población	Objetivo N	Brazos
OCOG-2005 PROFIT / TROG 0801	NCT00304759	Riesgo Intermedio	1.204	78 Gy/39 fr. vs. 60Gy/20 fr.
M.D. Anderson	NCT00667888	cT1b-T3b, PSA ≤ 20 ng/ml	225	75,6 Gy/42 fr. vs. 72 Gy/30 fr.
CHHiP (UK)	NCT00392535	cT1b-T3a, PSA ≤ 30 ng/ml, Riesgo SVI < 30%	2.163	74 Gy/37 fr. vs. 60 Gy/20 fr. vs. 57 Gy/19 fr.
RTOG 0415	NCT00331773	cT1-T2c, PSA < 10 ng/ml	1.115	73,8 Gy/41 fr. vs. 70 Gy/28 fr

4.2 Hipofraccionamiento Extremo (SBRT)

La SBRT es una forma extrema de hipofraccionamiento, en la que se administra la dosis total de radiación en una fracción única o un número muy limitado de ellas, lo que representa una dosis biológica muy elevada. Estas dosis ablativas y altamente conformadas habitualmente se administran en ≤ 5 fracciones de tratamiento, lo cual solo es posible de forma segura si dicha administración es precisa y bajo condiciones de estereotaxia (figura 14). La SBRT, con unidades de tratamiento dedicadas, es capaz de conseguir distribuciones de dosis próximas a los tratamientos de braquiterapia de alta tasa de dosis (figura 15).

Diferentes series de casos de distintas instituciones con medianas de seguimiento de hasta 5 años muestran supervivencias libres de progresión bioquímica del 90-100%, con toxicidades agudas (vejiga, recto y calidad de vida) similares a las técnicas con fraccionamientos estándar (10). Un análisis agrupado sobre 1.100 pacientes tratados en protocolos fase II en ocho instituciones entre 2003 y 2011 representa la referencia más importante sobre los resultados de la SBRT en CaP localizado (165, 166). Los pacientes incluidos pertenecían a los tres grupos de riesgo clásicos: bajo (58%), intermedio (30%) y alto (11%), y fueron tratados a una mediana de

dosis de 36,25 Gy en 4-5 fracciones en unidades Cyberknife (Accuray, Sunnyvale, CA). Con una mediana de seguimiento de 36 meses, la tasa de SLFB a cinco años fue del 93%. En los pacientes con al menos 5 años de seguimiento la tasa de SLFB a 5 años para aquellos con enfermedad de riesgo bajo e intermedio fue del 99% y el 93%, respectivamente. Otro estudio retrospectivo llevado a cabo sobre una muestra nacional del sistema Medicare emparejó 1.335 pacientes tratados con SBRT con 2.670 tratados con IMRT, reportando que la SBRT puede asociar un aumento de la toxicidad genitourinaria en comparación con la IMRT (167). El coste del tratamiento medio en este estudio fue de 13.645 \$ para la SBRT frente a 21.023 \$ para la IMRT. Sin embargo, son necesarios datos prospectivos multicéntricos con seguimientos más largos para evaluar los resultados de eficacia y seguridad a largo plazo, sobre todo en cuanto a toxicidad tardía que teóricamente podría ser peor con SBRT en comparación con los fraccionamientos convencionales.

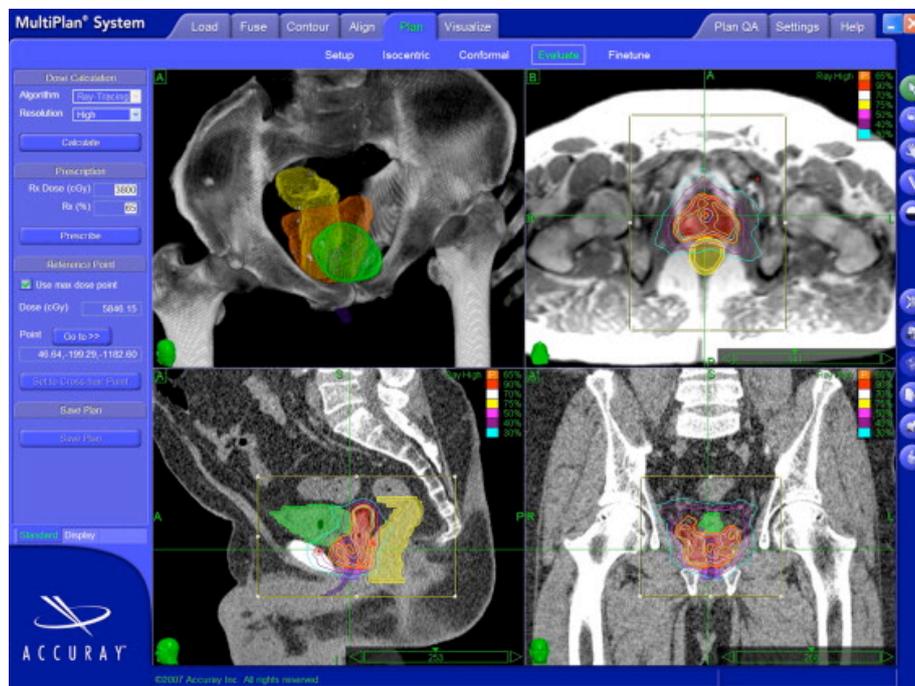


Figura 14. Plan de tratamiento de SBRT en cáncer de próstata con CyberKnife. Fuente: Accuray, Sunnyvale, CA.

La ASTRO en sus recomendaciones oficiales considera a la SBRT como una alternativa apropiada para pacientes muy seleccionados con CaP de riesgo bajo e intermedio, aunque precisa que será necesario un seguimiento más prolongado para establecer definitivamente el papel de la SBRT, sus beneficios relativos y sus riesgo potenciales (168). Este enfoque de tratamiento puede ser particularmente útil para pacientes que, desde un punto de vista logístico, se benefician de una irradiación corta e hipofraccionada (por ejemplo, aquellos pacientes alejados geográficamente o con un sistema de apoyo pobre).

La disponibilidad actual de técnicas de SBRT ha cambiado el horizonte de los pacientes oligometastásicos. Múltiples estudios no randomizados demuestran que la SBRT en esta indicación es segura y eficaz, con tasas de control local de alrededor del 80% y tasas de SLP de 2-5 años del 20% (169). Aunque la curación completa puede ser posible en algunos pacientes con oligometástasis, el objetivo de SBRT en este contexto es lograr el control local y retrasar la progresión de la enfermedad, y por tanto también posponer la necesidad de otros tratamientos. Pese a estos resultados, son necesarios estudios randomizados.

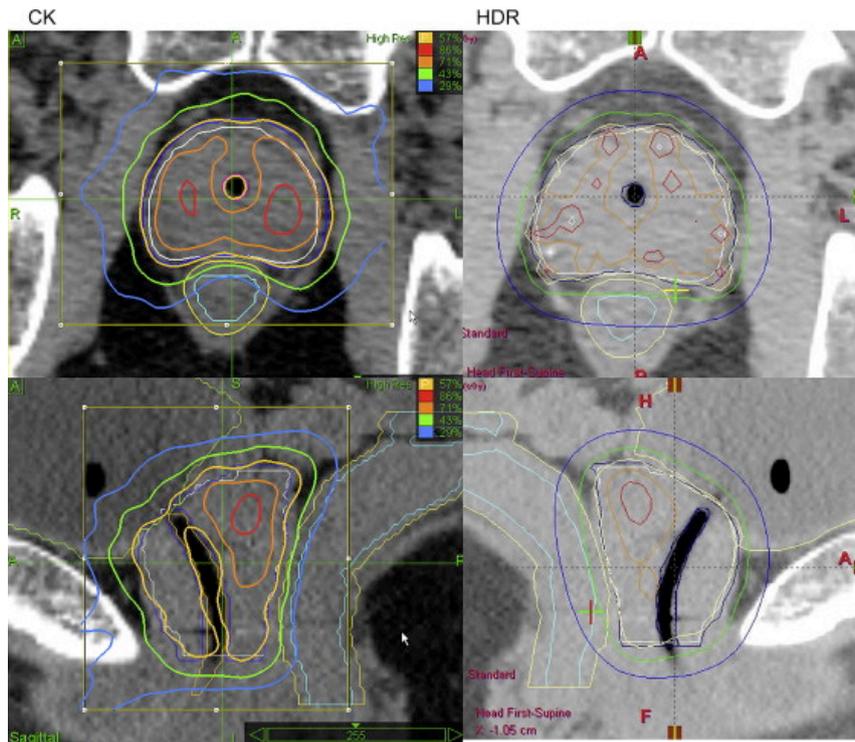


Figura 15. Comparación de un plan de SBRT con CyberKnife (CK) y un plan de Braquiterapia de alta tasa de dosis (HDR). Fuente: Accuray, Sunnyvale, CA.

Recientemente se ha explorado el papel de la SBRT como productor de efecto *abscopal*, un fenómeno en el tratamiento de cáncer metastásico mediante el cual la irradiación localizada de una lesión no sólo provoca la disminución del tumor irradiado, sino también una reducción de lesiones alejadas de la zona irradiada. Un ensayo fase III multicéntrico llevado a cabo entre 2009 y 2012 aleatorizó 799 pacientes con CaP y al menos una metástasis ósea a recibir SBRT + Ipilimumab o placebo (170). La SBRT se administró mediante una única fracción de 8 Gy sobre una metástasis óseas. Aunque no se alcanzó la significación estadística en las diferencias de SG, se mostraron signos de actividad con el esquema que justifican la realización de más estudios.

5 Protonterapia

Los haces de partículas interactúan más densamente con el tejido, causando mayores niveles de ionización por unidad de longitud y un aumento del efecto radiobiológico en comparación con los fotones, que carecen de masa y carga. Dentro de los haces de partículas, los haces de protones son los que cuentan con un mayor respaldo de datos, mientras que los iones de carbono disponen de una investigación más limitada (Japón).

La ventaja teórica de la protonterapia está en las distribuciones de dosis que puede alcanzar. Las características físicas del haz de protones hacen que depositen la mayoría de su energía en el extremo de una trayectoria lineal, en lo que se denomina el *pico de Bragg* (figura 16). Más allá de este pico la dosis de radiación decae rápidamente hasta llegar a cero. Sin embargo, puede existir cierta incertidumbre sobre la ubicación exacta del pico de Bragg debido a la falta de homogeneidad de los tejidos (hueso, partes blandas, aire). Por tanto la terapia de haz de protones permite administrar altas dosis de RT al volumen blanco limitando la dosis dispersa a los tejidos circundantes (figura 17).

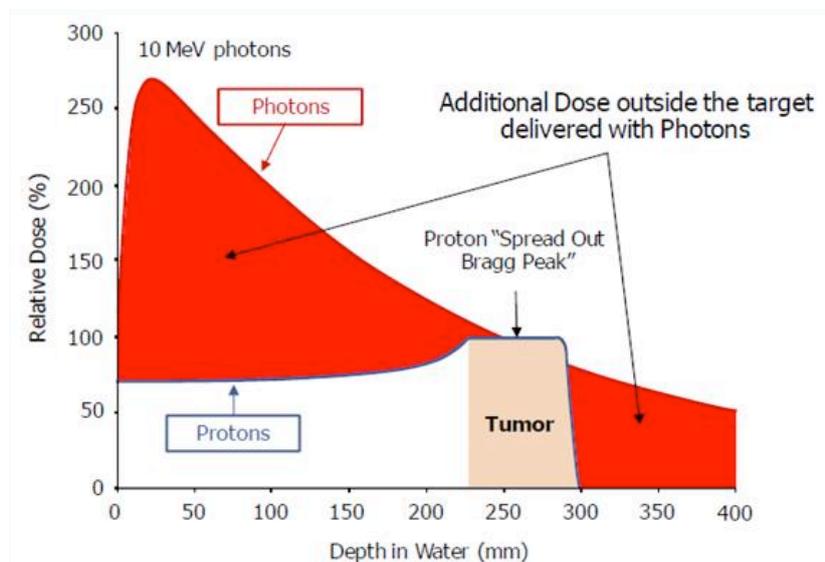


Figura 16. Penetración de protones y fotones de 10 MV en agua. Pico de Bragg.
Fuente: Wilson RR. Radiological use of fast protons. Radiology. 1946;47(5):487-91.

El uso de protonterapia se está extendiendo a medida que se va disponiendo de más centros de tratamiento, fundamentalmente en EE.UU. A pesar de las ventajas dosimétricas que supone, la terapia con protones no se recomienda actualmente como uso rutinario, ya que en el tratamiento del CaP no existen ensayos randomizados que demuestren la superioridad, o al menos la equivalencia, respecto a técnicas convencionales de RT.

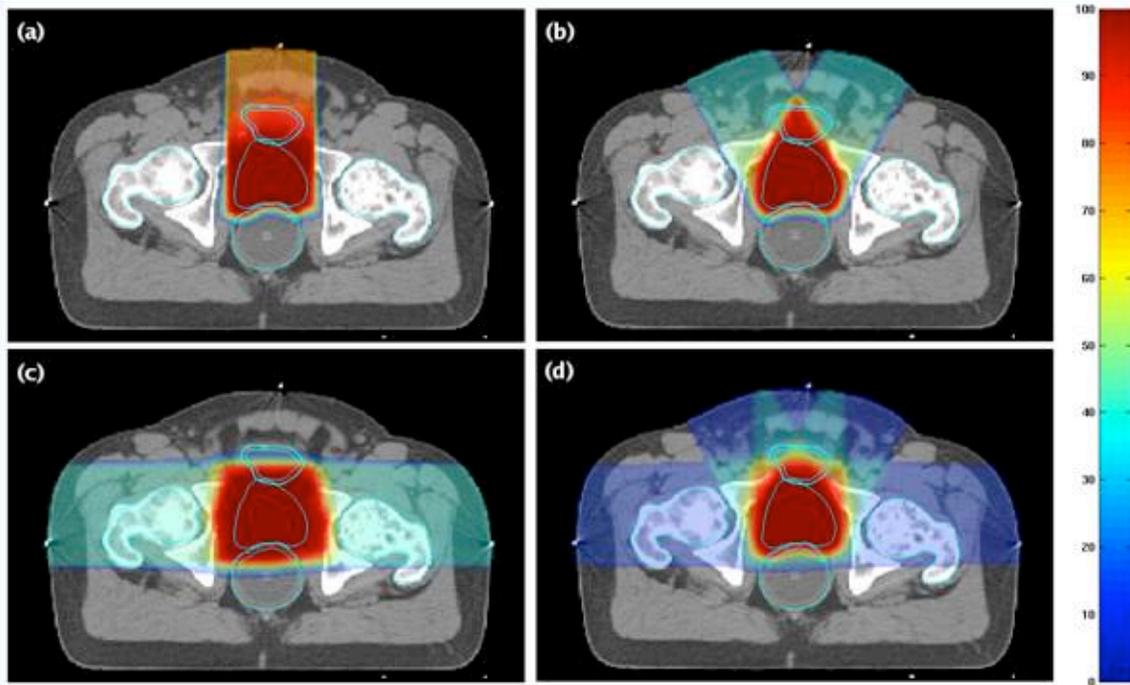


Figura 17. Distintas opciones de tratamiento con Protonterapia en cáncer de próstata. **A)** Un campo anterior, **B)** Dos campos oblicuos anteriores, **C)** Dos campos laterales, y **D)** Cuatro campos: dos oblicuos anteriores y 2 laterales.

Los datos más fiables proceden de estudios en los que se utilizó una combinación de protones y RTE (48, 55, 171). Estos estudios han confirmado el valor de las altas dosis de RT administradas de esta forma. Sin embargo, los análisis retrospectivos (36, 172, 173) no han podido establecer si la protonterapia (ya sea solo o en combinación con fotones) es más eficaz o menos tóxica que el tratamiento con fotones (especialmente IMRT) o la BT (tabla 13).

Tabla 13. Resultados de estudios retrospectivos con protonterapia. Abreviaturas: IMRT: Radioterapia de intensidad modulada; BT: Braquiterapia; GI: Gastrointestinal; GU: Genitourinaria.

Referencia	Periodo	N	Control	Resultados
Sheets, 2012	2002-2009	684	IMRT	Menor toxicidad GI con IMRT. No diferencias en otras toxicidades ni en la necesidad de otros tratamientos oncológicos.
Yu, 2013	2008-2009	421	IMRT	Reducción significativa en la toxicidad GU sólo a 6 meses. Costes 75% mayores.
Coen, 2012	1996-1999	141	BT	Protones + Fotones. No diferencias en SLFB.

Una revisión sistemática llevada a cabo por la ASTRO sobre eficacia y toxicidad de la protonterapia concluyó que los resultados son similares a los de la IMRT, sin poder demostrar una ventaja del tratamiento con protones (174).

En un reciente estudio retrospectivo sobre beneficiarios de Medicare comparando 27.647 pacientes tratados con protonterapia frente a 27.094 pacientes tratados con IMRT en los años 2008 y 2009, no se encontraron diferencias en toxicidad genitourinaria ni gastrointestinal a 12 meses y sí una gran diferencia en el coste: 32,428 \$ para la protonterapia y 18.575 \$ para la IMRT (172). Cabe destacar que el precio de una instalación de protones puede alcanzar los 70-80 millones de euros (figura 18).

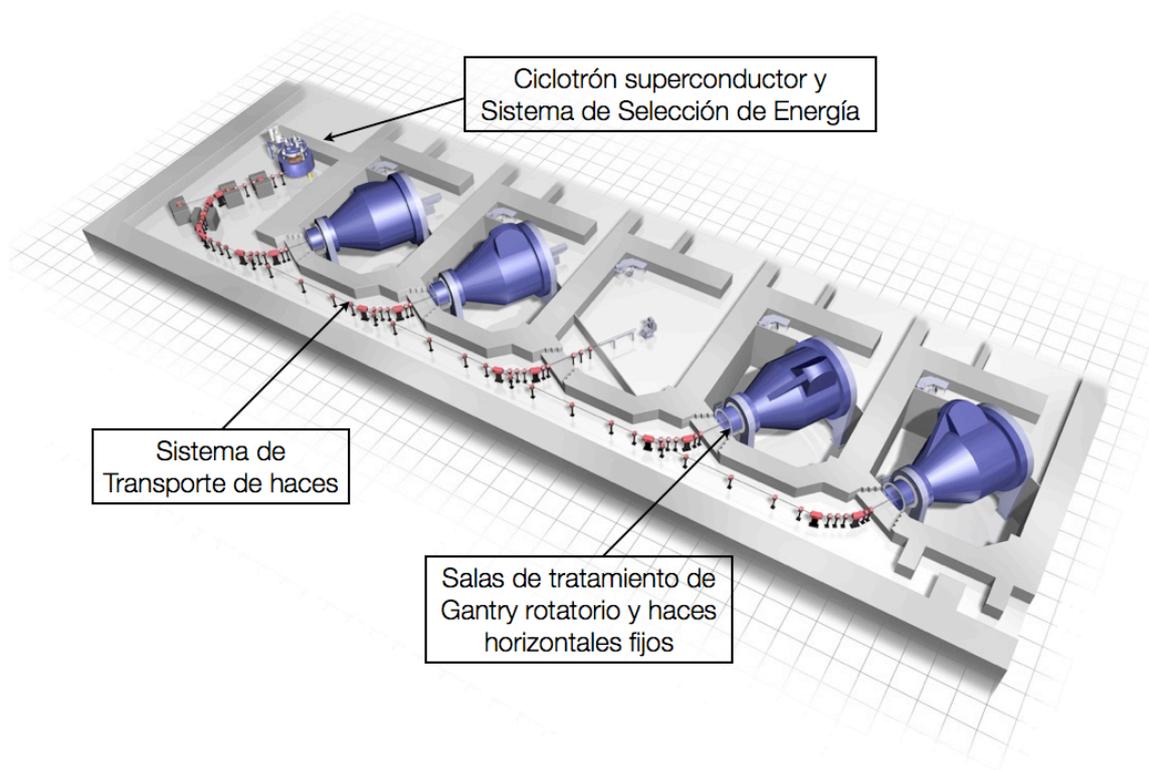


Figura 18. Representación esquemática de una instalación de Protonterapia.
Fuente: Varian Medical Systems, Palo Alto, CA.

6 Radioterapia Paliativa

La radiación es un medio eficaz para paliar las metástasis óseas de CaP. Estudios recientes han confirmado como práctica común en Europa y Canadá el manejo del CaP con metástasis óseas con un ciclo corto de RTE. Un curso corto de 8 Gy en fracción única es igual de efectivo y menos costoso que 30 Gy en 10 fracciones (175). En un ensayo randomizado de 898 pacientes con metástasis óseas, se observó una menor frecuencia de toxicidad aguda grado 2-4 en el grupo que recibió 8 Gy (10%) que en el grupo de 30 Gy (17%) ($p = 0,002$). Sin embargo, la tasa de retratamiento fue mayor en el grupo de 8 Gy (18%) que en el grupo de 30 Gy (9%) ($P < 0,001$) (176). Según las recomendaciones de diferentes guías clínicas (NCCN, *American College of Radiology*), la mayoría de los pacientes con metástasis óseas no-vertebrales deben ser tratados con una sola fracción de 8 Gy (10).

Los radiofármacos son una opción eficaz y apropiada en pacientes con enfermedad metastásica diseminada (figura 19), sobre todo si ya no son candidatos a quimioterapia. Dado que muchos pacientes tienen dolor óseo en múltiples localizaciones, el tratamiento sistémico dirigido a las metástasis óseas ofrece un potencial alivio del dolor con efectos secundarios mínimos. Los radiofármacos desarrollados para el tratamiento de las metástasis óseas dolorosas más comúnmente utilizados en CaP son el Estroncio-89 (^{89}Sr) y el Samario-153 (^{153}Sm). Recientemente el Radium-223 ha demostrado beneficio en SG y en calidad de vida en CaP resistente a castración con metástasis óseas (177).

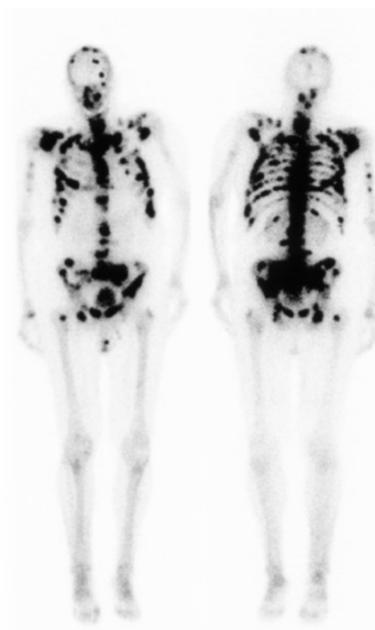


Figura 19. Gammagrafía ósea con múltiples captaciones patológicas del trazador, compatible con enfermedad metastásica ósea diseminada. Fuente: <http://medicalstate.tumblr.com/post/5347145556/bone-metastases-from-prostate-cancer-this-bone>

7 Radioterapia Externa y Terapia de Deprivación Androgénica

La terapia de Deprivación Androgénica (TDA) se utiliza en el tratamiento del CaP en prácticamente todos sus estadios. La TDA se puede llevar a cabo mediante dos maniobras igualmente eficaces: la realización de una orquiectomía bilateral (castración quirúrgica) o la administración de un agonista o antagonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante LH-RH (castración química) (10). El objetivo principal es conseguir una disminución rápida, profunda y duradera de la concentración plasmática de testosterona.

Huggins y Hodges fueron los primeros en demostrar la dependencia de las células prostáticas de la señal androgénica tras observar la regresión de la enfermedad tras orquiectomía bilateral. Este descubrimiento les valió el Premio Nobel en 1966. La castración quirúrgica es el *gold standard* de la TDA, ya que alcanza concentraciones de testosterona < 50 ng/dl, considerado clásicamente como el nivel de castración. Sin embargo, nuevos estudios sitúan el valor medio de testosterona en pacientes orquiectomizados en 15 ng/dl, por lo que se está adoptando como nuevo umbral de castración la cifra de 20 ng/dl.

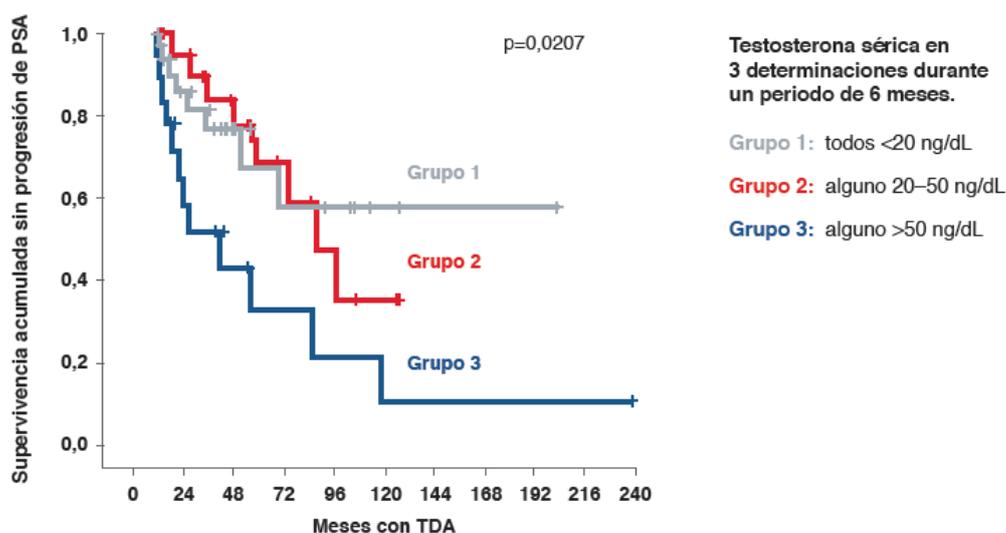


Figura 20. Impacto de los niveles de testosterona alcanzados tras la castración en la Supervivencia. Modificado de: Morote J, Orsola A, Planas J, Trilla E, Raventos CX, Cecchini L, et al. Redefining clinically significant castration levels in patients with prostate cancer receiving continuous androgen deprivation therapy. J Urol. 2007;178(4 Pt 1):1290-5..

Tanto la castración quirúrgica como la química inducen rápidamente modificaciones citológicas en los tumores prostáticos, produciendo una reducción del número de células por mecanismos de quiescencia o apoptosis. Sin embargo, se desconoce cual es el valor mínimo de testosterona capaz de desencadenar apoptosis, por lo que es una estrategia razonable el tratar de obtener la menor concentración posible. De hecho, los niveles de testosterona tras la castración tienen un valor pronóstico y un impacto en la supervivencia (figura 20) (178).

Los fármacos utilizados para la castración química son los análogos de la LH-RH, los antagonistas de la LH-RH y los antagonistas del receptor androgénico o antiandrógenos.

7.1 Indicaciones de la Deprivación Androgénica

Las indicaciones principales de la TDA son (10):

1. *TDA neoadyuvante* (antes de RTE) en CaP localizado o localmente avanzado. Sus objetivos son reducir el tamaño tumoral y controlar las micrometástasis.
2. *TDA concomitante y adyuvante* (después de los tratamientos curativos, en concreto RTE y PR con ganglios positivos) en CaP localizado o localmente avanzado. Sus objetivos son reducir la carga tumoral, disminuir la repoblación celular y aumentar la apoptosis.
3. *Tratamiento de la recaída bioquímica, local o regional*, tras tratamientos curativos (RTE, BT o PR), cuando el rescate local o regional no es posible y ante sospecha de afectación sistémica (TD-PSA < 12 meses). La SG es mejor supervivencia si el rescate con TDA es precoz (PSA ≤ 10 ng/ml).
4. *Tratamiento de la enfermedad metastásica*.

7.2 Deprivación Androgénica en enfermedad de Bajo Riesgo

No es infrecuente el uso de la TDA como tratamiento primario de tumores de bajo riesgo en estadios iniciales, especialmente en pacientes ancianos. Esta práctica ha sido cuestionada en un estudio de cohorte sobre 19.271 varones de edad avanzada con tumores T1-T2, al no encontrarse beneficio en la supervivencia en pacientes tratados con TDA en comparación con observación sola (179). Por tanto, no debe ser una práctica rutinaria el TDA en pacientes de edad avanzada con CaP localizado.

7.3 Deprivación Androgénica en enfermedad de Riesgo Intermedio

En CaP de riesgo intermedio muy localizado, una combinación de RTE con 6 meses de TDA proporciona una mejora del 13% en la SG a 8 años ($p < 0,001$) (66). En base a esta evidencia de nivel I, la adicción de 6 meses de TDA a la RTE es el estándar actual de tratamiento en estos pacientes, habitualmente de forma neoadyuvante (2 meses), concomitante (2 meses) y adyuvante (2 meses) (10). Sin embargo es posible que el beneficio que aporta la

TDA a este grupo de riesgo tan heterogéneo no sea el mismo para todos los pacientes. Recientemente varios estudios no randomizados han intentado dilucidar si un subgrupo de pacientes de riesgo intermedio podrían evitar ser tratados con TDA, sobre todo en el contexto actual de tratamientos con escalada de dosis (64, 180-183):

- En un estudio llevado a cabo sobre 432 pacientes con CaP de riesgo intermedio tratados entre 1994 y 2006 con una combinación de braquiterapia LDR + RTE alcanzando una Dosis Biológica Efectiva alta (mediana DBE: 206 Gy²), la adicción de 9 meses de TDA en 350 de los pacientes no obtuvo ningún beneficio en SLFB a 8 años (92% vs 92%, p = 0,4) (180). La TDA tampoco tuvo un impacto significativo en la SLFB tras el análisis por subgrupos (GS 7, PSA 10 – 20 ng/ml, T2b-c y tener más de un factor de riesgo).
- En una evaluación retrospectiva sobre 1.044 pacientes con CaP de riesgo intermedio (N = 782) y alto (N = 262) tratados entre 1991 y 2004 con RT a altas dosis con diferentes técnicas (incluyendo braquiterapia de alta y baja tasa combinada o no con RTE) y TDA en 420 de ellos, no se encontraron ventajas asociadas al uso de TDA en ningún objetivo clínico a 8 años (SLFB, SLFC, SLM y SG), incluso tras analizar separadamente por grupo de riesgo o modalidad de RT (64). Los pacientes con CaP de riesgo intermedio tratados con braquiterapia sola y TDA sí presentaron una mejoría del control bioquímico (p = 0,02).
- En un estudio llevado a cabo sobre 296 pacientes con CaP de riesgo intermedio tratados con RT a dosis ≥ 72 Gy y TDA corta en 123 de ellos, concluyó que la adicción de TDA corta a la RTE con dosis altas no impacta en la SLFB (181). Sin embargo el estudio sugiere cierto beneficio en pacientes con un % de cilindros positivos en la biopsia > 50% (p = 0,002), GS 4+3 (p = 0,008) o múltiples factores de riesgo. El uso de TDA corta tampoco mostró beneficio en SG, pero no asoció mayor toxicidad GI o GU relacionada con la RTE.
- Conclusiones similares se alcanzaron en otro estudio retrospectivo llevado a cabo sobre 545 pacientes de riesgo intermedio tratados con RT a dosis de 75 – 78 Gy con TDA corta (≤ 6 meses) en 218 de ellos (182). Los investigadores dividieron los pacientes de riesgo intermedio en 3 subgrupos pronósticos: *favorable* (GS 6, \leq T2b ó GS 3+4, \leq T1c), *marginal* (GS 3+4, T2a-b) y *desfavorable* (GS 4+3 ó T2c). Los pacientes con CaP de riesgo intermedio *favorable* o *marginal* no se beneficiaron de la adicción de TDA a la RT con dosis escaladas. La SLF del subgrupo *favorable* tratado sólo con RTE fue casi tan buena como la de un grupo de pacientes de bajo riesgo (N = 274) usado como control (94% vs 95%, respectivamente, p = 0,85). En cambio, en el subgrupo pronóstico *desfavorable* la adicción de TDA a la RT con dosis escaladas sí mejoró la SLF (74% vs. 94%, p = 0,005).

- Otro estudio retrospectivo evaluó los resultados de 710 pacientes con CaP de riesgo intermedio tratados entre 1992 y 2005 con RTE a dosis altas (81 – 86,4 Gy) y TDA neoadyuvante y concomitante en 357 de ellos (mediana: 6 meses) (183). El grupo de pacientes tratados con TDA presentaron características más desfavorables (mayor edad, niveles de PSA más elevados, mayor proporción de GS 4+3 y múltiples factores de riesgo según criterios NCCN). Tras una mediana de seguimiento de 7,9 años, la TDA demostró una mejoría en la SLFB (HR ajustado: 0,516; IC95%: 0,360-0,739; $p < 0,001$), la SLM (HR ajustado: 0,347; IC95%: 0,176-0,685; $p = 0,002$) y la SCE (HR ajustado: 0,297; IC95%: 0,128-0,685; $p = 0,004$). Tanto el GS 4+3 como el % de cilindros positivos $\geq 50\%$ fueron predictores independientes de mortalidad específica por CaP.

La conclusión de este apartado es que no existe evidencia suficiente para emitir una recomendación firme, pero que es posible que pacientes con CaP de riesgo intermedio con características *favorables* (GS $\leq 3+4$, $< 50\%$ de cilindros positivos, $\leq T2b$) puedan evitar el tratamiento con TDA, en un contexto de escalada de dosis, sin comprometer los resultados oncológicos.

7.4 Deprivación Androgénica en enfermedad de Alto Riesgo

En CaP de alto riesgo y localmente avanzado el tratamiento combinado de RT + TDA aumenta la SG (66, 184-187) y la SCE (66, 184-188) sin incrementar la toxicidad CV tardía (185). En pacientes con CaP de alto riesgo, es habitual extender la adyuvancia hasta los 2-3 años. Esta recomendación se mantiene incluso con RTE con escalada de dosis (38).

El ensayo RTOG 92-02 sobre 1.554 pacientes con CaP cT2c-T4 tratados con RT y 4 meses de TDA neoadyuvante con o sin 24 meses adicionales de TDA adyuvante, tras una mediana de seguimiento de 11,3 años, mostró beneficio en progresión local, SLE, SLFB y SLM. Sin embargo el beneficio en SG se limitó sólo a pacientes con Gleason 8-10 (189).

En CaP localmente avanzado, el ensayo de no inferioridad EORTC 22961 (N = 970) demostró, tras una mediana de seguimiento de 6,4 años, un empeoramiento de la mortalidad global y de la mortalidad específica por CaP en un 3,8% (HR: 1,42) y un 1,5% (HR: 1,71) con TDA durante 6 meses en comparación con TDA durante 36 meses (190). Por tanto, la TDA concomitante (con/sin neoadyuvancia) y adyuvante durante 28 – 36 meses es mandatoria y representa el estándar actual en el tratamiento RT del CaP de Alto Riesgo (38). Sin embargo no se sabe si esquemas de TDA intermedios podrían reducir también la mortalidad.

Con el objetivo de explorar duraciones más cortas de la TDA, se llevó a cabo un estudio de cohorte con 554 pacientes consecutivos con CaP de alto riesgo (\geq T2c, PSA \geq 20 ng/mL o GS \geq 8) tratados entre 1997 y 2007 con braquiterapia con/sin RTE y TDA intermedia ($>$ 6 – 24 meses, mediana: 12 meses) o corta (\leq 6 meses, mediana: 4 meses) (191). El objetivo fue evaluar si la TDA intermedia en comparación con la TDA corta se asociaba con un menor riesgo de mortalidad por cualquier causa, ajustando por edad, año y tipo de RT, *treatment propensity score* y los factores pronósticos conocidos del CaP. Tras una mediana de seguimiento de 4,3 años se produjeron 64 muertes (11,6%) en toda la cohorte. Los pacientes tratados con TDA intermedia presentaron un menor riesgo de mortalidad por cualquier causa que los pacientes tratados con TDA corta (HR: 0,44; IC95%: 0,20-0,94; p = 0,03).

Por último, según un reciente ensayo fase III canadiense (192), la duración de la TDA en pacientes de alto riesgo podría reducirse de forma segura sin comprometer los resultados. El ensayo se llevó a cabo sobre 630 pacientes con CaP de Alto Riesgo (T3-T4, PSA $>$ 20 ng/ml ó GS $>$ 7) tratados entre 2000 y 2008 con una dosis de RTE de 70 Gy e irradiación pélvica, a la que se añadió TDA durante 18 (N = 320) ó 36 meses (N = 310). Con un diseño de no-inferioridad, los objetivos principales fueron SG y SCE. Tras una mediana de seguimiento de 78 meses se produjeron 80 eventos (25,8%) en el brazo tratado con 36 meses frente a 85 eventos (26,6%) en el brazo tratado con 18 meses (p = 0,829). No hubo diferencias significativas en SG (HR: 1,15; IC95%: 0,85-1,56; p = 0,366) ni en SCE (HR: 1,07; IC95%: 0,62-1,84; p = 0,819), ni tampoco en FB, fallo regional o a distancia. Los autores concluyen que la TDA intermedia (18 meses) puede ser el nuevo estándar en pacientes con CaP de alto riesgo. Hay que tener en cuenta, sin embargo, que en este ensayo los pacientes fueron clasificados como de alto riesgo fundamentalmente por GS (mediana: 8) y/o nivel de PSA (mediana: 16 ng/ml). Los tumores T1c-T2a/b representaron el 75,4% de la muestra y los tumores T3-4 sólo el 24,6%, mientras que en el EORTC 22863 (185), considerado el de referencia para este estudio, el porcentaje de T3-4 fue del 89,6%. Por lo tanto parece sensato restringir los resultados a los pacientes con tumores *localizados* de alto riesgo por GS y/o por PSA, con mayor razón cuando el número de eventos todavía es escaso y los resultados de este ensayo aún deben madurar (193).

Estos resultados plantean la hipótesis de que duraciones de TDA más cortas que los 28-36 meses estándar puede ser suficientes para disminuir la mortalidad en pacientes con CaP de alto riesgo. El ensayo RADAR actualmente en activo por el *Trans Tasman Radiation Oncology Group* (TROG) comparando TDA 18 meses frente a TDA 6 meses puede proporcionar evidencia de nivel I para validar esta hipótesis. La conclusión de este apartado es que el estándar en enfermedad de alto riesgo *localmente avanzada* sigue siendo TDA durante 36 meses, mientras que pueden utilizarse esquemas de TDA de duración intermedia en pacientes con CaP de alto riesgo *localizados*.

8 Morbilidad tras Radioterapia Externa en Cáncer de Próstata

El reconocimiento y la clasificación de la toxicidad causada por la RTE es uno de los aspectos más importantes de la práctica de la oncología radioterápica y un objetivo crítico en los ensayos clínicos (194). Tanto su incidencia como su severidad son variables, debido no sólo a factores relacionados con el tratamiento o con las características propias del paciente, sino al hecho de que la mayoría de los datos sobre toxicidad proceden de ensayos clínicos en los que ésta era un objetivo secundario. Por otro lado la forma de recogerla es muy dispar entre los distintos grupos de trabajo y esta heterogeneidad hace que sea complicado comparar los resultados entre estudios. Con el fin de cuantificar la morbilidad relacionada con el tratamiento, diferentes organismos han desarrollado diferentes escalas de toxicidad basadas en la valoración del médico (tabla 14) (194, 195).

Tabla 14. Evolución de las escalas de evaluación de la toxicidad. Abreviaturas: WHO: World Health Organization; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; RTOG: Radiation Therapy Oncology Group; CTC: Common Toxicity Criteria; NCI: National Cancer Institute; LENT-SOMA: Late Effects in Normal Tissues Subjective, Objective, Management and Analytic; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events. Modificado de: Peña Sánchez C. Tipos de toxicidad y escalas de valoración. *Oncología (Barcelona)*. 2005;28:24-9.

Sistema (año)	Nº Criterios	Órganos/Sistemas	Terapia
WHO (1979)	28	9	QT
EORTC/RTOG agudos (1984)	14	13	RT
EORTC/RTOG tardíos (1984)	16	13	RT
CTC-NCI (1994)	20	13	QT
LENT-SOMA tardíos (1995)	152	22	RT
CTC-NCI v 2.0 (1999)	264	27	Todos
CTCAE v 3.0 (2006)	> 300	--	Todos
CTCAE v 4.0 (2009)	> 300	--	Todos

En 1995 la EORTC y la RTOG publicaron las escalas *Late Effects in Normal Tissues Subjective, Objective, Management and Analytic* (LENT-SOMA) en un intento de diseñar un sistema de puntuación internacional. Estas escalas no estaban preparadas para su uso clínico generalizado, por lo que se realizaron estudios de validación que dieron como resultado cuestionarios adaptado más fáciles de usar para obtener datos de efectos en los tejidos sanos. En 2006, el National Cancer Institute (NCI) publicó las escalas *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) que incorporaron los ítems con efectos agudos y tardíos de las escalas LENT-SOMA en un solo sistema. En la actualidad el sistema CTCAE es el más utilizado para registrar la toxicidad de los tratamientos en los ensayos clínicos.

Clásicamente la toxicidad derivada del tratamiento radioterápico se ha dividido en dos grandes grupos: agudos y tardíos. Se considera toxicidad aguda a toda aquella alteración aparecida durante el tratamiento o en el periodo inmediatamente posterior a la irradiación, y toxicidad tardía a aquella que aparece meses o años tras el tratamiento. Tampoco en esta división artificiosa existe un consenso claro, y mientras para la RTOG y el NCI el límite entre efectos agudos y crónicos se sitúa en los 90 días, otros autores sitúan esta división en los 6 meses (196-198). En pacientes con CaP tratados con técnicas contemporáneas la toxicidad causada por la RTE es baja, aunque la morbilidad reportada por los pacientes por lo general excede la percibida por los médicos (199).

8.1 Toxicidad Gastrointestinal

La toxicidad gastrointestinal (GI) aguda durante la RT se manifiesta como enteritis cuando la toxicidad afecta a tramos más altos de intestino, o proctitis cuando afecta al recto. Los síntomas de la enteritis por radiación incluyen dolor cólico abdominal, meteorismo y aumento del número de deposiciones (incluso diarrea franca). La síntomas agudos de proctitis incluyen tenesmo rectal, urgencia, emisión de moco y más raramente rectorragia y dolor rectal. La incidencia de proctitis actínica oscila entre el 5 y el 30%, dependiendo de la definición utilizada, la dosis de radiación y el volumen de tratamiento (23). Por lo general los síntomas se controlan con fármacos antidiarreicos o preparados antiinflamatorios tópicos (pomadas y enemas o espumas de corticoides). Tras la finalización de la RT lo habitual es que los síntomas GI agudos se resuelvan en un periodo de 3 a 8 semanas.

A largo plazo pueden persistir efectos secundarios GI en un porcentaje reducido de pacientes, en forma de diarrea persistente, tenesmo rectal, urgencia y rectorragia (200, 201). La estenosis rectal o anal, la incontinencia fecal, las úlceras y las perforaciones o fistulas son muy infrecuentes. En varios ensayos con un gran número de pacientes, la incidencia de toxicidad GI grado ≥ 3 tras tratamientos con altas dosis (≥ 74 Gy) fue de 1-5% (55, 56, 58, 202, 203). Sin embargo, cuando se utilizan técnicas de irradiación ultra-conformadas y la dosis que recibe el recto es limitada, la tasa de efectos gastrointestinales moderados o graves con altas dosis de RT es similar a la observada con dosis más bajas de RT (56, 58, 202, 204).

8.2 Toxicidad Genitourinaria

Durante el tratamiento radioterápico aproximadamente la mitad de los pacientes experimentan síntomas genitourinarios (GU), que pueden incluir polaquiuria, aumento de la

frecuencia miccional nocturna, disuria y urgencia, debido a la cistitis, a la uretritis o a ambos (55, 56, 58, 202, 203). Generalmente los síntomas se controlan bien con alfa-bloqueantes y antiespasmódicos y se resuelven en las cuatro semanas siguientes a la finalización de la RTE.

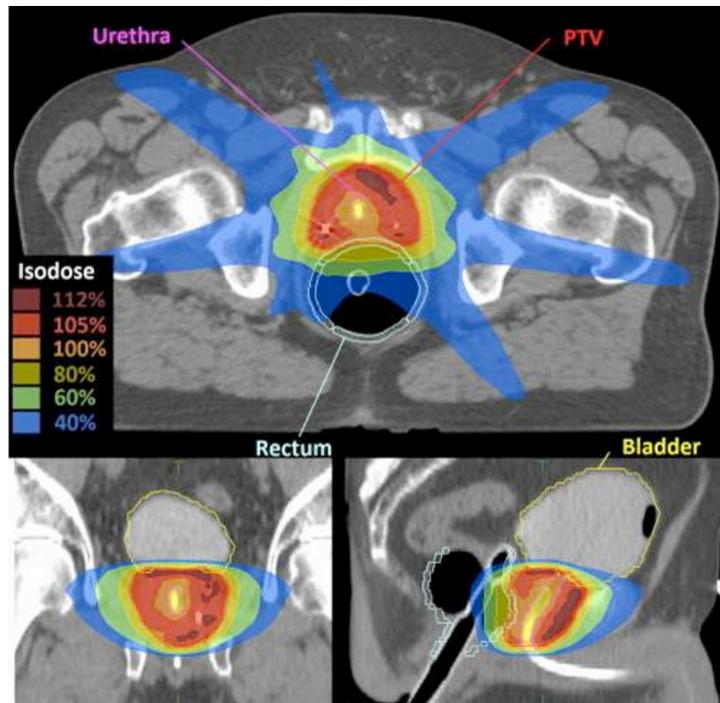


Figura 21. Tratamiento RapidArc® de un paciente con cáncer de próstata localizado con inmovilización rectal con balón y protección uretral, realizado con un Acelerador Lineal TrueBeam® (Varian®).
Fuente: Varian Medical Systems, Palo Alto, CA.

La toxicidad GU tardía es relativamente infrecuente en series contemporáneas. La incidencia de incontinencia urinaria es aproximadamente del 1% en pacientes sin antecedentes de cirugía del tracto urinario inferior, aunque esta cifra puede variar dependiendo de la definición utilizada (73, 199, 200, 205, 206). En los pacientes con síntomas obstructivos o irritativos severos previos antes del tratamiento, la RTE puede eventualmente mejorar el estado funcional, probablemente por la reducción en el tamaño de la próstata (207). Otros efectos indeseables tardíos de la esfera GU son las estenosis uretrales, la cistitis con hematuria, y la reducción de tamaño de la vejiga (208). En una revisión de dos ensayos randomizados de la RTOG, la incidencia de toxicidad GU tarde grado ≥ 3 fue del 8% (209). La mitad de estos casos se atribuyeron a estenosis uretrales candidatas a tratamiento con dilataciones ambulatorias. Aunque diferentes estudios relacionan la aparición de síntomas uretrales tardíos con las dosis recibidas por la uretra prostática y membranosa (210, 211), y que gracias a las mejoras tecnológicas ya es posible realizar una protección específica de la uretra con tratamientos VMAT (figura 19), los resultados de un estudio randomizado fase II de IMRT con evitación uretral no demostró beneficios en calidad de vida relacionada con síntomas urinarios en

comparación con IMRT convencional y mostró peores resultados en nadir de PSA y control bioquímico (212).

8.3 Riesgo de sangrado en pacientes anticoagulados

Parece que los pacientes con tratamiento anticoagulante o antiagregante presentan un mayor riesgo de hemorragia tanto por cistitis como por proctitis radica. En una serie retrospectiva de centro único de 568 pacientes tratados con RTE radical (3D-CRT o IMRT) el riesgo de sangrado grado ≥ 3 a 4 años fue significativamente más elevado en los 79 pacientes en tratamiento con warfarina o clopidogrel comparado con los no anticoagulados (15,5% vs. 3,6%, $p < 0,0001$) (213). En este estudio el sangrado GI fue más frecuente que el sangrado GU y fue generalmente autolimitado necesitando rara vez de soporte transfusional.

8.4 Disfunción sexual

Existen múltiples estudios sobre la frecuencia de la disfunción eréctil en varones tratados con RTE. Para ayudar a predecir la probabilidad de mantener la función eréctil 2 años tras la RTE se ha desarrollado un modelo ya validado en el que son factores significativos la TDA neoadyuvante (Sí vs. No), el nivel de PSA pre-tratamiento (< 4 vs. ≥ 4 ng/ml), y la calidad de vida relacionada con la salud sexual previa al tratamiento (214). La frecuencia de la impotencia de nueva aparición después de RTE depende en parte de la definición de la potencia y del marco temporal en el que se realice la evaluación (199). En series contemporáneas, el 30-45% de los varones que son potentes antes de la RTE se vuelven impotentes después de la misma, con una frecuencia cada vez mayor con el tiempo (205, 206, 215).

Algunos aspectos técnicos del tipo de RTE empleada pueden contribuir a la impotencia inducida por radiación (216-220). Estos estudios sugieren que el riesgo de impotencia se reduce significativamente si se evita radiar determinadas estructuras del pene (en particular, el cuerpo esponjoso o bulbo del pene) (216). En este sentido, formas sofisticadas de RTE como la IMRT permiten limitar mejor la dosis al bulbo del pene que la 3D-CRT (221).

Los inhibidores de la fosfodiesterasa (sildenafil, vardenafil, tadalafil) han demostrado ser más eficaces que placebo en el tratamiento de la disfunción eréctil en varones tratados con RTE (222-227).

Los pacientes que además de RTE reciben TDA presentan disfunción eréctil y disminución o pérdida de libido ya en los primeros meses tras el tratamiento hormonal. Hasta un 73% de los varones cesan su actividad sexual y un 38% describen su función sexual como un problema

“moderado” o “grande” (228). Suelen utilizarse inhibidores de la fosfodiesterasa-5 como tratamiento, pero en pacientes con TDA la respuesta es pobre, reduciéndose tras 24 meses del 61% al 47% con sildenafil (229).

8.5 *Astenia*

La fatiga es un síntoma frecuente en pacientes con CaP antes de la RTE y su incidencia y severidad se incrementa durante el tratamiento (230, 231). Existen 2 ensayos randomizados que han demostrado que el ejercicio aeróbico y de resistencia mejoran la fatiga a corto plazo, y que los ejercicios de resistencia pueden ofrecer algunos beneficios adicionales (232, 233).

8.6 *Fracturas por insuficiencia*

Subtipo de fractura por estrés fisiológico en un hueso debilitado. Son muy raras como consecuencia de tratamientos RT por CaP y se cree que se deben al daño en la microvascularización ósea. La incidencia de fracturas por insuficiencia sintomáticas fue del 6% en una serie retrospectiva de 134 pacientes (234). Todos ellos habían sido tratados con RT pélvica (3D-CRT o IMRT) por CaP localmente avanzado o N1, y 7 de los 8 pacientes identificados habían recibido además TDA, lo que podría haber contribuido al riesgo de fractura. Los síntomas referidos fueron dolor lumbar y pélvico, siendo diagnosticados tras una mediana de 20 meses después de la RTE. Las fracturas afectaron al sacro en todos los casos y al pubis en 2 casos. El tratamiento fue reposo y analgésicos. Ningún paciente presentó evidencia bioquímica ni por imagen de MTS óseas, ni en el momento del diagnóstico de la fractura ni durante el seguimiento posterior (mediana: 40 meses).

8.7 *Segundos tumores*

Aunque parece que la RTE por CaP se asocia a un pequeño incremento en la incidencia de cáncer vesical y rectal en comparación con pacientes no radiados (235), el riesgo de morir por un segundo tumor es muy bajo y se acerca a la mortalidad peri-operatoria de la PR. Además estas diferencias no se hallaron de forma consistente en estudios comparativos con la población general. Debido al largo periodo de latencia necesario para que se produzca un segundo tumor, no se sabe si la implementación de técnicas de RT más precisas con irradiación de volúmenes más pequeños puede influir en este riesgo.

9 Seguimiento tras Radioterapia Externa

Los pacientes sometidos a cualquier tratamiento curativo (PR, RTE o BT) están en riesgo de recaída en diferentes puntos temporales durante el seguimiento. Las razones para realizar el seguimiento dependen del tratamiento administrado, la edad del paciente, sus comorbilidades y sus propias preferencias. Habitualmente el seguimiento se realiza para poder diagnosticar recaídas y complicaciones de los tratamientos, así como valorar la posibilidad de tratamientos de rescate potencialmente curativos o iniciar TDA precozmente tras la recaída. La incidencia, la localización y el momento de la recidiva depende de los parámetros ya conocidos: GS, PSA inicial y el estadio clínico o patológico.

Las únicas pruebas que deben realizarse de manera rutinaria son la determinación del PSA y eventualmente el TR, que puede evitarse en casos de niveles indetectables de PSA e histologías favorables (236). Así mismo debe realizarse una anamnesis dirigida en cada consulta de seguimiento, incluyendo signos y síntomas de progresión de la enfermedad, toxicidades y aspectos psicológicos. Durante el primer año, el seguimiento suele realizarse cada 3-6 meses con determinación del PSA, hemograma y bioquímica sanguíneas y TR; durante los siguientes 3 años, cada 6 meses y a partir de entonces anualmente. En pacientes con TDA es importante realizar controles analíticos de la testosterona sérica cuando se determine el PSA, para monitorizar el establecimiento y mantenimiento de niveles de castración, realizar un seguimiento de la función eréctil del paciente y detectar los posibles *bounces* o rebotes del PSA asociados con la recuperación de la testosterona. Otras pruebas como ecografía transrectal, TC, RMN o gammagrafía ósea sólo deben realizarse en caso de recaída bioquímica o síntomas, y siempre que los resultados vayan a influir en la decisión terapéutica. Esto último sirve igualmente para la realización de una biopsia del lecho prostático, la anastomosis vésico-uretral o la próstata radiada.

El PSA es la piedra angular del seguimiento tras el tratamiento con RTE, ya que el FB casi siempre precede a la recaída clínica en varios años (95, 237). La definición de FB es diferente en función del tratamiento empleado:

- Tras RTE: Definición de Phoenix: 2 + PSA nadir post-tratamiento (nivel más bajo de PSA alcanzado tras la RTE) (98). Esta definición se aplica tanto en pacientes que han recibido TDA como a los que no.
- Tras RTE de rescate por FB tras PR: 0,20 + PSA nadir tras RTE de rescate.

Se recomienda contar siempre con un PSA confirmatorio antes de iniciar ninguna terapia de segunda línea.

Tras RT el PSA desciende mucho más lentamente que con PR. No existe consenso sobre el valor óptimo de PSA-nadir tras RT, aunque alcanzar un valor $< 0,5$ ng/ml parece asociarse a un mejores resultados (238). El tiempo hasta alcanzar el nadir también suele ser largo, pudiendo

llegar hasta los 3 años o más. El TD-PSA tras RTE se ha correlacionado con el lugar de la recaída: 13 meses para enfermedad local y 3 meses para enfermedad sistémica.(239).

Es igualmente importante realizar un seguimiento de las toxicidades/secuelas así como la evolución de las mismas, utilizando escalas de toxicidad validadas, como las ya mencionada de la EORTC/RTOG, LENT-SOMA o CTCAE, cuestionarios de síntomas como el IPSS o el específico de función eréctil IIEF-5, así como cuestionarios de calidad de vida específicos en CaP, como el QLQ-PR25 (EORTC) o el CAVIPRES (Asociación Española de Urología). Deben recogerse las toxicidades relacionadas con RTE a nivel genitourinario, gastrointestinal alto, rectal-anal y sexual tanto agudas como tardías, comparándolas con el estado previo del paciente antes de los tratamientos.

Capítulo I

RADIOTERAPIA CONFORMADA TRIDIMENSIONAL EN CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO: TÉCNICA DE 4 CAMPOS FRENTE A TÉCNICA DE 7 CAMPOS

1 Introducción

El principal reto que afronta la Oncología Radioterápica en el tratamiento del cáncer de próstata (CaP) localizado es la *optimización de la ratio terapéutica* expresada en la consecución de mayores tasas de control de la enfermedad, manteniendo – o incluso reduciendo - las toxicidades radioinducidas a niveles aceptables para los pacientes. En el caso del CaP, numerosos estudios de Radioterapia Externa (RTE) sin terapia de deprivación androgénica (TDA) han demostrado la existencia de una relación lineal entre la dosis de radiación administrada y las probabilidades de control local de la enfermedad, de tal modo que el incremento de la dosis al tumor (escalada de dosis) conlleva mayores tasas de control local. Así, 5 ensayos randomizados fase III han demostrado el beneficio de la escalada de dosis en términos de supervivencia libre de fallo bioquímico (SLFB) como subrogado de eficacia tras tratamientos locales (47-51). Por contra, dicho aumento en la dosis administrada condiciona sobre los órganos críticos una mayor toxicidad, fundamentalmente rectal y vesical.

Los continuos avances tecnológicos que han tenido lugar en los últimos años se han plasmado en nuevas modalidades de tratamiento radioterápico muy sofisticadas, capaces de administrar la irradiación con una alta precisión. La RTE, modalidad de tratamiento objeto de esta tesis, puede utilizarse con intención curativa en el tratamiento de todos los estadios del CaP localizado. Dentro de la RTE, la Radioterapia Conformada Tridimensional (3D-CRT) sustituyó en la década de los noventa a la radioterapia clásica 2D en la mayoría de centros españoles, consolidándose como la técnica estándar de tratamiento cuando se establece la indicación de RTE en esta patología, debido a su mejor perfil de seguridad (27-31). La Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT) representa la mejora tecnológica de la 3D-CRT, permitiendo en sus diferentes variantes, tratar de forma segura la próstata a dosis superiores a las alcanzables con técnicas convencionales, minimizando la dosis que reciben otros órganos pélvicos (34, 35). En comparación con la Radioterapia Conformada Tridimensional (3D-CRT) estándar, la IMRT mejora la distribución de la dosis de irradiación, gracias principalmente a su capacidad para generar concavidades dosimétricas y elevados gradientes de dosis mediante la modulación de la intensidad del haz de radiación. En este sentido, la IMRT es ideal para el tratamiento de volúmenes anatómicos complejos, con formas cóncavas o con órganos sanos muy próximos, como es el caso de la próstata y su relación con la pared anterior del recto (32). Sin embargo estos beneficios dosimétricos derivados de la IMRT podrían no traducirse completamente en beneficios clínicos si no se tiene en consideración la movilidad de la próstata dentro de la pelvis, consecuencia principalmente del diferente grado de llenado de la vejiga y del recto. El control del posicionamiento del paciente y de los movimientos internos de los órganos mediante el uso de técnicas de imagen en cada fracción de tratamiento se conoce como Radioterapia Guiada por la Imagen (IGRT). La mayor precisión y el mejor control durante la administración

del tratamiento radioterápico permiten utilizar márgenes de seguridad más estrechos y reducir los volúmenes a irradiar, mejorando entonces las toxicidades genitourinarias (GU) y gastrointestinales (GI) (45, 46). Por tanto, para conseguir el máximo beneficio clínico la IMRT debe asociarse a alguna modalidad de IGRT que asegure su correcta administración en cada fracción individual, minimizando las pérdidas geográficas del volumen a tratar y la irradiación indeseada de órganos de riesgo (OARs). La Arcoterapia Volumétrica Modulada (VMAT) representa un paso más en el desarrollo tecnológico postulándose como una prometedora modalidad de IMRT, ya que consigue reducir de forma muy importante la duración de cada fracción de tratamiento. La técnica VMAT combina la modulación dinámica de la intensidad mediante el movimiento continuo del colimador multiláminas (MLC), el giro del *gantry* del acelerador alrededor del paciente y la variación de la tasa de dosis administrada en unidades de monitor.

Desde finales de los años 90, son numerosas las series publicadas con un importante número de pacientes con CaP tratados con IMRT y escalada de dosis, demostrando excelentes resultados en términos de control bioquímico y toxicidad aguda en todos los grupos de riesgo (204, 240). De hecho, las toxicidades observadas tras altas dosis de radiación (80 Gy) sobre la próstata con IMRT no difieren de las observadas tras tratamientos a dosis estándar (70 Gy) administradas con 3D-CRT. En base a la gran experiencia clínica acumulada durante al menos una década, el uso de la IMRT se ha generalizado como estándar en el tratamiento del CaP con RTE (36-38).

La IMRT supone una mejora respecto a la 3D-CRT convencional, pero también conlleva un aumento de la complejidad en todas las etapas del proceso radioterápico, desde la simulación virtual, pasando por la planificación del tratamiento, hasta la administración y verificación del mismo, que se traduce indefectiblemente en un aumento de la carga de trabajo, de los tiempos de planificación y administración de tratamiento, y finalmente de los costes. En el momento de la puesta en marcha de este estudio (2003), al igual que en la mayor parte de los Servicios de Oncología Radioterápica en España, la IMRT no se encontraba disponible en el Hospital Universitario de Salamanca (HUS), siendo el tratamiento radioterápico estándar para el CaP localizado la 3D-CRT a una dosis convencional de 70 Gy en 35 fracciones de 2 Gy/día, utilizando una técnica isocéntrica de 4 campos clásica (en *box* o “caja”), con toxicidades GU y GI aceptables (figura 1).

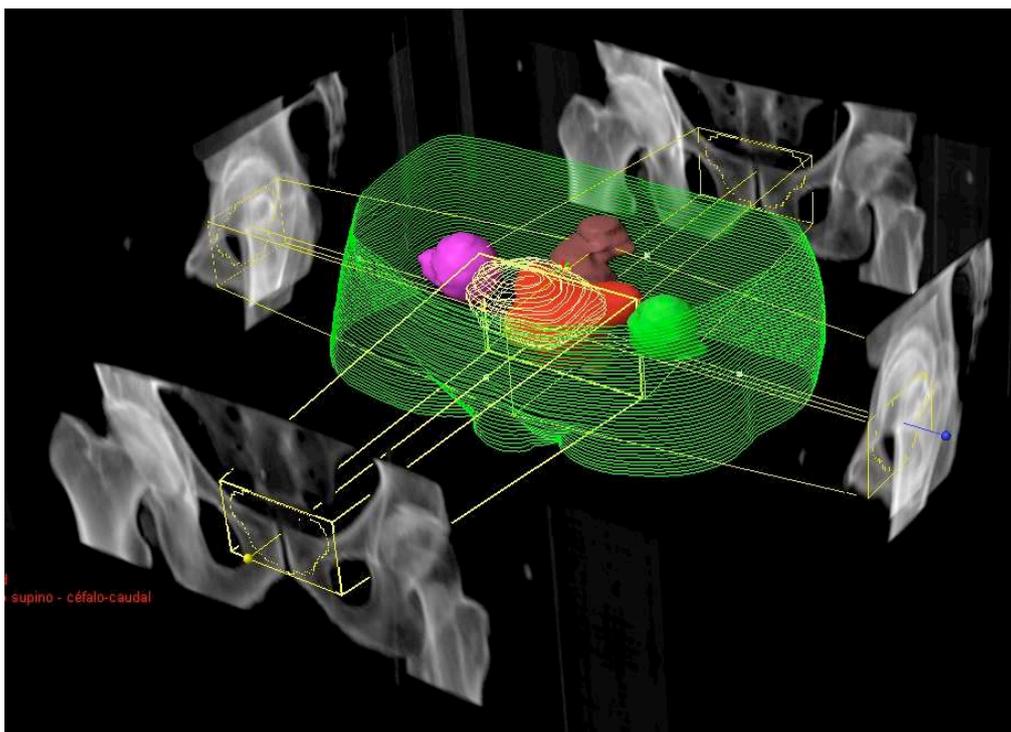


Figura 1. Reconstrucción 3D de la anatomía del paciente con los 4 campos de la configuración en caja y las estructuras contorneadas: PTV (rojo), recto (marrón), vejiga (amarillo), cabezas femorales (magenta y verde), contorno paciente (verde). Se visualizan también las DRR de cada campo.

Fuente: Martín Rincón C. Cáncer de próstata: Planificación y dosimetría clínica con radioterapia externa. En: Rodríguez Melcón JJ, Martín Rincón C, Egea Morote JC, Eds. Avances Clínicos y Terapéuticos en el Cáncer de Próstata. Primera ed: Asociación Española de Técnicos en Radiología (A.E.T.R.); Octubre 2013.

Existe alguna evidencia que sustenta la necesidad de realizar planificaciones con más de 4 campos cuando se pretende escalar la dosis por encima de 70 Gy, permitiendo una mejor conformación de dosis al volumen de tratamiento (PTV) evitando irradiar en exceso el volumen rectal (53). Tras la experiencia del Servicio de Oncología Radioterápica del HUS en la planificación y tratamiento con una configuración de 7 campos en unos pocos pacientes, se percibió una mayor calidad en la conformación y los histogramas dosis-volumen (HDV) de vejiga y recto, así como la dosis media que dichos OARs recibían (figura 2). Según la literatura estos hallazgos deberían traducirse en perfiles de toxicidad más favorables en estos pacientes (47, 241), pero hasta nuestro conocimiento no existen datos clínicos publicados que demuestren la superioridad de técnicas multi-campo sobre la clásica con 4 campos para un mismo nivel de dosis. Cumplido el objetivo de mejorar la seguridad de la técnica, en un tiempo posterior sería posible escalar la dosis en el volumen a tratar, siendo esperable un mejor control local de la enfermedad.

Siendo factible en aquel momento la técnica de 3D-CRT con 7 campos, con una carga de tiempo de planificación y tratamiento asumibles en las circunstancias del Servicio de Oncología Radioterápica del HUS (dotado entonces con un único acelerador lineal con MLC para dar cobertura a las provincias de Salamanca, Ávila y Zamora), se consideró que podría suponer una

mejora del tratamiento convencional y servir como *técnica-puente* hasta la implementación de la IMRT como nuevo estándar de tratamiento en CaP localizado. Una vez confirmadas sus ventajas clínicas, la configuración de 7 campos sería la alternativa de tratamiento en pacientes no candidatos a IMRT. Por todo ello el Doctorando propuso la realización de este estudio, asumiendo la responsabilidad del mismo como investigador principal. Hasta nuestro conocimiento ningún estudio prospectivo y aleatorizado ha comparado estas dos técnicas conformadas. A pesar de tratarse de técnicas estándar, dado el carácter aleatorio de la asignación del tratamiento, se contó con la aprobación y visto bueno del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del HUS.

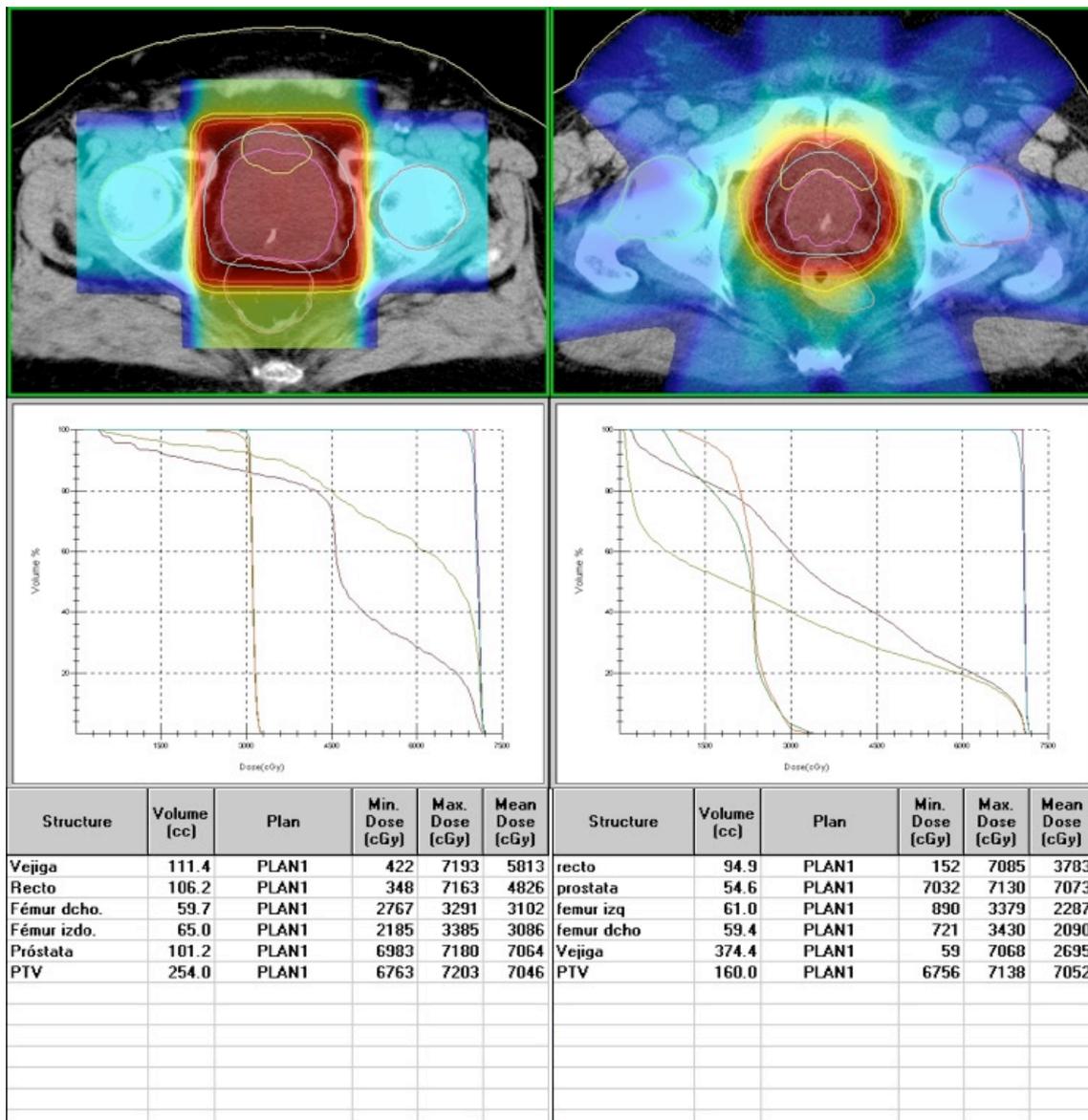


Figura 2. Comparación de dos configuraciones de radioterapia externa en dos cortes axiales de TC en dos pacientes diferentes, con sus respectivos histogramas dosis-volumen y la tabla estadística por volúmenes contorneados: a) 4 campos. b) 7 campos. Sin considerar las diferencias en los volúmenes de interés, puede observarse la mejor conformación en torno al PTV en la técnica con 7 campos.

Fuente: Dosimetrías correspondientes a pacientes del estudio.

2 Objetivos

1. Determinar si la planificación con 7 campos supone una ventaja dosimétrica frente a la planificación estándar con 4 campos, y si esta diferencia tiene una traducción clínica en términos de menor toxicidad GU y GI aguda (en los primeros 6 meses desde el inicio del tratamiento) cuando se administra una dosis estándar de 70 Gy.
2. Comprobar la tolerancia y seguridad a largo plazo del nuevo protocolo multi-campo mediante la recogida de datos de toxicidad GU y GI tardía y su comparación con los publicados en la literatura.
3. Recogida de datos de eficacia oncológica en términos de control bioquímico, con objeto de contar con una cohorte prospectiva tratada con 3D-CRT a dosis convencionales que sirva como control para estudios de escalada de dosis.

3 Pacientes y Métodos

3.1 *Diseño*

El estudio se diseñó en Enero de 2004. Se decidió un diseño prospectivo y aleatorizado con 2 brazos de tratamiento: un grupo de pacientes tratados con planificación de 4 campos y otro con 7 campos, manteniendo la mayor homogeneidad posible en cuanto a las características clínicas entre ambos grupos, y con un reclutamiento previsto no inferior a 100 pacientes. No se llevó a cabo estratificación previa y la aleatorización se realizó tras el procedimiento de Simulación-TC. El tamaño muestral elegido se basó en el número de pacientes de CaP localizado derivados anualmente para tratamiento radioterápico desde los diferentes Servicios de Urología de referencia (Salamanca, Ávila y Zamora), y que cumplirían los criterios de inclusión del estudio, en el periodo comprendido entre la puesta en marcha del estudio (febrero 2004) y la disponibilidad de IMRT (Septiembre 2005). En el momento de disponer de una técnica de tratamiento superior como la IMRT el estudio se cerraría, pasando a analizarse los resultados iniciales.

Se diseñó una hoja de recogida de datos en la que se hizo constar un número de orden identificativo, datos de filiación del paciente, datos clínicos relativos al paciente y al tumor, datos de la planificación del tratamiento y datos del seguimiento posterior con toxicidades, niveles de PSA y pruebas de imagen.

Se permitieron análisis intermedios de los resultados que fueron presentados en forma comunicación oral y de póster en los congresos nacionales de la Federación de Sociedades Españolas de Oncología (FESEO) en 2004 y de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR) en 2005.

3.2 *Criterios de inclusión*

Los criterios de inclusión para el tratamiento fueron los siguientes:

1. Ser mayor de edad.
2. Diagnóstico histológico por biopsia transrectal de adenocarcinoma de próstata, cualquier T, N0 y M0.
3. Candidatos a tratamiento radioterápico radical.
4. Aceptación voluntaria del consentimiento informado para tratamiento con RTE.

3.3 Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

1. Enfermedad diseminada en el momento del diagnóstico (N1 y/o M1).
2. Tratamiento quirúrgico previo sobre la próstata, incluyendo resección transuretral prostática (RTU-P) previa, adenomectomía o prostatectomía radical.
3. Necesidad de irradiación de los linfáticos pélvicos, según alguno de los siguientes criterios:
 - Pacientes menores de 71 años con CaP de Alto Riesgo según criterios clásicos de D'Amico (6): Estadio clínico \geq cT2c, ó *Gleason Score* \geq 8, ó PSA $>$ 20 ng/ml (tabla 1).
 - Riesgo de afectación ganglionar \geq 15% según la Fórmula de Roach (12):

$$\% N+ = 2/3 PSA + [(Gleason Score - 6) \times 10]$$
 - Afectación ganglionar (confirmada por TC/RMN y/o histología).
4. Patología previa que afecte a tracto urinario inferior o recto-sigma (incluyendo sondaje vesical y/o RTU por problema distinto al CaP, enfermedad inflamatoria intestinal activa, fistula rectal, etc).
5. Otra patología tumoral además del CaP: patología maligna no controlada fuera de la pelvis o cualquier otro tumor maligno, controlado o no, que afecte a órganos pélvicos (fundamentalmente cáncer de vejiga y cáncer de recto/sigma).
6. Portadores de prótesis de cadera (uni o bilateral).
7. Tratamientos médicos previos, que no puedan ser interrumpidos, capaces de modificar la respuesta al tratamiento de los órganos sanos, tales como corticoides, AINEs o analgésicos. Se permitió el tratamiento con cualquier tipo de TDA, a discreción de su médico responsable (urólogo u oncólogo radioterápico).

Tabla 1. Grupos de Riesgo en Cáncer de Próstata Localizado. Modificado de: D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA. 1998;280(11):969-74.

Riesgo Bajo	Riesgo Intermedio	Riesgo Alto
T1-T2a y <i>Gleason Score</i> \leq 6 y PSA \leq 10 ng/ml	T2b y/o <i>Gleason Score</i> 7 y/o PSA 10-20 ng/ml	\geq T2c y/o <i>Gleason Score</i> \geq 8 y/o PSA \geq 20 ng/ml

3.4 Aleatorización

La aleatorización se llevó a cabo inmediatamente después de la primera visita de tratamiento y antes de realizarse el TC-Simulación, mediante un sistema de sorteo puro con sobres cerrados con el grupo de tratamiento asignado en su interior.

3.5 Simulación y del tratamiento

La indicación de tratamiento radioterápico sobre linfáticos pélvicos (en cuyo caso el paciente era excluido del estudio), o la próstata con o sin las vesículas seminales (VVSS) se estableció en base al protocolo de tratamiento de CaP del Servicio de Oncología Radioterápica del HUS, y a las fórmulas de Roach para el cálculo de la probabilidad de afectación ganglionar y de las VVSS (3, 12).

La TC-Simulación para cada paciente incluido en el estudio se llevó a cabo en el TC *Somaton Plus 4-Exp* de Siemens® del Servicio de Oncología Radioterápica del HUS, con cortes cada 5 mm. Para la realización de la TC-Simulación se siguió el protocolo existente en esa fecha en el Servicio, que no incluía el control previo del llenado rectal ni vesical (ingesta de un volumen determinado de agua antes del procedimiento o vaciado del recto mediante enema previo). Tampoco se utilizaron dispositivos de fijación o inmovilización externa del paciente, contraste intravenoso ni intravesical. Una vez realizada la adquisición de imágenes de TC se procedió al tatuado con tinta china de las 3 marcas externas elegidas como referencia del punto de origen (2 laterales y 1 ventral).

3.6 Contorneo de estructuras y diseño de volúmenes de interés

Para la delimitación de las diferentes estructuras se utilizó una estación de trabajo dotada con el *software* de contorneo Focal® de CMS®. La nomenclatura de los volúmenes de interés utilizada fue la recomendada en los informes ICRU-50 e ICRU-62 (242, 243). El contorneo de todas las estructuras de cada uno de los pacientes, tanto volúmenes de tratamiento como OARs, fue realizado por un único miembro del Servicio (el Doctorando, en aquel momento médico interno residente de Oncología Radioterápica). Todos los contornos fueron revisados por un segundo oncólogo radioterápico y resueltas las posibles discrepancias.

Se consideró GTV (siglas en inglés de *Gross Target Volume*) a la próstata completa visible en los cortes de la TC-Simulación con o sin VVSS. En el caso del CaP localizado, el GTV coincide con el CTV (siglas en inglés de *Clinical Target Volume*). La expansión del CTV para

generar el PTV (siglas en inglés de *Planning Target Volume*) se realizó de forma automática en el software Focal[®] (mediante herramienta Auto-Margin) añadiendo al CTV un margen tridimensional de 1 cm en todas las direcciones, excepto en la dirección posterior que fue de 0,5 cm. Las VVSS fueron incluidas dentro del CTV si la probabilidad de afectación de las mismas según la fórmula de Roach era de 15% o más. La Fórmula de Roach (3) para predecir la probabilidad de infiltración de las VVSS (IVS) es la siguiente:

$$\% IVS = PSA + [(Gleason Score - 6) \times 10].$$

El volumen planificado o PTV se registró en centímetros cúbicos (cc). Conocida la reducción de volumen tumoral que la TDA produce en la mayor parte de los pacientes tratados con hormonoterapia (próxima al 30%), se hizo constar en la hoja de recogida de datos los fármacos utilizados (análogos LH-RH con o sin antiandrógenos) y la fecha en la que se inició la TDA, calculando así el tiempo de deprivación hormonal al que la próstata se ve sometida.

Los OARs considerados fueron el recto, la vejiga y ambas cabezas femorales. Aunque inicialmente se planteó también como OAR las asas de intestino delgado incluidas en la pelvis, el hecho de que la irradiación pélvica fuera un criterio de exclusión para el estudio hizo que finalmente no se tuviera en consideración. El contorno de cada OAR se llevó a cabo según la siguiente metodología:

1. Recto: Desde la flexura del sigma como límite craneal hasta el esfínter interno caudalmente, contorneando toda la circunferencia por el borde exterior.
2. Vejiga: Contorno externo de la vejiga desde su cúpula hasta el cuello vesical.
3. Cabezas femorales: Contorno de las cabezas femorales únicamente (sin cuello).

3.7 Planificación del tratamiento

La dosis de prescripción fue de 70 Gy en el 100% del GTV-CTV, tanto si el CTV incluía las VVSS como si no. Se utilizó el fraccionamiento estándar de 2 Gy por fracción y día de tratamiento, en un total de 35 fracciones (tiempo total de tratamiento óptimo: 49 días).

La planificación tridimensional se llevó a cabo en una estación de trabajo dotada con el software de planificación XiO[®] de CMS[®], diferente a la utilizada para el contorno. Para ello se exportaron todas las imágenes de TC y el conjunto de todos los volúmenes contorneados al servidor informático de dicho planificador.

Inicialmente, las dosis limitantes utilizadas para cada OAR fueron las especificadas en el protocolo asistencial del Servicio vigente hasta la fecha de inicio del estudio, que estaban basadas en las publicadas por Emami et al (244). Para la vejiga y el recto, el 100% de su

volumen no podía superar las dosis de 65 y 60 Gy, respectivamente. Dado que estas dosis limitantes se consideraron excesivamente flexibles para tratamientos 3D, se propusieron los siguientes puntos de corte para la comparación y aprobación de los planes de tratamiento:

1. Vejiga: $V70 \leq 50\%$, es decir, no más del 50% del volumen debía recibir el 100% de la dosis de prescripción.
2. Recto: $V70 \leq 30\%$, no más del 30% del volumen debía recibir debía recibir el 100% de la dosis de prescripción..
3. Cabezas femorales: dosis media ≤ 35 Gy.

La aprobación o no de cada plan de tratamiento se llevo a cabo a discreción de su médico responsable. Se hizo constar en la hoja de recogida los siguientes datos: volumen en cc, dosis máxima, mínima y media, y en el caso de vejiga y recto los valores de V70 (volumen relativo en porcentaje que recibió el 100% la dosis de prescripción). Se consideró dosis mínima que recibe un determinado volumen a la dosis que recibe el 99% de dicho volumen, tanto en el caso del PTV como en el de los OARs. Esto es debido a que la dosis mínima que declara el planificador en el Histograma Dosis-Volumen (HDV) en ocasiones corresponde a un punto aislado del volumen, que puede no ser representativo de la distribución de la dosis en el volumen total. Toda la información recogida en los HDV fue tabulada y registrada electrónicamente para cada paciente individual.

Los tratamientos con 7 campos se llevaron a cabo con 1 campo anterior, 2 campos laterales, 2 campos oblicuos anteriores (derecho e izquierdo) y 2 campos oblicuos posteriores (derecho e izquierdo), con las siguientes ángulos de *gantry*: 0° , 52° , 95° , 155° , 205° , 265° y 308° . Esta configuración presenta una diferencia constante de aproximadamente 52° entre campos, excepto en los campos a 95° y 205° , que tienen un ángulo diferente para reducir la irradiación del recto.

3.8 Tratamiento radioterápico y control del posicionamiento

Todos los tratamientos se llevaron a cabo en un acelerador lineal modelo PRIMUS[®] de Siemens[®], con MLC de 64 láminas de 1 cm de grosor cada una de ellas, alcanzándose la dosis de 70 Gy (como se ha especificado anteriormente), en 35 fracciones de 2 Gy/día y 5 fracciones por semana.

Los pacientes fueron posicionados el día de la puesta mediante el centrado de los tatuajes con los láseres del sistema de referencia del búnker, para a continuación realizar los movimientos necesarios para colocar a cada paciente en el isocentro de tratamiento. Una vez en

esta posición, se procedió a marcar dicho isocentro con fuschina utilizando las guías de láser. Como se ha dicho, no se utilizaron dispositivos de inmovilización.

Los controles de posicionamiento se llevaron a cabo utilizando imágenes portal y comparándolas con las correspondientes radiografías reconstruidas digitalmente (DRRs), el día del inicio del tratamiento y posteriormente con una periodicidad semanal. En el caso de la configuración de 4 campos se utilizaron los campos anterior y lateral (derecho o izquierdo, indistintamente), y en el caso de la configuración de 7 campos se utilizaron los campos con los ángulos de *gantry* 0 y 95°.

3.9 Tratamiento médico concomitante

Como se ha visto en los criterios de exclusión, se permitió el tratamiento con cualquier tipo de TDA (análogo LH-RH, antiandrógeno o ambos), a discreción de su médico responsable (habitualmente el urólogo remitente).

Se decidió no emplear la Orgoteína (Ontosein[®]), fármaco utilizado con frecuencia como radioprotector en el Servicio de Oncología Radioterápica del HUS en otras localizaciones tumorales, ya que podría suponer un factor de confusión en cuanto a una posible reducción de la tasa de cistitis radioinducidas, aunque su utilidad clínica real era limitada.

3.10 Seguimiento y revisiones en consulta

Las revisiones clínicas en consulta fueron llevadas a cabo por todos los facultativos especialistas del Servicio de Oncología Radioterápica del HUS, siguiendo las directrices del estudio. En caso de dudas sobre aspectos particulares se consultó con el responsable del estudio.

1. Periodicidad:

- Al menos una vez por semana durante el transcurso del tratamiento.
- Revisión a los 30 días del fin de tratamiento y a los 90 y 180 días del inicio del mismo para valoración de toxicidad aguda.
- A partir de los 6 meses el seguimiento fue el habitual en consulta para pacientes con CaP localizado: semestralmente hasta los 5 años y a continuación anualmente.
- Se hicieron constar en la hoja de recogida de datos todas las consultas no programadas a demanda del paciente por incidencias o síntomas que precisaran valoración por el oncólogo radioterápico.

2. Consulta Médica:

- Anamnesis dirigida hacia las posibles toxicidades GU, GI y cutáneas.
- Exploración física, incluyendo palpación abdominal, auscultación abdominal, revisión cutánea y perineal.
- Recogida de datos de toxicidad: Se hicieron constar los eventos adversos observados durante el transcurso del tratamiento y en los 6 meses siguientes, de acuerdo con la escala de toxicidad aguda de la RTOG/EORTC (195) para efectos GU, GI bajos y cutáneos (tabla 2). Para la evaluación de los eventos adversos aparecidos con posterioridad a los 6 meses, se utilizó la escala de toxicidad tardía de la RTOG/EORTC para efectos sobre intestino delgado/grueso y vejiga (tabla 3).

3. Petición de pruebas complementarias:

- PSA: Antes del inicio del tratamiento de forma rutinaria, y a los 90 y a los 180 días de la finalización del mismo. A partir de entonces se solicitó una determinación de PSA previa a cada consulta de seguimiento.
- Gammagrafía ósea: Sólo si clínica y/o elevación del PSA y/o elevación importante de la Fosfatasa Alcalina.
- TC/RM: Sólo si clínica y/o elevación del PSA.

3.11 Análisis estadístico

Se consideró toxicidad aguda a aquella de aparición durante la administración de la RTE y hasta 6 meses después de la fecha de finalización de la misma, y tardía o crónica a aquella de aparición a partir de los 6 meses posteriores a la finalización de la RTE. Para el diagnóstico de fallo bioquímico se utilizó la definición de Phoenix (nadir de PSA + 2), considerándose como fecha de fallo bioquímico la misma que la determinación del PSA que cumplía el criterio diagnóstico. El cálculo de la SLFB, SLM, SG y SCE se llevó a cabo desde la fecha de inicio de la RTE hasta la fecha de recaída, muerte o última evaluación clínica. Para el análisis de la asociación entre las diferentes variables se utilizaron las pruebas Chi^2 para variables categóricas y *U de Mann-Whitney* para variables continuas. Para determinar la existencia de correlaciones directas entre variables categóricas se utilizó el *coeficiente de correlación de Pearson*. Para todas las pruebas se consideró significativo un valor de $p < 0,05$ (bilateral). El análisis estadístico de todos los datos realizó con el paquete de software estadístico SPSS versión 19.0 (IBM, New York, NY).

Tabla 2. Escala EORTC/RTOG de toxicidad gastrointestinal baja, genitourinaria, anal y cutánea. Los criterios son relevantes desde el día 1 del inicio de la radioterapia hasta el día 90. A partir de entonces deben utilizarse los criterios EORTC/RTOG de efectos tardíos. Modificado de: Koper PC et al, 1999. Acute morbidity reduction using 3DCRT for prostate carcinoma: a randomized study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999;43(4):727-34. Accesible en: <http://www.rtog.org/researchassociates/adverseeventreporting/acuteradiationmorbidityscoringcriteria.aspx>

Grado	Gastrointestinal, bajo incluyendo Recto	Genitourinario	Anal	Cutánea
0	<ul style="list-style-type: none"> • Sin Cambios 	<ul style="list-style-type: none"> • Sin Cambios 	<ul style="list-style-type: none"> • Sin Cambios 	<ul style="list-style-type: none"> • Sin Cambios
1	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento en la frecuencia o cambio en la calidad del ritmo intestinal, que no requieren medicación. • Discomfort rectal que no requiere analgesia 	<ul style="list-style-type: none"> • Polaquiuria o nicturia dos veces superior al hábito miccional pretratamiento. • Disuria y/o urgencia que no requiere medicación 	<ul style="list-style-type: none"> • Discomfort o dolor que no requiere analgesia 	<ul style="list-style-type: none"> • Eritema folicular débil. • Depilación. Descamación seca. • Disminución de la sudoración.
2	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrea que requiere el empleo de drogas parasimpaticolíticas. • Emisión de moco que no necesita el empleo de pañal. • Dolor rectal o abdominal que requiere analgesia. 	<ul style="list-style-type: none"> • Polaquiuria o nicturia <1 vez/hora. • Disuria, urgencia o espasmo vesical que requiere anestésicos locales. 	<ul style="list-style-type: none"> • Discomfort o dolor que requiere analgesia 	<ul style="list-style-type: none"> • Eritema tenso y brillante. • Descamación parcheada y húmeda. • Edema moderado.
3	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrea que requiere reposición hidroelectrolítica parenteral. • Emisión severa de moco o sangre que requiere el uso de pañales. • Asas intestinales abdominales distendidas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Polaquiuria con urgencia y nicturia 1 vez/hora. • Disuria, dolor pélvico o espasmo vesical que requiere el empleo de mórficos de forma regular y frecuente. • Hematuria macroscópica con o sin expulsión de coágulos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Discomfort o dolor que requiere opiáceos 	<ul style="list-style-type: none"> • Descamación húmeda confluyente, excluyendo la de los pliegues cutáneos. • Edema con fóvea.
4	<ul style="list-style-type: none"> • Obstrucción aguda o subaguda, fistula o perforación. • Sangrado gastrointestinal que requiere transfusión. • Dolor abdominal o tenesmo que requiere descompresión o derivación intestinal. 	<ul style="list-style-type: none"> • Hematuria que requiere transfusión. • Obstrucción vesical aguda no secundaria a la expulsión de coágulos • Ulceración o necrosis. 		<ul style="list-style-type: none"> • Ulceración. • Necrosis. • Hemorragia.
5	<ul style="list-style-type: none"> • Muerte 	<ul style="list-style-type: none"> • Muerte 		

Tabla 3. Escala EORTC/RTOG de efectos tardíos.

Accesible en:

<http://www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting/RTOGEORTCLateRadiationMorbidityScoringSchema.aspx>

Grado	Intestino delgado / grueso	Vejiga
0	<ul style="list-style-type: none">• Sin Cambios	<ul style="list-style-type: none">• Sin Cambios
1	<ul style="list-style-type: none">• Diarrea leve.• Cólico abdominal leve.• Ritmo intestinal = 5 deposiciones/día.• Secreción rectal o sangrado leve.	<ul style="list-style-type: none">• Atrofia epitelial leve.• Telangiectasia menor (hematuria microscópica).
2	<ul style="list-style-type: none">• Diarrea moderada y cólicos.• Ritmo intestinal > 5 deposiciones/día.• Moco rectal excesivo o sangrado intermitente.	<ul style="list-style-type: none">• Polaquiuria moderada• Telangiectasia generalizada• Hematuria macroscópica intermitente.
3	<ul style="list-style-type: none">• Obstrucción o sangrado que requiera cirugía.	<ul style="list-style-type: none">• Polaquiuria grave y disuria.• Telangiectasia generalizada severa (a menudo con petequias).• Hematuria frecuente.• Reducción de la capacidad de la vejiga (<150 cc).
4	<ul style="list-style-type: none">• Necrosis / Perforación.• Fístula.	<ul style="list-style-type: none">• Necrosis / vejiga contraída (capacidad <100 cc)• Cistitis hemorrágica severa.
5	<ul style="list-style-type: none">• Muerte	<ul style="list-style-type: none">• Muerte

4 Resultados

De febrero de 2004 a Diciembre de 2005 120 pacientes con diagnóstico de CaP localizado candidatos a tratamiento con 3D-CRT sobre la próstata con o sin las vesículas seminales fueron asignados de forma aleatoria a recibir 70 Gy en 35 fracciones de 2 Gy por fracción planificados con 4 campos conformados (4C, N = 61 pacientes) o la misma dosis y fraccionamiento pero con planificación de 7 campos conformados (7C, N = 59 pacientes). En Septiembre de 2005 comenzaron los primeros tratamientos de CaP localizado con escalada de dosis con IMRT guiada por imagen ecográfica diaria, por lo que se cerró el reclutamiento de pacientes de este estudio, administrándose hasta diciembre de 2005 los tratamientos de los últimos pacientes aleatorizados. De los 120 pacientes, 3 no fueron evaluables por violación del protocolo (2 en el grupo 7C y 1 en el grupo 4C): un paciente fue tratado con irradiación de ganglios pélvicos, el segundo tras su aleatorización fue diagnosticado de un adenocarcinoma de células claras renal grado III, pT2N0M0, y tratado con cirugía y RTU sobre cuello vesical por esclerosis del mismo, y un tercero por no disponer de suficientes visitas de seguimiento para una evaluación fiable de la toxicidad. Así mismo, un paciente aleatorizado al grupo 7C fue planificado y tratado con 4 campos por motivos desconocidos, siendo analizado como perteneciente al grupo de 4C.

La mediana de seguimiento para la cohorte completa fue de 7,8 años.

4.1 *Caracterización clínica de la muestra*

En la tabla 4 se resumen las características clínicas y patológicas de los 117 pacientes evaluables como cohorte completa y en función del grupo de tratamiento asignado. La mediana de edad del total de pacientes al inicio del tratamiento radioterápico fue de 73 años (rango completo, 51-81).

El estadio T clínico fue determinado por tacto rectal realizado al diagnóstico por el urólogo remitente y recogido en la historia clínica de cada paciente. En 53 pacientes (45,3%) el estadio T clínico fue clasificado como cT1c, en 58 (49,6%) como cT2 y en 5 (4,3%) como cT3. No hubo ningún paciente cT4 y solo 1 paciente (0,9%) no pudo ser evaluado en base a la información contenida por la historia clínica, clasificándose como cTx. Dentro de la clasificación cT2, 26 pacientes (22,2%) pertenecían al subgrupo cT2a, 10 (8,5%) al cT2b y 13 (11,1%) al cT2c. En 9 pacientes (7,7%) el estadio T solo pudo ser clasificado como cT2, sin ser posible su inclusión en ninguno de los 3 subgrupos (cT2NOS).

La mediana de PSA al diagnóstico fue de 12 ng/ml (rango completo: 2-123). El PSA fue \leq 10 ng/ml en 54 pacientes (46,2%), entre 10 y 20 ng/ml en 45 pacientes (38,5%) y \geq 20 ng/ml en 18 pacientes (15,4%).

Tabla 4. Características clínicas y patológicas de los 117 pacientes.					
* Un paciente clasificado como Tx, no pudo ser clasificado en ningún grupo de riesgo.					
§ Según resultado de la Fórmula de Roach: Probabilidad (%) = PSA + [(Gleason – 6) x 10].					
VVSS: Vesículas Seminales. DE: Desviación Estándar. TDA: Terapia de Deprivación Androgénica.					
Variable		Global	Grupo 4C	Grupo 7C	P
		N = 117	N = 60	N = 57	
Edad (años)	Mediana	73	73	73	0,655
	Rango	51 – 81	58 – 80	51 – 81	--
Seguimiento (años)	Mediana	7,8	7,6	7,8	--
Estadio cT*	cT1c	53 (45,3%)	24 (40,0%)	29 (50,9%)	0,817
	cT2NOS	9 (7,7%)	5 (8,3%)	4 (7,0%)	
	cT2a	26 (22,2%)	14 (23,3%)	12 (21,1%)	
	cT2b	10 (8,5%)	7 (11,7%)	3 (5,3%)	
	cT2c	13 (11,1%)	6 (10,0%)	7 (12,3%)	
	cT3NOS	3 (2,6%)	2 (3,3%)	1 (1,8%)	
	cT3a	2 (1,7%)	1 (1,7%)	1 (1,8%)	
	cT3b	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Nivel de PSA (ng/ml)	Mediana	12	12	10	0,219
	Rango	2 – 123	2 – 123	3 – 43	
	≤ 10 ng/ml	54 (46,2%)	25 (41,7%)	29 (50,9%)	0,326
	10-20 ng/ml	45 (38,5%)	27 (45,0%)	18 (31,6%)	
	≥ 20 ng/ml	18 (15,4%)	8 (13,3%)	10 (17,5%)	
<i>Gleason Score</i>	≤ 6	100 (85,5%)	50 (83,3%)	50 (87,7%)	0,613
	7	14 (12,0%)	8 (13,3%)	6 (10,5%)	
	≥ 8	3 (2,6%)	2 (3,3%)	1 (1,8%)	
Grupo de Riesgo*	Bajo	33 (28,2%)	14 (23,3%)	19 (33,3%)	0,475
	Intermedio	52 (44,4%)	29 (48,3%)	23 (40,4%)	
	Alto	31 (26,5%)	16 (26,7%)	15 (26,3%)	
Probabilidad afectación VVSS [§]	Media (DE)	7,3% (20,1%)	9% (25,3%)	5,6% (12,6%)	0,965
	Mediana	3,2%	3,5%	2,4%	
CTV tratado	Sólo Próstata	80 (68,4%)	40 (66,7%)	40 (70,2%)	0,418
	P+VVSS	37 (31,6%)	20 (33,3%)	17 (29,8%)	
TDA	Si	102 (87,2%)	54 (90,0%)	48 (84,2%)	0,255
	No	15 (12,8%)	6 (10,0%)	9 (15,8%)	

Todos los pacientes obtuvieron la confirmación histológica de Adenocarcinoma mediante biopsia por sextantes con aguja fina guiada por ecografía. En 100 pacientes (85,5%) el *Gleason Score* en la biopsia diagnóstica fue ≤ 6, en 14 (12%) fue de 7 y en 3 (2,6%) fue ≥ 8.

La distribución en grupos de riesgo según la clasificación de D'Amico (6) fue la siguiente: 33 (28,2%) Bajo Riesgo, 52 (44,4%) Riesgo Intermedio y 31 (26,5%) Alto Riesgo. Un paciente clasificado como Tx no pudo ser clasificado en ningún grupo de riesgo. De los 9 pacientes cT2 que no pudieron ser clasificados en ningún subgrupo, sólo 1 presentó un PSA > 20 ng/ml, clasificándose en el grupo de alto riesgo. El resto, con PSA < 20 ng/ml y *Gleason Score* ≤ 7, fueron clasificados en el grupo de riesgo intermedio. Debe aclararse que los pacientes con estadio clínico T2c fueron clasificados como Alto Riesgo aunque en otras clasificaciones (NCCN) estos pacientes pertenecen al grupo de Riesgo Intermedio.

En la tabla 5 se detallan las características de la hormonoterapia en la cohorte completa y en función del grupo de tratamiento asignado. La mayoría de los pacientes de la población a estudio (102, 87,2%) recibieron algún tipo de terapia de deprivación androgénica (TDA), situación que se repitió al analizar cada brazo de tratamiento por separado, aunque se evidenció un mayor porcentaje de pacientes tratados con hormonoterapia en el grupo 4C (54 pacientes, 90%) frente al grupo 7C (48 pacientes, 84,2%).

Tabla 5. Terapia de Deprivación androgénica. Abreviaturas: AA: Antiandrógeno; aLHRH: Análogo de la LHRH; ND: No disponible.					
Característica de la TDA		Global N = 102	Grupo 4C N = 54	Grupo 7C N = 48	P
Sólo AA		26 (25,5%)	9 (16,7%)	17 (35,4%)	0,063
Sólo aLHRH		3 (2,9%)	1 (1,9%)	2 (4,2%)	
AA + aLHRH		73 (71,6%)	44 (81,5%)	29 (60,4%)	
AA utilizado	Flutamida	51 (51,5%)	27 (50,9%)	24 (52,2%)	0,898
	Bicalutamida	45 (45,5%)	24 (45,3%)	21 (45,7%)	
	ND	3 (3,0%)	2 (3,8%)	1 (2,2%)	
aLHRH utilizado	Leuprorelina	37 (48,7%)	20 (44,4%)	17 (54,8%)	0,691
	Triptorelina	22 (28,9%)	13 (28,9%)	9 (29,0%)	
	Goserelina	9 (11,8%)	7 (15,6%)	2 (6,5%)	
	Buserelina	4 (5,3%)	2 (4,4%)	2 (6,5%)	
	ND	4 (5,3%)	3 (3,7%)	1 (3,2%)	
Neoadyuvancia	Sí	101 (99,0%)	53 (98,1%)	48 (100%)	0,255
	No	1 (1,0%)	1 (1,9%)	0 (0%)	
Tiempo (meses)	Mediana	3,0	3,1	3,0	0,648
	Rango	1,0 – 25,7	1,4 – 25,7	1,0 – 14,5	

El tipo de hormonoterapia recibida fue muy heterogénea, tanto en la relación temporal con la RTE, el tiempo de duración y los fármacos utilizados. De los 102 pacientes que recibieron

hormonoterapia, sólo 1 lo hizo únicamente de forma adyuvante, mientras que el resto recibió TDA neoadyuvante con diferentes duraciones. La mediana de tiempo de neoadyuvancia fue de 3 meses, con un rango completo de 1 a 25,7 meses. Respecto a la clase de fármacos utilizados para la TDA, la mayor parte de los pacientes (73, 71,6%) fueron tratados con bloqueo androgénico máximo (BAM) con un antiandrógeno y un análogo de la LHRH, mientras que 26 (25,5%) fueron tratados sólo con antiandrógenos y 3 (2,9%) sólo con análogos LHRH. En 5 pacientes no pudo determinarse el fármaco o fármacos utilizados para la TDA y en 1 tratado sólo con análogo LHRH no pudo conocerse el principio activo concreto. Los antiandrógenos utilizados fueron la Flutamida 250 mg (51, 51,5%) y la Bicalutamida 50 mg (45, 45,5%). Los análogos LHRH utilizados fueron la Leuprorelina (37, 48,7%), la Triptorelina (22, 28,9%), la Goserelina (9, 11,8%) y la Buserelina (4, 5,3%).

4.2 Resultados Dosimétricos

Las características dosimétricas de los 117 pacientes evaluables como cohorte completa y en función del grupo de tratamiento asignado se resumen en la tabla 6.

Sólo la dosis máxima fue significativamente diferente entre ambos grupos de tratamiento (4C: 71,82 Gy vs. 7C: 71,63 Gy; $p = 0,004$), no hallándose diferencias en el resto de parámetros del HDV para el PTV (volumen contorneado, dosis media y dosis mínima). Respecto a los volúmenes de vejiga contorneados, las diferencias de magnitud entre pacientes individuales fueron de entre 13 y 18 veces, con un rango para la cohorte completa de 33 a 623 cc. La dosis máxima también fue el único parámetro del HDV significativamente diferente para la vejiga (4C: 71,34 Gy vs. 7C: 71,04 Gy; $p = 0,001$). Sólo en 1 paciente de la cohorte (grupo 7C) no se cumplió el límite de dosis $V70 < 50\%$ para la vejiga. En el caso del volumen de recto contorneado, las diferencias de magnitud entre pacientes individuales llegaron a ser de más de 9 veces, con un rango para la cohorte completa de 29 a 290 cc. Ninguna de las diferencias para los parámetros del HDV para el recto fue significativa excepto V70. Siete pacientes (6,0%) de la cohorte completa no cumplieron con el límite de dosis $V70 < 30\%$ para el recto, 6 de los cuales fueron tratados con 7C, de forma que el cumplimiento del V70 para el recto en el grupo 4C fue del 98,3% frente al 89,5% en el grupo 7C ($p = 0,049$).

Aunque no estaba previsto en el momento del diseño del estudio, se llevó a cabo un análisis *post-hoc* de los parámetros de los HDV individuales, extrayendo de cada paciente los valores clínicamente significativos según el programa QUANTEC (245). El resultado de este análisis se recoge en la tabla 7.

Tabla 6. Características dosimétricas de los pacientes. Abreviaturas: VOI: Volumen de interés; PTV: Volumen Blanco Planificado. Todos los números son medianas, salvo lo indicado expresamente. Volúmenes expresados en cc; dosis expresadas en Gy.

VOI	Característica	Global N = 117	Grupo 4C N = 60	Grupo 7C N = 57	p
PTV	Volumen	161	157	173	0,189
	Volumen (rango)	57 – 397	57 – 303	76 – 397	
	Dosis Máxima	71,71	71,82	71,63	0,004
	Dosis Mínima	68,22	68,32	68,14	0,639
	Dosis Media	70,64	70,65	70,64	0,280
Vejiga	Volumen	165	168	164	0,760
	Volumen (rango)	33 – 623	46 – 623	33 – 607	
	Dosis Máxima	71,23	71,34	71,04	0,001
	Dosis Mínima	3,33	2,78	3,42	0,655
	Dosis Media	46,94	47,36	44,63	0,442
	V70	12%	13%	10%	0,331
	V70 (rango)	0% – 57%	1% – 44%	0% – 57%	
Cumplimiento V70 ≤ 50%	99,1%	100%	98,2%	0,509	
Recto	Volumen	84	79	92	0,509
	Volumen (rango)	29 – 290	31 – 290	29 – 257	
	Dosis Máxima	71,15	71,15	71,16	0,318
	Dosis Mínima	2,80	2,84	2,46	0,616
	Dosis Media	46,99	47,95	45,37	0,418
	V70	8%	8%	10%	0,084
	V70 (rango)	0% – 48%	0% – 43%	0% – 48%	
Cumplimiento V70 ≤ 30%	94%	98,3%	89,5%	0,049	

Las únicas diferencias significativas entre grupos se observaron en el parámetro V50 para el recto, cuyo mediana fue del 41% en el grupo 4C frente al 50% en el grupo 7C ($p = 0,025$). El límite de dosis para el V50 ($< 50\%$) se cumplió en el 73,3% de los pacientes del grupo 4C frente al 49,1% del grupo 7C ($p = 0,008$). Sin embargo, la restricción más difícil de cumplir para la configuración de 7C fue el $V65 < 25\%$, que sólo se cumplió en el 45,6% de los pacientes, frente al 56,7% de la configuración 4C, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,269$; prueba Chi^2)

Tabla 7. Resultados del análisis de los parámetros QUANTEC para vejiga y recto.
 V_D : Volumen relativo (%) de vejiga o recto que recibe una dosis D (Gy).

VOI	V_D	Límite		Global N = 117	Grupo 4C N = 60	Grupo 7C N = 57	P	
Vejiga	V65	$\leq 50\%$	Mediana	32%	32%	31%	0,639	
			Rango	5 – 88%	5 – 79%	8 – 88%		
			Cumplimiento	91 (77,8%)	46 (76,7%)	45 (78,9%)	0,471	
	V70	$\leq 35\%$	Mediana	12%	13%	10%	0,331	
			Rango	0 – 57%	1 – 44%	0 – 57%		
			Cumplimiento	110 (94%)	55 (91,7%)	55 (96,5%)	0,241	
	Recto	V50	$< 50\%$	Mediana	43%	41%	50%	0,025
				Rango	14 – 97%	14 – 87%	18 – 97%	
				Cumplimiento	72 (61,5%)	44 (73,3%)	28 (49,1%)	0,008
V60		$< 35\%$	Mediana	31%	30%	34%	0,212	
			Rango	10 – 84%	10 – 75%	11 – 84%		
			Cumplimiento	70 (59,8%)	40 (66,7%)	30 (52,6%)	0,087	
V65		$< 25\%$	Mediana	24%	24%	26%	0,266	
			Rango	8 – 76%	8 – 67%	9 – 76%		
			Cumplimiento	60 (51,3%)	34 (56,7%)	26 (45,6%)	0,156	
V70		$< 20\%$	Mediana	9%	8%	10%	0,145	
			Rango	0 – 48%	0 – 43%	0 – 48%		
			Cumplimiento	95 (81,2%)	50 (83,3%)	45 (78,9%)	0,356	

4.3 Resultados de Toxicidad Aguda

Desde la primera revisión clínica durante el tratamiento RT hasta 6 meses después de la finalización del mismo, se recogieron las máximas toxicidades presentadas por cada paciente en los dominios GU, GI, anal y cutáneo, según la escala de toxicidades de la EORTC/RTOG. Estos resultados quedan detallados en la tabla 8. Siguiendo criterios de significación clínica, se llevó a cabo la agrupación de los resultados de toxicidad en grado 0-1 (pacientes sin cambios respecto a su situación basal o con cambios mínimos que no requieren tratamiento médico) y grado ≥ 2 (pacientes que precisan algún tratamiento para el control de los signos/síntomas).

En el total de la población estudiada, 100 (85,5%) y 17 (14,5%) pacientes presentaron toxicidad GU aguda grado 0-1 y grado ≥ 2 , respectivamente; 110 (94,0%) y 7 (6,0%) paciente presentaron toxicidad GI baja aguda grado 0-1 y grado ≥ 2 , respectivamente; 108 (96,6%) y 9 (7,7%) pacientes presentaron toxicidad anal aguda grado 0-1 y grado ≥ 2 , respectivamente; y

113 (80,3%) y 4 (3,4%) pacientes presentaron toxicidad cutánea aguda grado 0 y grado ≥ 2 , respectivamente. Cuatro (3,4%) y 1 (0,9%) paciente presentaron toxicidad GU y GI aguda grado 3-4, respectivamente. No hubo ninguna toxicidad aguda grado 3-4 anal ni cutánea.

Tabla 8. Toxicidad aguda genitourinaria, gastrointestinal baja (incluyendo signos/síntomas rectales), anal y cutánea, evaluada según la escala EORTC/RTOG para eventos agudos (≤ 90 días).

Toxicidad / Grado	Global N = 117	Grupo 4C N = 60	Grupo 7C N = 57	P
Genitourinaria				0,594
Grado 0	38 (32,5%)	17 (28,3%)	21 (36,8%)	
Grado 1	62 (53,0%)	35 (58,3%)	27 (47,7%)	
Grado 2	13 (11,1%)	6 (10,0%)	7 (12,3%)	
Grado 3	1 (0,9%)	1 (1,7%)	0 (0%)	
Grado 4	3 (2,6%)	1 (1,7%)	2 (3,5%)	
Grado ≥ 2	17 (14,5%)	8 (13,3%)	9 (15,8%)	0,454
Gastrointestinal (incluyendo recto)				0,761
Grado 0	71 (60,7%)	35 (58,3%)	36 (63,2%)	
Grado 1	39 (33,3%)	21 (35%)	18 (31,6%)	
Grado 2	6 (5,1%)	3 (5,0%)	3 (5,3%)	
Grado 3	1 (0,9%)	1 (1,7%)	0 (0%)	
Grado 4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Grado ≥ 2	7 (6,0%)	4 (6,7%)	3 (5,3%)	0,365
Anal				0,965
Grado 0	47 (40,2%)	24 (40,0%)	23 (40,4%)	
Grado 1	61 (52,1%)	31 (51,7%)	30 (52,6%)	
Grado 2	9 (7,7%)	5 (8,3%)	4 (7,0%)	
Grado 3	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Grado 4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Grado ≥ 2	9 (7,7%)	5 (8,3%)	4 (7,0%)	0,533
Cutánea				0,003
Grado 0	94 (80,3%)	41 (68,3%)	53 (93,0%)	
Grado 1	19 (16,2%)	16 (26,7%)	3 (5,3%)	
Grado 2	4 (3,4%)	3 (5,0%)	1 (1,8%)	
Grado 3	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Grado 4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Grado ≥ 2	4 (3,4%)	3 (5,0%)	1 (1,8%)	0,329

En el grupo 4C 52 pacientes (86,7%) presentaron toxicidad GU aguda grado 0-1, 8 (13,3%) presentaron toxicidades grado ≥ 2 y 2 (3,4%) tuvieron alguna toxicidad grado 3-4, mientras que en el grupo 7C las cifras fueron 48 (84,2%), 9 (15,8%) y 2 (3,5%), para efectos adversos GU grado 0-1, ≥ 2 y 3-4, respectivamente. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Del mismo modo, en el grupo 4C 56 pacientes (86,7%) presentaron toxicidad GI baja (incluyendo toxicidad rectal) aguda grado 0-1, 4 (6,7%) presentaron toxicidades grado ≥ 2 y 1 (1,7%) tuvo alguna toxicidad grado 3-4, mientras que en el grupo 7C las cifras fueron 54 (94,7%), 3 (5,3%) y 0 (0%), para toxicidades grado 0-1, ≥ 2 y 3-4, respectivamente. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

En cuanto a la toxicidad anal, en el grupo 4C 55 pacientes (91,7%) presentaron toxicidades agudas grado 0-1 y 5 (8,3%) presentaron síntomas agudos grado 2, mientras que en el grupo 7C las cifras fueron 53 (93,0%) y 4 (7%), para toxicidades grado 0-1 y 2, respectivamente. Tampoco en este caso las diferencias fueron estadísticamente significativas.

Por último, los resultados agrupados de toxicidad cutánea para el grupo 4C fueron de 57 pacientes (95,0%) con toxicidad aguda grado 0-1 y 3 (5,0%) con toxicidad aguda grado 2, en comparación con el grupo 7C, en el que las cifras fueron 56 (98,2%) y 1 (1,8%) para efectos adversos grado 0-1 y grado 2, respectivamente. Esta diferencia fue estadísticamente significativa (Prueba χ^2 , $p = 0,003$).

El volumen de PTV no se asoció significativamente a la aparición de toxicidad aguda GU ni GI grado ≥ 2 ($p = 0,969$ y $p = 0,143$, respectivamente). Al analizar estas variables en función del grupo de tratamiento las diferencias tampoco fueron estadísticamente significativas ($p > 0,05$ en todos los casos). El volumen de vejiga o recto (lleno o vacío) tampoco se relacionó significativamente con la aparición de toxicidad GU o GI aguda, respectivamente, en ninguno de los grupos de tratamiento ($p > 0,05$ en todos los casos, *prueba U de Mann-Whitney*).

Respecto a parámetros de HDV, no se encontró ninguna asociación significativa entre el porcentaje de volumen vesical o rectal que recibió una determinada dosis y la aparición de la toxicidad aguda correspondiente a ese OAR, tanto para la configuración 4C como la de 7C ($p > 0,05$ en todos los casos, *prueba U de Mann-Whitney*). Tampoco se hallaron asociaciones significativas entre las dosis máximas y medias que recibieron vejiga o recto y la toxicidad aguda GU ni GI, respectivamente, tanto para la cohorte global como para cada grupo de tratamiento ($p > 0,05$ en todos los casos, *prueba U de Mann-Whitney*).

4.4 Resultados de Toxicidad Tardía

Una vez transcurridos 6 meses tras la finalización de la RTE y hasta el fin del seguimiento individual de cada paciente, se recogieron las máximas toxicidades presentadas en los dominios GU, GI y anal, según la escala EORTC/RTOG para eventos tardíos (> 90 días). Se dispuso de datos de toxicidad tardía en 116 pacientes, resultados que quedan detallados en la tabla 9. El aumento de frecuencia miccional diurna o nocturna leve que no precisara tratamiento médico se clasificó como grado 1, aunque en la escala referida no consta explícitamente así. Del mismo modo que para la toxicidad aguda, se llevó a cabo la agrupación de los resultados de toxicidad en grado 0-1 y grado ≥ 2 .

Tras una mediana de seguimiento de 7,8 años, en la cohorte completa 112 (96,6%) y 4 (3,4%) pacientes presentaron toxicidad GU tardía grado 0-1 y grado ≥ 2 , respectivamente; 112 (96,6%) y 4 (3,4%) pacientes presentaron toxicidad GI baja tardía grado 0-1 y grado ≥ 2 , respectivamente; 115 (99,1%) y 1 (0,9%) paciente presentaron toxicidad anal tardía grado 0-1 y grado 2, respectivamente. Respecto a las toxicidades tardías grado 3, 2 pacientes (1,7%) presentaron toxicidades GU y otros 2 (1,7%) presentaron toxicidades GI. No hubo ninguna toxicidad tardía grado 4.

En el grupo 4C 56 pacientes (94,9%) presentaron toxicidad GU tardía grado 0-1 y 3 (5,1%) presentaron toxicidades grado ≥ 2 , de los cuales 1 (1,7%) tuvo una toxicidad grado 3, mientras que en el grupo 7C las cifras fueron 56 (98,2%), 1 (1,8%) y 1 (1,8%), para eventos tardíos GU grado 0-1, ≥ 2 y 3, respectivamente. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Del mismo modo, en el grupo 4C 56 pacientes (94,9%) presentaron toxicidad GI baja (incluyendo toxicidad rectal) tardía grado 0-1 y 3 (5,1%) presentaron toxicidades grado ≥ 2 , de los cuales 2 (3,4%) tuvieron toxicidad grado 3, mientras que en el grupo 7C las cifras fueron 56 (98,2%), 1 (1,8%) y 0 (0%), para toxicidades grado 0-1, ≥ 2 y 3, respectivamente. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

En cuanto a la toxicidad anal, en el grupo 4C ninguno de los 59 pacientes de los que se dispuso de datos de toxicidad tardía presentaron signos o síntomas grado ≥ 2 , mientras que en el grupo 7C un paciente (1,8%) presentó un caso de incontinencia anal grado 2. Tampoco en este caso las diferencias fueron estadísticamente significativas.

Tabla 9. Toxicidad tardía genitourinaria y gastrointestinal baja (incluyendo síntomas rectales) evaluada según la escala de la EORTC/RTOG para eventos tardíos (> 90 días).

Toxicidad / Grado	Global N = 116	Grupo 4C N = 59	Grupo 7C N = 57	P
Genitourinaria				0,542
Grado 0	82 (70,7%)	42 (71,2%)	40 (70,2%)	
Grado 1	30 (25,9%)	14 (23,7%)	16 (28,1%)	
Grado 2	2 (1,7%)	2 (3,4%)	0 (0%)	
Grado 3-4	2 (1,7%)	1 (1,7%)	1 (1,8%)	
Grado ≥ 2	4 (3,4%)	3 (5,1%)	1 (1,8%)	0,500
Gastrointestinal (incluyendo recto)				0,447
Grado 0	97 (83,6%)	50 (84,7%)	47 (82,5%)	
Grado 1	15 (12,9%)	6 (10,2%)	9 (15,8%)	
Grado 2	2 (1,7%)	1 (1,7%)	1 (1,8%)	
Grado 3-4	2 (1,7%)	2 (3,4%)	0 (0%)	
Grado ≥ 2	4 (3,4%)	3 (5,1%)	1 (1,8%)	0,500
Anal				0,374
Grado 0	106 (91,4%)	53 (89,8%)	53 (93,0%)	
Grado 1	9 (7,8%)	6 (10,2%)	3 (5,3%)	
Grado 2	1 (0,9%)	0 (0%)	1 (1,8%)	
Grado 3-4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Grado ≥ 2	1 (0,9%)	0 (0%)	1 (1,8%)	--

En el total de la cohorte 34 pacientes (29,3%) presentaron algún signo/síntoma GU tardío, entre los cuales el más frecuente fue el aumento leve de la frecuencia miccional diurna o nocturna (N = 22, 64,7%), seguido de la hematuria (N = 7, 20,6%) y la retención aguda de orina (N = 2, 5,9%). Los 4 casos de toxicidad GU tardía más importantes fueron una hematuria grado 2 en un paciente en diálisis por insuficiencia renal y que acabó falleciendo por su patología nefrológica, una hematuria grado 3 que precisó transfusión de hemoderivados, una estenosis uretral grado 3 que precisó dilataciones y un episodio de retención aguda que necesitó la colocación de un sondaje vesical urgente. En cuanto a las toxicidades tardías GI, aparecidas en 19 pacientes (16,4%), el evento más frecuente fue la rectorragia (N = 18, 94,7%), con un único caso (5,3%) de incremento del ritmo intestinal grado 1. Los 4 casos de toxicidad GI tardía más importantes fueron 2 casos de rectorragia grado 2 tratados con enemas de corticoides y 2 casos de rectorragia grado 3 que precisaron cauterización endoscópica. Uno de los casos de rectorragia grado 3 lo presentó el paciente en diálisis fallecido por insuficiencia renal. Diez

pacientes (8,6%) presentaron signos/síntomas anales tardíos, siendo el más frecuente el disconfort anal durante la deposición (N = 8, 80,0%), con un caso (10,0%) de hemorragia leve y uno (10,0%) de incontinencia grado 2 (el mismo paciente con incremento del ritmo intestinal grado 1). Por grupos de tratamiento, las proporciones de los signos/síntomas de cada tipo de toxicidad fueron casi idénticos, y se recogen en la tabla 10.

Tabla 10. Toxicidad tardía genitourinaria y gastrointestinal baja (incluyendo síntomas rectales) por signos o síntomas, evaluada según la escala de la EORTC/RTOG para eventos tardíos (> 90 días). Prueba Chi2.				
Toxicidad / Signo o Síntoma	Global N = 116	Grupo 4C N = 59	Grupo 7C N = 57	p
Genitourinaria (N = 34)				0,378
Frecuencia	22 (64,7%)	12 (70,6%)	10 (58,8%)	
Hematuria	7 (20,6%)	3 (17,6%)	4 (23,5%)	
Retención aguda	2 (5,9%)	2 (11,8%)	0 (0%)	
Urgencia	1 (2,9%)	0 (0%)	1 (5,9%)	
Incontinencia	1 (2,9%)	0 (0%)	1 (5,9%)	
Estenosis uretral	1 (2,9%)	0 (0%)	1 (5,9%)	
Gastrointestinal (N = 19)				0,526
Rectorragia	18 (94,7%)	9 (100%)	9 (90,0%)	
Frecuencia	1 (5,3%)	0 (0%)	1 (10,0%)	
Anal (N = 10)				0,335
Disconfort	8 (80,0%)	5 (100%)	3 (60,0%)	
Hemorragia	1 (10,0%)	0 (0%)	1 (20,0%)	
Incontinencia	1 (10,0%)	0 (0%)	1 (20,0%)	

El volumen de PTV no se asoció significativamente a la aparición de toxicidad tardía GU ni GI grado ≥ 2 ($p = 0,151$ y $p = 0,520$, respectivamente). Al analizar estas variables en función del grupo de tratamiento las diferencias tampoco fueron estadísticamente significativas ($p > 0,05$ en todos los casos). El volumen de vejiga o recto (lleno o vacío) tampoco se relacionó significativamente con la aparición de toxicidad GU o GI tardía, respectivamente, en ninguno de los grupos de tratamiento ($p > 0,05$ en todos los casos, *prueba U de Mann-Whitney*).

Respecto a parámetros de HDV, no se encontró ninguna asociación significativa entre el porcentaje de volumen vesical o rectal que recibió una determinada dosis y la aparición de la toxicidad tardía correspondiente a ese OAR, tanto para la configuración 4C como la de 7C ($p > 0,05$ en todos los casos, *prueba U de Mann-Whitney*). Tampoco se hallaron asociaciones significativas entre las dosis máximas y medias que recibieron vejiga o recto y la toxicidad

tardía GU ni GI, respectivamente, tanto para la cohorte global como para cada grupo de tratamiento ($p > 0,05$ en todos los casos, *prueba U de Mann-Whitney*).

Finalmente se llevó a cabo un test de Pearson para determinar si existía una correlación entre la toxicidad aguda y la tardía. Ni la incidencia de toxicidad aguda GU ni GI se asoció significativamente con la aparición de su correspondiente toxicidad tardía.

4.5 Resultados de Eficacia y Supervivencia

Para el análisis de los resultados oncológicos los pacientes fueron censurados en la fecha de aparición del fallo bioquímico o de inicio de TDA de rescate para la SLFB, en la fecha del diagnóstico de metástasis a distancia para la SLM, y en la fecha de muerte para SG y SCE. Se dispuso de datos bioquímicos y clínicos para el total de la cohorte, pero a lo largo del seguimiento 20 de ellos (17,1%) se perdieron en diferentes puntos temporales, sobre todo aquellos procedentes de las provincias de Ávila y Zamora que pasado un tiempo prefirieron seguir los controles en sus lugares de residencia ($N = 7$, 6,0%).

Tabla 11. Resultados actuariales bioquímicos y clínicos a 5 y 10 años de la cohorte completa y por grupos de tratamiento. Abreviaturas: SLFB: Supervivencia libre de fallo bioquímico; SLM: Supervivencia libre de metástasis; SG: Supervivencia global; SCE: Supervivencia cáncer-específica. Todos los números son porcentajes. Prueba *log-rank* para comparaciones.

Objetivo		Global	Grupo 4C	Grupo 7C	p
		N = 116	N = 59	N = 57	
SLFB	5 años	84,3	83,4	84,4	0,717
	10 años	74,2	68,1	80,4	
SLM	5 años	95,9	95,7	96,0	0,342
	10 años	87,2	74,1	96,0	
SG	5 años	93,2	90,4	96,2	0,930
	10 años	66,6	56,9	67,7	
SCE	5 años	98,0	97,9	98,0	0,959
	10 años	95,4	94,8	95,9	

Tras una mediana de seguimiento de 7,8 años para la cohorte completa (7,6 en el grupo 4C y 7,8 en el grupo 7C) un total de 22 pacientes presentaron FB (18,8%), 12 (20,0%) en el grupo 4C y 10 (17,5%) en el grupo 7C (tabla 11). La SLFB estimada a 5 y 10 años fue de 83,4% y 68,1% en el grupo 4C y 84,4% y 80,4% en el grupo 7C, respectivamente ($p = 0,717$; prueba *log-rank*). De los 22 pacientes con FB, 2 (9,1%) pertenecían al grupo de riesgo bajo, 11 (50%) al de riesgo intermedio y 9 (40,9%) al de alto riesgo. La SLFB estimada a 5 y 10 años fue de 97,1% y

88,3% para el grupo de riesgo bajo, 80,7% y 67,3% para el grupo de riesgo intermedio, y 69,3% y 61,6% para el grupo de alto riesgo, respectivamente ($p = 0,023$; prueba *log-rank*). De los pacientes que presentaron FB, 6 (27,3%) se clasificaron como estadio clínico \geq T2c pero sólo 2 (9,1%) presentaron un nivel de PSA > 20 ng/ml y 1 (4,5%) un *Gleason Score* > 7 . La mediana de PSA al diagnóstico fue de 13 ng/ml (rango completo: 5-24) y la mediana de riesgo de IVS de 12,2% (rango 0 – 39,7%). Veinte pacientes (90,9%) recibieron TDA.

Tabla 12. Asociación de variables clínicas y patológicas con la tasa de fallo bioquímico y a distancia. Abreviaturas: TDA: Terapia de deprivación androgénica.

Todas las pruebas χ^2 excepto § variable continua, prueba U de Mann-Whitney.

* Según fórmula de Roach: % IVS = $PSA + [(Gleason\ Score - 6) \times 10]$.

Variable		Fallo Bioquímico			Fallo a Distancia		
		Si N = 22	No N = 95	P	Si N = 6	No N = 111	P
Grupo Riesgo (%)	Bajo	9,1	32,6	0,052	0	29,7	0,225
	Interm.	50,0	43,2		50,0	44,1	
	Alto	40,9	23,2		50,0	25,2	
PSA inicial [§] (ng/ml)	Mediana	13	10	0,376	14	11	0,357
	Rango	5 – 24	2 – 123		8 – 24	2 – 123	
<i>Gleason Score</i> (%)	≤ 6	72,7	88,4	0,169	50,0	87,4	0,016
	7	22,7	9,5		33,3	10,8	
	≥ 8	4,5	2,1		16,7	1,8	
Estadio cT (%)	$< cT2c$	72,7	86,3	0,091	83,3	83,8	0,645
	$\geq cT2c$	27,3	12,6		16,7	15,3	
Riesgo IVS ^{§*} (%)	Mediana	12,2	1,9	0,089	19,0	6,7	0,035
	Rango	0 – 39,7	0 – 100		0 – 39,7	0 – 100	
TDA (%)	Sí	90,9	86,3	0,433	100	86,5	0,431
	No	9,1	13,7		0	13,5	
Tiempo Neo [§] (meses)	Mediana	2,7	3,1	0,408	3,5	3,0	0,610
	Rango	1,8 – 14,5	1 – 25,7		1,8 – 14,5	1 – 25,7	
Grupo 3D-CRT (%)	4C	54,5	50,5	0,460	66,7	50,5	0,364
	7C	45,5	49,5		33,3	49,5	

Durante el seguimiento se diagnosticaron 6 pacientes (5,1%) con metástasis a distancia, 4 (6,7%) en el grupo 4C y 2 (3,5%) en el grupo 7C. La SLM estimada a 5 y 10 años fue de 95,7% y 74,1% en el grupo 4C y 96,0% y 96,0% en el grupo 7C, respectivamente ($p = 0,342$; prueba *log-rank*). De los 6 pacientes con fallo a distancia (FD), 3 (50%) pertenecían al grupo de riesgo intermedio y otros 3 al de alto riesgo. La SLM estimada a 5 y 10 años para los grupos de riesgo

intermedio y alto fue de 96,2% y 46,5%, y 86,7% y 86,7%, respectivamente ($p = 0,177$). De los pacientes que presentaron FD, 1 (16,7%) se clasificó como estadio clínico \geq cT2c, 1 (9,1%) presentó un nivel de PSA > 20 ng/ml y 1 (4,5%) un *Gleason Score* > 7 . La mediana de PSA al diagnóstico fue de 14 ng/ml (rango completo: 8-24) y la mediana de riesgo de IVS de 19,4% (rango 0 – 39,7%). Los 6 pacientes recibieron TDA.

Aunque no estaba previsto en los objetivos iniciales, se llevó a cabo un análisis por subgrupos con objeto de determinar los factores clínicos y/o patológicos asociados con los diferentes resultados de eficacia del estudio. La asociación entre las diferentes variables clínicas y patológicas con el FB y FD se recoge en la tabla 12.

Un total de 17 pacientes (14,5%) fallecieron durante el periodo de seguimiento del estudio, 8 (13,3%) en el brazo de 4C y 9 (15,8%) en el brazo de 7C. La SG estimada a 5 y 10 años fue de 90,4% y 56,9% en el grupo 4C y 96,2% y 67,7% en el grupo 7C, respectivamente ($p = 0,930$; prueba *log-rank*). De los 17 pacientes fallecidos, 4 (23,5%, 3,4% del total) lo hicieron por CaP, 2 en cada brazo de tratamiento. La SCE estimada a 5 y 10 años fue de 97,9% y 94,8% en el grupo 4C y 98,0% y 95,9% en el grupo 7C, respectivamente ($p = 0,959$; prueba *log-rank*). Los 4 pacientes fallecidos por CaP presentaron previamente FB y posteriormente desarrollaron metástasis óseas. Las características de estos pacientes y su evolución temporal se resumen en la tabla 13.

Tabla 13. Características y evolución de los pacientes fallecidos por cáncer de próstata durante el seguimiento. Abreviaturas: T: estadio clínico T; GS: *Gleason Score*; PTV: *Planning Target Volumen*; TDA: Terapia de deprivación androgénica; FB: Fallo bioquímico; FD: Fallo a distancia; Int.: Intermedio. * Paciente remitido para tratamiento radioterápico tras 14,5 meses de inicio de TDA.

ID/Grupo	Edad	Características clínico-patológicas				Tratamiento recibido		Tiempo desde Fin de RTE (meses)		
		T	PSA	GS	Riesgo	PTV	TDA	FB	FD	Muerte
#48/7C	79	2	16,7	7	Int.	P+VS	Si*	9,8	26,0	34,4
#79/7C	77	1c	24,0	5	Alto	P	Si	46,4	53,5	71,7
#88/4C	77	2a	13,9	7	Int.	P+VS	Si	41,0	41,0	55,8
#119/4C	71	1c	9,7	9	Alto	P+VS	Si	44,0	59,7	91,0

Aunque tampoco fue un objetivo inicial del estudio, durante el seguimiento se diagnosticaron 12 casos (10,3%) de segundos tumores, 5 (8,3%) en el grupo 4C y 7 (12,3%) en el grupo 7C ($p = 0,345$). Respecto a la localización del segundo primario, 6 (50%) se encontraban en el área pélvica, de los cuales 3 (25%) fueron cánceres colorrectales (2 tumores de sigma y 1 tumor neuroendocrino de recto, 1 (8,3%) fue un cáncer de vejiga, 1 (8,3%) fue un tumor indiferenciado pélvico y 1 (8,3%) fue una metástasis inguinal de un tumor epidermoide desconocido. El resto de casos fueron un cáncer de colon, dos cánceres de pulmón (uno

microcítico y otro indiferenciado de célula grande), un cáncer renal, un angiosarcoma de partes blandas y unas metástasis hepáticas de primario desconocido. En ningún caso pudo demostrarse relación con el CaP previo. De los 12 segundos tumores, 9 (75,0%) fueron letales por diseminación a distancia. En el momento de su última valoración clínica, los pacientes con los tumores de colon, vejiga y riñón se encontraban vivos y con su enfermedad controlada.

5 Discusión:

El número y configuración de haces utilizados en los tratamientos 3D-CRT en CaP ha sido una característica muy variable entre centros. Desde la aparición de los primeros aceleradores lineales la configuración más habitual en el tratamiento de los tumores pélvicos era la de 4 campos (4C), clásicamente conocida como caja o “*box*” por la forma tridimensional que generan las isodosis al confluir 2 campos AP/PA (a 0° y 180°) y 2 campos laterales (a 90° y 270°) en el centro de la pelvis (figura 1). La laboriosa tarea que suponía hacer moldes conformados de *cerrobend* para cada entrada condicionaba la elección de configuraciones sencillas con pocos campos. Además la configuración 4C suponía otra serie de ventajas: la identificación de referencias óseas en las imágenes portal era fácil en comparación con las proyecciones oblicuas; el cálculo dosimétrico era relativamente sencillo, aún cuando no se disponía de sistemas de planificación computarizados y los cálculos dosimétricos se realizaban manualmente con cartas de isodosis; la posición de la próstata más o menos centrada en la pelvis facilitaba conseguir una dosimetría aceptable asignando una proporción de pesos idéntica para todos los haces de radiación; y finalmente la preservación de recto y vejiga era relativamente sencilla, simplemente conformándolos en las proyecciones laterales, aunque a costa de infra-dosificar las zonas de PTV más próximas a dichos OARs (246).



Figura 3. Ejemplo de configuración de 4 campos (a) y 7 campos (b) sobre un corte axial de un mismo TC. PTV (rojo), CTV (magenta), recto (marrón), vejiga (amarillo), cabezas femorales (violeta y verde). Fuente: Martín Rincón C. Cáncer de próstata: Planificación y dosimetría clínica con radioterapia externa. En: Rodríguez Melcón JI, Martín Rincón C, Egea Morote JC, Eds. Avances Clínicos y Terapéuticos en el Cáncer de Próstata. Primera ed: Asociación Española de Técnicos en Radiología (A.E.T.R.); Octubre 2013.

Sin embargo, en la actualidad estas ventajas podrían no ser suficientes para contrarrestar algunos inconvenientes de esta técnica: la forma de las isodosis en los cortes axiales (cuadradas o rectangulares) no se ajustan bien a las formas redondeadas del PTV, lo cual implica que se irradie parte del tejido sano alrededor del PTV (figura 3a); debido a que la conformación es puramente geométrica, si el PTV no está lo suficientemente separado de los órganos adyacentes conlleva una sobre-dosificación de los OARs o una infra-dosificación de partes del PTV;

además la intensidad o fluencia de los haces es similar en toda la extensión del campo, impidiendo administrar diferentes dosis en diferentes zonas cuando la indicación clínica así lo precisa (246). A raíz de la aparición de los colimadores multiláminas (MLC) y el cálculo dosimétrico en 3D, empezaron a incrementarse el número de campos con entradas no ortogonales para mejorar así la conformación. La necesidad de escalar dosis para mejorar los resultados oncológicos en CaP hizo de las mejoras en la conformación y en el control de la administración del tratamiento requisitos imprescindibles para mantener las toxicidades en niveles aceptables.

Existe un gran número de configuraciones de campos válidas para el tratamiento con 3D-CRT, incluyendo arcos y técnicas no-coplanares. La mayor parte de los estudios que han explorado el uso de técnicas multi-campo proceden del periodo de transición de técnicas 2D a 3D en los años 90 hasta el inicio del siglo XXI (247-259). Muchos de estos estudios utilizaron dosis de irradiación, márgenes de seguridad y técnicas de irradiación consideradas hoy sub-óptimas, aunque algunos ya utilizaron inmovilizadores externos y otros aditamentos, en un intento por controlar la reproducibilidad diaria e incluso el movimiento interno del órgano (260-263). Sin embargo la mayoría de los estudios son comparaciones dosimétricas *in-silico* (249-251, 256, 259, 264) y son pocos los que reportan resultados clínicos en relación al número de campos utilizados en la técnica (247, 258, 265, 266). La conclusión común de todos estos estudios es que no parece existir una configuración ni un número de campos claramente superior a las demás, y que cada abordaje tiene ventajas e inconvenientes concretos.

Lennernas et al (254) compararon la probabilidad de complicaciones en tejidos sanos (NTCP) de 4 configuraciones distintas en 3D-CRT: la configuración clásica en *box*, 4 campos con haces oblicuos, 5 campos y 6 campos. Las configuraciones con 5 y 6 campos no fueron superiores a las dos configuraciones de 4 campos, por lo que se concluyó que 4 campos conformados con márgenes reducidos es la mejor opción para mejorar las distribuciones de dosis en vejiga y recto. Neal et al (256) llevaron a cabo una comparación de 3D-CRT con 4 configuraciones de campos diferentes (3, 4, 6 y 8 campos) planificados sobre 12 pacientes con CaP, utilizando para la comparación datos de HDV y de NTCP. Los HDV de las cabezas femorales fueron mejores con las configuraciones de 6 y 8 campos. La configuración de 4 campos fue la que produjo los HDV más desfavorables para las cabezas femorales, pero la mejor técnica en reducir las dosis rectales. Estos autores concluyeron que ninguna configuración es netamente superior a otra en protección de los OARs, que las diferencias encontradas fueron pequeñas y que sería muy difícil poder detectar diferencias clínicamente significativas. En el caso concreto de la irradiación de la próstata con las vesículas seminales, Fiorino et al (250) compararon los HDV producidos por 5 configuraciones de campos distintas: a) 3 campos: 1 AP y 2 laterales con cuñas de 30°; b) 3 campos: 1 AP y 2 oblicuos posteriores con cuñas de 15° y pesos de 0,8, 1 y 1 respectivamente; c) 4 campos en *box*; d) 6 campos: 2 laterales y 4 oblicuos,

todos con el mismo peso; y e) 6 campos: 2 laterales y 4 oblicuos, pero con doble peso los laterales. Los autores concluyeron que ninguna de las 5 configuraciones es absolutamente mejor que las demás. La configuración “a” fue la que consiguió una mejor protección rectal, y la “e” fue la que mejor protegió la vejiga, pero ambas fueron peores para las cabezas femorales que la “b”, “c” y “d”.

Los ángulos de incidencia de los haces también ha sido objeto de diferentes estudios de optimización de la técnica 3D-CRT. Dos de las configuraciones más habituales a la hora de tratar el CaP con 3D-CRT son las que utilizan 5 ó 7 campos con entradas colocadas en ángulos equidistantes y no opuestos alrededor del paciente, con objeto de evitar la sobreirradiación del tejido sano en la zona de solapamiento de los haces (246). La configuración de 6 campos es también una alternativa popular, separando los campos conformados cada 45°. Pickett et al (257) publicaron un estudio dosimétrico con el objetivo de optimizar los ángulos de incidencia de los campos oblicuos para conseguir la mejor protección de los OARs, partiendo desde el campo inicial lateral y girando el *gantry* en intervalos de 5° desde 20° a 45°. Tras el análisis de los HDV, concluyeron que 35° es la angulación que proporciona una menor dosis rectal y vesical comparado con 30°, 40° y 45°, menor dosis a las cabezas femorales que con 20°, 25° y 30°, y además proporciona una mejor cobertura del CTV en todos los cortes de TC estudiados. Más recientemente, Vaarkamp et al 2009 (267) llevaron a cabo un estudio sobre una muestra de 18 pacientes con CaP comparando planes de 3D-CRT estándar de 4C con 3 configuraciones de 5 campos: una 3D-CRT con ángulos de 45°, 100°, 180°, 260° y 315°; una 3D-CRT con segmentos de protección rectal (IMRT *forward*) y una IMRT multi-segmento con planificación inversa (IMRT *inversa*). Los planes de 3D-CRT con 5 campos consiguieron una preservación rectal significativa en comparación con los planes 4C, entre un 10 y un 22% de reducción en los parámetros rectales V95%, V85%, V67% y V55%, en función del grupo de riesgo y el mejor ajuste al PTV. Obviamente ambos planes de IMRT fueron superiores a los de 3D-CRT.

En nuestro estudio se eligió una configuración de 7 campos (7C) con ángulos de *gantry* de 0°, 52°, 95°, 155°, 205°, 265° y 308° (figura 4), con una diferencia constante de aproximadamente 52° entre campos excepto en las entradas a 95° y 205°, que tienen un ángulo diferente para disminuir la irradiación del recto. Con esta configuración fue posible mejorar el ajuste de la forma de las isodosis al volumen a tratar (figura 3b).

El diseño aleatorizado del estudio aseguró la homogeneidad en prácticamente la totalidad de las características clínicas, patológicas y dosimétricas de los grupos, por lo que de haberse observado diferencias (a pesar del pequeño tamaño muestral) éstas habrían podido atribuirse a la asignación a cada grupo de tratamiento. El ciego de la intervención no fue posible para los participantes (que podían contar en la unidad de tratamiento el número de campos que se les administraban) ni para el facultativo encargados del contorno de estructuras (que conocía el grupo asignado al realizarse la aleatorización antes de la TC-Simulación), ni para los

facultativos responsables de evaluar los planes de tratamiento (que veían las conformaciones de haces y las isodosias en el planificador), y la toxicidad durante el tratamiento (el esquema asignado constaba en la ficha de tratamiento que se utilizaba entonces).

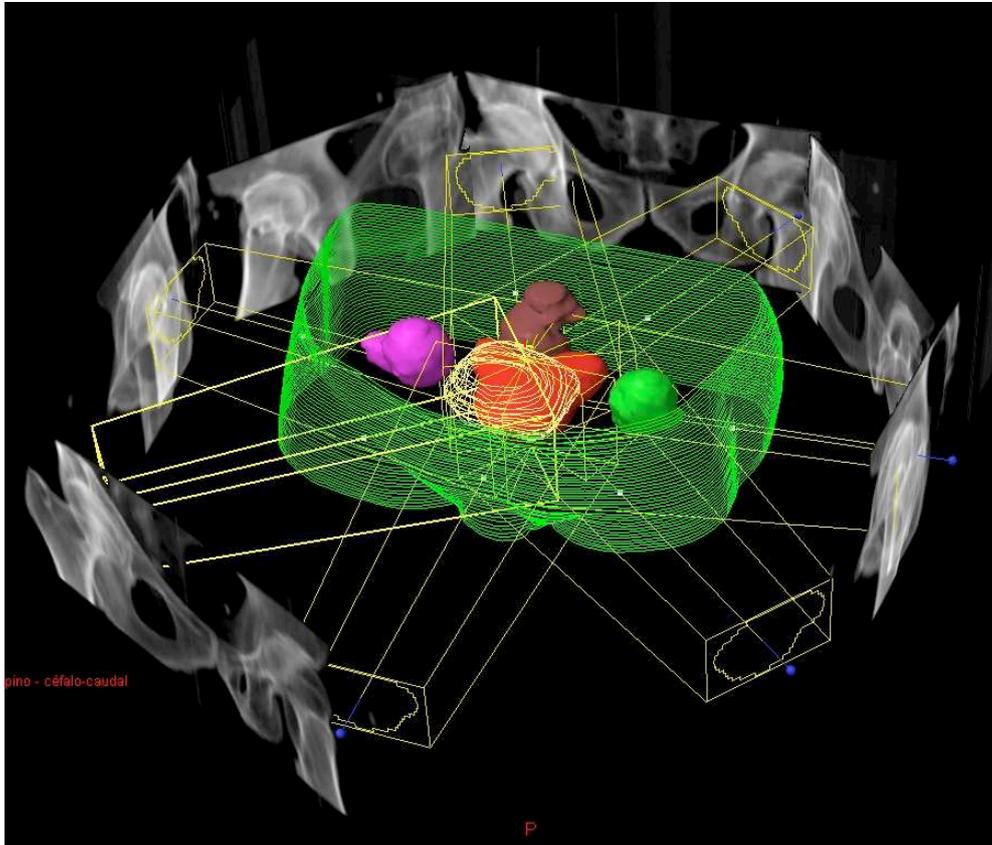


Figura 4. Ejemplo de configuración 3D-CRT con MLC para 7 campos. Se visualiza también la proyección anatómica de los campos (DRR). PTV (rojo), recto (marrón), vejiga (amarillo), cabezas femorales (magenta y verde), contorno paciente (verde). Fuente: Martín Rincón C. Cáncer de próstata: Planificación y dosimetría clínica con radioterapia externa. En: Rodríguez Melcón JI, Martín Rincón C, Egea Morote JC, Eds. Avances Clínicos y Terapéuticos en el Cáncer de Próstata. Primera ed: Asociación Española de Técnicos en Radiología (A.E.T.R.); Octubre 2013.

Nuestro estudio no fue capaz demostrar la superioridad de la configuración 7C sobre la 4C ni en resultados dosimétricos ni en toxicidad. En general, los HDV generados por la configuración 7C no fueron mucho mejores que los de 4C, a pesar de que el ajuste de las isodosias a la forma del PTV fue mucho más fiel para la primera. Las mínimas – aunque significativas – diferencias en las dosis máximas recibidas por el PTV y la vejiga a favor de la configuración 7C pueden reflejar una mayor homogeneidad de la dosis con la técnica multi-campo, pero sin ningún impacto clínico en la toxicidad. El amplio rango en los volúmenes de vejiga y recto contorneados entre pacientes individuales reflejan la falta de control en el llenado de dichos órganos, aunque las diferencias entre grupos no fueron significativas y tampoco se relacionaron con la aparición de toxicidad. Una posible explicación a estos hallazgos puede extraerse del análisis de la media de los HDV para los OARs de todos los pacientes (figura 5).

Para volúmenes de PTV estadísticamente no diferentes, la configuración 4C ofrece una discreta disminución del volumen del recto irradiado en las zonas de dosis altas (entre 45 y 70 Gy), al contrario que para dosis por debajo de 45 Gy, donde la configuración 7C es claramente superior (figura 5a). Este hallazgo se ve apoyado por las diferencias significativas encontradas en el porcentaje y cumplimiento del V50 rectal, en la zona de mayor separación entre las curvas. En lo que respecta a la vejiga, ambos HDV ofrecen un comportamiento casi idéntico para dosis altas, mientras que para dosis bajas la configuración 7C vuelve a ser superior (figura 5b).

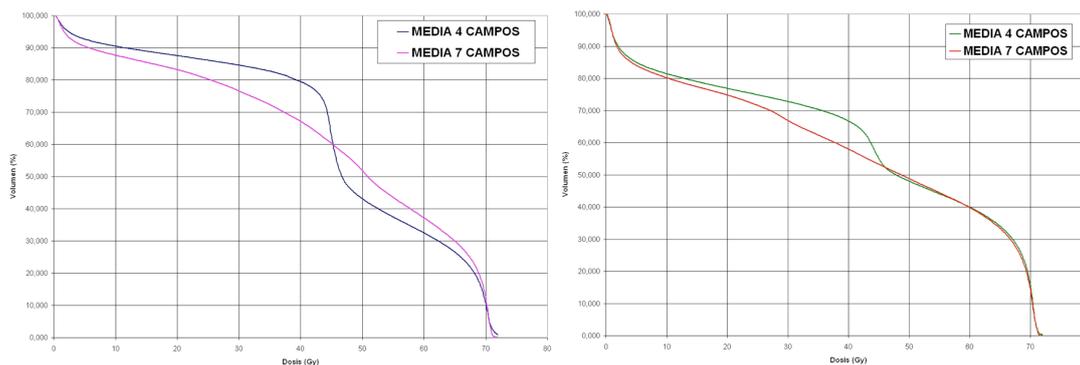


Figura 5. a) HDV promedio del recto para las planificaciones de 4 campos (azul) y 7 campos (magenta); b) HDV promedio de la vejiga para las planificaciones de 4 campos (verde) y 7 campos (rojo).

Podría decirse que, de forma global y para una dosis estándar de 70 Gy, la configuración 7C es superior a 4C en zonas del HDV de dosis bajas, mientras que la configuración 4C es tan buena o incluso superior en las zonas del HDV de dosis medias-altas. Si la toxicidad vesical y rectal estuvieran relacionadas con la irradiación de un cierto volumen de estos órganos a dosis bajas, cabría esperar una menor toxicidad vesical y rectal en el grupo tratado con 7C, mientras que si dicha toxicidad se debe a la influencia de las dosis más elevadas, cabría esperar una menor toxicidad rectal en el grupo de 4C. Ninguna de estas asociaciones apareció en nuestro estudio, tal vez porque las diferencias en los HDV no son suficientes para traducirse en eventos clínicamente significativos, o porque el estudio no tiene la potencia suficiente para detectarlos.

Aunque para una muestra de pacientes tratados a una dosis de 70 Gy (considerada sub-óptima en la actualidad) ninguna de las configuraciones fue netamente superior a la otra, sí creemos que la configuración 7C representa una opción de manera individual para pacientes con determinadas características. Durante la realización de las planificaciones pudo observarse que la bondad de una dosimetría frente a otra dependía fundamentalmente de las condiciones anatómicas de cada paciente en el momento de la TC-Simulación 3D, de modo que la forma y tamaño de la próstata y las vesículas seminales (y por tanto del PTV resultante tras la aplicación de los márgenes de seguridad), el volumen del recto y de la vejiga (por el diferente grado de llenado o vaciado), y su proximidad o inclusión en el PTV eran determinantes para que una configuración dosimétrica cumpliera las restricciones a los OARs mejor que la otra.

La toxicidad aguda en tratamientos 3D-CRT para CaP se sitúa en el 5-30% para la GI y alcanza el 50% para la GU, dependiendo de la definición utilizada, la dosis de radiación y el volumen de tratamiento. Estos porcentajes son mucho menores para eventos tardíos en series contemporáneas (23). Para una comparación más directa con los resultados de nuestra cohorte, cabe examinar los resultados de toxicidad de los brazos tratados a dosis convencionales (al menos 70 Gy) de los ensayos fase III de escalada de dosis (tabla 15).

Tabla 15. Resultados de toxicidad aguda y tardía de los brazos control tratados con dosis convencionales en los ensayos randomizados fase III sobre escalada de dosis con 3D-CRT en cáncer de próstata. Abreviaturas: GU: Genitourinaria; GI: Gastrointestinal; MDACC: M.D. Anderson Cancer Center; PROG: *Proton Radiation Oncology Group*; GETUC: *Groupe d'Etudes des Tumeurs Uro-Génitale*; RTOG: *Radiation Therapy Oncology Group*; LENT: *Late Effects Normal Tissue*.

* Todo el tratamiento con RTE convencional 2D. †Boost con protones.

§ Suma de las tasas de toxicidad GI baja y anal.

Ensayo (año)	N	Dosis (Gy)	Técnica	Escala Toxic.	Aguda ≥ 2 (%)		Tardía ≥ 2 (%)	
					GU	GI	GU	GI
MDACC (1993-1998)*	150	70	2D 4C	RTOG/ LENT	23,3	26,7	8	13
PROG 95-09 (1996-1999)†	196	70,2	Protones + 3D-CRT 4C	RTOG	53,6	45,4	24,5	12,7
GETUG 06 (1999-2002)	153	70	3D-CRT 4C	RTOG	36,6	29,4	10	14
HUS (2004-2005)	117	70	3D-CRT 4C y 7C	RTOG	14,5	13,7§	3,4	4,3§

El ensayo fase III del M.D. Anderson (47, 52-54) se incluyeron 150 pacientes en el brazo control tratado con dosis convencionales y RTE convencional 2D. El tratamiento consistió en una primera fase con configuración 4C administrando 46 Gy, continuando con una segunda fase hasta 70 con 4C en “box” reducidos. Según la escala RTOG (195), la toxicidad aguda ≥ 2 GU y GI fue del 23,3% y 26,7%, respectivamente, y solo se produjeron un 2,7% y un 1,3% de eventos grado 3-4 GU y GI, respectivamente (53). La toxicidad aguda GU se relacionó significativamente con el porcentaje de V70 para la vejiga, pero no se encontró relación alguna para el recto. En la última publicación de sus resultados, tras una mediana de seguimiento de 8,7 años, según las escalas RTOG y LENT, la incidencia actuarial a 10 años de toxicidad tardía ≥ 2 GU y GI fue del 8% y 13%, respectivamente (47). La toxicidad tardía grado 3 GU y GI fue del 5% y 1%, respectivamente. Analizando los HDV de los pacientes tratados a 78 Gy, el V70 rectal $< 25\%$ se correlacionó de forma significativa con la probabilidad a 5 y 6 años de desarrollar una toxicidad rectal tardía ≥ 2 (47, 53). Los pacientes con más de un 25% de recto recibiendo 70 Gy tuvieron una probabilidad a 6 años de proctitis grado ≥ 2 del 46% frente al

16% de aquellos con $\leq 25\%$. Todos los casos de toxicidad grado 3 del estudio se dieron en pacientes con un $V70 > 30\%$ (53). No se halló correlación con el $V60$ rectal tanto absoluto como relativo, ni para el $V70$ absoluto. Tampoco se encontró asociación alguna entre la toxicidad tardía GU y los $V60$ y $V70$ para la vejiga, tanto absolutos como relativos (53).

El ensayo fase III PROG 95-09 (48, 55) incluyó 196 pacientes en el brazo control tratado a dosis convencionales. La particularidad de este estudio es el uso de protones en la primera fase del tratamiento, en la que se irradió la próstata sola con un margen de 5 mm a una dosis de 19,8 Gy a 1,8 Gy/fracción con 2 campos laterales opuestos o bien un campo directo perineal. Para la segunda fase se utilizó 3D-CRT con fotones, administrándose una dosis de 50,4 Gy a 1,8 Gy/fracción sobre la próstata y las vesículas seminales con un margen de 1 cm, utilizando una configuración 4C. Los pacientes fueron inmovilizados con cuna alfa o con una plancha de material termoplástico y tratados con balón endorectal. 53,6%. Utilizando las escalas RTOG, la toxicidad aguda ≥ 2 GU y GI fue del 53,6% y 45,4%, respectivamente, mientras que la toxicidad tardía ≥ 2 GU y GI fue del 24,5% y 12,7% (48).

En el ensayo fase III GETUC 06 (51, 58) un total de 153 pacientes fueron incluidos en el brazo control y tratados con 3D-CRT. El tratamiento consistió en una primera fase con configuración 4C administrando 46 Gy a la próstata y vesículas seminales con un margen de 1 cm en todas las direcciones excepto posterior que fue de 0,5 cm, continuando con una segunda fase hasta 70 Gy sobre la próstata con los mismos márgenes y una configuración 5C. Sólo se contorneó las paredes rectal y vesical como OARs, con las restricciones de dosis $V65 < 25\%$ y $V62 < 50\%$, respectivamente. Utilizando la escala de toxicidad aguda de la RTOG (195), la toxicidad aguda ≥ 2 GU y GI fue del 36,6% y 29,4%, respectivamente (58). La toxicidad cutánea fue del 13,5%. Según escala de la RTOG descrita por Lawton et al (209) la toxicidad tardía ≥ 2 GU y rectal fue del 10% y 14%, respectivamente, con unos resultados muy similares al utilizar la escala LENT-SOMA (51). Por síntomas, los más frecuentes GU fueron la cistitis (15%), la hematuria (10%) y la retención aguda de orina (6%), mientras que los más frecuentes rectales fueron el sangrado rectal (19%) y la proctitis (7%). Los factores predictores de toxicidad tardía grado ≥ 2 fueron la presencia de síntomas urinarios o rectales antes del inicio del tratamiento, la ocurrencia de toxicidad aguda grado ≥ 2 , y sólo para la toxicidad GU la dosis máxima a la vejiga y los parámetros rectales $D25\%$ (dosis que recibe el 25% del recto, ≥ 66 Gy vs. < 66 Gy) y $D50\%$ (40 Gy vs. 50 Gy).

En nuestro estudio, las cifras de toxicidad aguda grado ≥ 2 (GU: 14,5%, GI: 6%, Anal: 7,7%) fueron consistentes o incluso inferiores a las publicadas por otros autores para el nivel de dosis administrado, y no fue diferente entre grupos. Sólo la toxicidad cutánea aguda fue significativamente menor en el grupo 7C, tal vez debido a su mejor distribución de pesos entre haces, pero el número de eventos fue escaso y el hallazgo no tiene tanta relevancia clínica como para justificar por sí mismo la adopción generalizada de la técnica multi-campo. En cualquier

caso dicha toxicidad en el global de los pacientes fue menor que la reportada por el estudio GETUC 06 (58). Cabría esperar que volúmenes mayores de PTV se asociaran significativamente a mayores toxicidades por la mayor inclusión de OARs en zonas de altas dosis, asociación que ha sido reportada por otros autores (268), pero dicha asociación no se encontró en nuestro estudio. Esta circunstancia puede deberse a la influencia de otras características anatómicas del paciente (separación del recto, repleción vesical, etc.) y la buena calidad de las planificaciones en ambos brazos de tratamiento. En cuanto a la toxicidad tardía grado ≥ 2 , ésta fue claramente inferior a la reportada por otros autores (GU y GI: 3,4%, anal: 0,9%) y tampoco fue diferente entre grupos. Los casos de toxicidad grado ≥ 3 GU y GI fueron en ambos casos del 1,7%.

Tabla 16. Resultados bioquímicos de los ensayos randomizados fase III sobre escalada de dosis en cáncer de próstata cuyo brazo control fue tratado a dosis de 70 Gy. Abreviaturas: SLFB: Supervivencia libre de fallo bioquímico; MDACC: M.D. Anderson Cancer Center; PROG: *Proton Radiation Oncology Group*; NKI: *Nederlands Kanker Instituut*; MRC: *Medical Research Council*; GETUC: *Groupe d'Etudes des Tumeurs Uro-Génitales*. Definición de fallo bioquímico: Phoenix (PSA nadir +2) excepto para el estudio PROG 95-09 en SLFB a 5 años que está calculada con la definición ASTRO. [†]Boost con protones.

Ensayo (periodo)	N	FU (años)	TDA	Dosis (Gy)	Grupos de Riesgo (%)			SLFB (%)	
					Bajo	Interm.	Alto	5a	10a
MDACC (1993-1998)	150	8,7	NO	70	21	47	32	78	50
PROG 95-09 (1996-1999) [†]	196	8,9	NO	70,2	56,4	34,5	9,1	61,4	68
GETUG 06 (1999-2002)	153	5,1	NO	70	--	--	28	67,9	--
HUS (2004-2005)	117	7,8	SI (87,2%)	70	28,2	44,4	26,5	84,3	74,2

La cohorte completa también presentó unos buenos resultados de eficacia, a pesar de la dosis utilizada en todos los casos, con solo 22 eventos de FB. Dado que ambos grupos fueron tratados a la misma dosis, considerada convencional, no se esperaba ningún beneficio adicional con la configuración 7C. La distribución por grupos de riesgo en nuestra cohorte fue similar a la de los brazos control de los ensayos fase III de escalada de dosis, con excepción del ensayo PROG 95-09 que presentó un porcentaje de pacientes de riesgo intermedio y alto mucho menor. Teniendo en cuenta lo anterior, las SLFB a 5 y 10 años de nuestro estudio fueron superiores a las reportadas en los brazos control de los ensayos fase III con el mismo nivel de dosis (tabla 16) e incluso similares a las reportadas para los brazos de dosis escaladas. Estos buenos resultados con toda seguridad están afectados por el uso mayoritario en nuestra cohorte de TDA

adyuvante, concurrente y adyuvante a la RTE, tratamiento que no estaba permitido en ninguno de los estudios con los que se ha realizado la comparación. Como era esperable, no hubo diferencias entre grupos de tratamiento en nuestra cohorte, pero sí se detectaron diferencias significativas entre grupos de riesgo en cuanto a SLFB a 5 y 10 años, con la mayor parte de los FB entre pacientes de riesgo intermedio y alto. A pesar de la clasificación de los pacientes cT2c en el grupo de alto riesgo, no se observó un exceso de eventos en este grupo de riesgo.

Aunque no estaba previsto en los objetivos iniciales, el análisis por subgrupos identificó el *Gleason Score* y la probabilidad de afectación de las vesículas seminales según la fórmula de Roach como los únicos factores asociados significativamente a la aparición de metástasis a distancia (ver tabla 11). Junto con el nivel de PSA al diagnóstico, el *Gleason Score* es uno de los factores pronósticos más potentes en la historia natural de la enfermedad (269), relacionándose con los resultados tras diferentes tratamientos locales como la RTE, la braquiterapia y la prostatectomía radical (6, 16-19, 270-272). Basándose en el análisis de piezas de prostatectomía radical de pacientes tratados al inicio de la era del PSA, Roach propuso en 1993 diferentes fórmulas matemáticas lineales para estimar el estadio patológico final, incluyendo la probabilidad de afectación de vesículas seminales (3, 12). Todas estas fórmulas incluyen el nivel de PSA y el *Gleason Score* y han sido validadas en series contemporáneas (273, 274). Otros sistemas predictivos utilizados en el proceso de toma de decisiones en pacientes con CaP localizado y que incluyen el *Gleason Score* son las tablas de Partin (5, 13-15) y nomogramas propuestos por diferentes autores (16-19, 275, 276). Aunque ninguno de los modelos actuales tienen una precisión perfecta en sus predicciones, algunos son capaces de predecir la aparición de metástasis tras RTE (270) y la mortalidad cáncer-específica (276-278). También se ha relacionado la afectación de vesículas seminales con el riesgo de metástasis a distancia, de forma que es uno de los criterios de RTE adyuvante tras prostatectomía radical (78, 92). Es por tanto razonable pensar que pacientes con un mayor riesgo de afectación de las vesículas seminales según la fórmula propuesta por Roach tengan un mayor riesgo de recaer con enfermedad a distancia.

Durante el seguimiento un 10,3% de los pacientes desarrollaron segundos tumores, sin diferencias significativas entre grupos. La mitad de los segundos primarios se localizaron en el área pélvica, incluyendo 3 tumores de recto-sigma, 1 de vejiga y 2 de origen incierto. Se ha descrito un pequeño incremento en la incidencia de tumores vesicales y rectales en pacientes tratados con RTE por CaP respecto a aquellos no irradiados (235). Sin embargo estas diferencias no han sido confirmadas en estudios comparativos con la población general (235) y en cualquier caso el riesgo de muerte a 10-15 años por este segundo tumor es bajo aproximándose a la mortalidad peri-operatoria de la prostatectomía radical (23). También se ha asociado la RTE con la aparición de segundos primarios fuera del campo de irradiación, hecho atribuido a las dosis bajas de radiación dispersa que se generan durante la RTE (279), sobre

todo en tratamientos IMRT (279-281). Habitualmente el periodo de latencia necesario para que se produzca un tumor sólido radioinducido es largo, situándose en un rango entre 5 y 15 años (282). Se desconoce aún si el equipamiento, la técnica de RTE y los volúmenes irradiados pueden influir en este riesgo (235, 283). Con frecuencia los tumores radioinducidos son de histologías poco frecuentes, más agresivos y a menudo letales (279); en nuestra cohorte, los tumores de recto-sigma (uno de ellos neuroendocrino) y los tumores pélvicos de origen incierto fueron letales por enfermedad metastásica, mientras que el paciente que desarrolló cáncer de vejiga se encuentra vivo y con su enfermedad controlada.

6 Conclusiones

1. Tanto para el recto como para la vejiga, la configuración 7C es capaz de generar HDV superiores en la zona de dosis bajas (< 45 Gy) a los conseguidos con 4C, mientras que la configuración 4C es igual o superior en la zona de altas dosis (> 45 Gy).
2. A una dosis estándar de 70 Gy, la configuración de 3D-CRT con 7C no fue diferente a la de 4C en términos de toxicidad aguda y tardía en los dominios GU, GI y anal. La configuración 7C sólo mostró superioridad frente a la 4C en toxicidad aguda cutánea.
3. Los resultados de tolerancia (toxicidad aguda) y seguridad (toxicidad tardía) fueron excelentes, superiores a los reportados en los brazos control (70 Gy) de los ensayos fase III de escalada de dosis.
4. La configuración 7C puede considerarse una opción de 3D-CRT en pacientes con determinadas características anatómicas que, de forma individual, no cumplan con las restricciones dosimétricas con una configuración 4C.
5. Tras una mediana de seguimiento de 7,8 años, los resultados de SLFB a 5 y 10 años fueron excelentes, superiores a los obtenidos en los brazos control de los ensayos de escalada de dosis, muy probablemente debido a la utilización de TDA. Los resultados de SLM, SG y SCE fueron también óptimos.
6. Las variables asociadas significativamente a la aparición de metástasis a distancia fueron el *Gleason Score* de la biopsia y la probabilidad de afectación de las vesículas seminales según la fórmula de Roach.

Capítulo II

ESCALADA DE DOSIS CON RADIOTERAPIA DE INTENSIDAD MODULADA Y GUÍA POR IMAGEN ECOGRÁFICA DIARIA EN CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO

1 Introducción

En los últimos 20 años los desarrollos tecnológicos en el campo de la radioterapia externa (RTE) han permitido importantes avances en el tratamiento de cáncer de próstata (CaP) localizado (284). Cinco ensayos randomizados fase III han demostrado que la escalada de dosis en esta enfermedad consigue mejores tasas de supervivencia libre de fallo bioquímico (SLFB) (47-51). Sin embargo, dicha escalada de dosis no está exenta de toxicidades, especialmente si se realiza con técnicas de radioterapia conformada tridimensional (3D-CRT) (53). Cuando el volumen rectal que recibe una dosis ≥ 70 Gy es mayor del 25%, la posibilidad de sangrado rectal tardío grado ≥ 2 se eleva significativamente (47). Estas toxicidades pueden reducirse mejorando la conformación del tratamiento y utilizando márgenes de seguridad más estrechos, sobre todo en la dirección posterior (284, 285). Por lo tanto la administración segura de dosis escaladas a volúmenes más reducidos implica la utilización de técnicas de tratamiento de mayor precisión.

La segunda generación de técnicas conformadas 3D, la Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT), es una forma avanzada de 3D-CRT capaz de crear distribuciones de dosis ajustadas a volúmenes blanco complejos e irregulares (32), como es la próstata en su relación con la pared anterior del recto. La utilización de la IMRT permite la administración de dosis altas de radiación de forma segura, minimizando la dosis que reciben los órganos sanos adyacentes (240, 286, 287). En contraposición a la 3D-CRT, la IMRT utiliza haces de radiación con intensidad no uniforme que permiten general concavidades dosimétricas, estableciendo un gradiente de dosis elevado entre el volumen a tratar y los órganos de riesgo (OARs). Esta modulación de la intensidad del haz se consigue variando la apertura del colimador multiláminas de forma estática (*step & shoot*) o dinámica (*sliding windows*), ya sea con el *gantry* del acelerador lineal en una posición fija o durante un arco (33). El establecimiento de este gradiente de dosis en un espacio tan reducido como es la interfase entre próstata y pared rectal anterior obliga a la utilización de márgenes muy estrechos y, por lo tanto, a controlar de forma muy precisa las incertidumbres de posicionamiento y movilidad del órgano durante el tratamiento (285, 288-292).

Los márgenes utilizados en la expansión del volumen blanco clínico (CTV) para generar el volumen blanco planificado (PTV) se basan habitualmente en medias poblacionales de desplazamientos (291). Según diferentes estudios, la desviación estándar (DE) para la variación del posicionamiento está en el rango de los 2-3 mm (293). En cuanto a movilidad interna de la próstata, los datos publicados varían en un rango de 2-3 mm en las direcciones dorso ventral (D/V) y cráneo-caudal (C/C), y de 1 mm en la dirección lateral (I/D). Estudios sobre combinación del posicionamiento y movimiento del órgano sitúan la variabilidad en las direcciones D/V y C/C en los 4-6 mm, y en la dirección I/D en los 3-5 mm (284). Para

garantizar que el CTV se encuentre dentro del PTV el 95% del tiempo de tratamiento, serían necesarios márgenes de PTV de unos 9-12 mm. en las direcciones D/V y C/C y de 7 mm. en la dirección I/D (284). Dado que dichos márgenes pueden conllevar toxicidades considerables, las opciones de administrar altas dosis de irradiación pasan por reducir el PTV durante una parte del tratamiento o por reducir dichos márgenes. Esto último puede comprometer la eficacia del tratamiento, a menos que las variaciones del posicionamiento sean mínimas o se utilice algún método de imagen que localice diariamente la próstata y lleve a cabo los ajustes en función de los cambios *inter-fracción* que se hayan producido en la anatomía interna.

La utilización de sistemas electrónicos de visión portal (EPID) y la comparación de las imágenes obtenidas con las radiografías reconstruidas digitalmente (DRR) permiten el desplazamiento del isocentro usando como referencias estructuras óseas. Sin embargo con este método persisten errores de posicionamiento cuantificados en la literatura entre 3 y 5 mm (293), no permite visualizar la próstata ni puede detectar cambios en los OARs (recto y vejiga). El uso de sondas uretrales y balones endorectales radio-opacos permite una relativa inmovilización de la próstata y la visualización de la uretra y el recto, pero tampoco permiten la visualización directa del CTV. Suponen además un incremento del tiempo y precisan de personal dedicado a tal efecto.

El desarrollo de nuevos métodos de imagen que permiten guiar de forma precisa la IMRT ha dado lugar al nacimiento de un nuevo concepto: la Radioterapia Guiada por Imagen (IGRT). La IGRT supone la adquisición de imágenes en 2 o 3 dimensiones antes de cada fracción de tratamiento, corrigiendo el posicionamiento del paciente en función de la ubicación real del CTV y los órganos circundantes (23). En el caso del CaP localizado, los métodos de imagen utilizados para llevar a cabo la IGRT son muy variados. El implante de marcadores fiduciales (semillas) en la próstata, visibles mediante un sistema radiográfico ortogonal, permite la corrección diaria de la posición del paciente. Sin embargo es un método cruento que precisa de personal y condiciones apropiadas, no permite la visualización de la forma ni los bordes del órgano y no está exento de inconvenientes para el paciente (dolor, sangrado, riesgo de infección) ni de complicaciones (migración de las semillas) (294). Recientemente se ha desarrollado un sistema de guía por imagen basado en el implante de transpondedores de radiofrecuencia con un tamaño similar al de los marcadores fiduciales (Calypso 4D®). La información que emiten dichos transpondedores permite conocer las coordenadas del CTV en tiempo real, lo que permite realizar un *tracking* o seguimiento continuo de los movimientos prostáticos *intra-fracción*. Al igual que los marcadores fiduciales, tampoco permite adquirir una imagen de la anatomía, pudiendo compararse su precisión con la visión de las semillas en imágenes ortogonales, con una diferencia 3D estimada en 1,5 mm (293).

Las unidades de tratamiento más modernas incorporan la posibilidad de guiar la IMRT mediante la realización de cortes de TC o imágenes volumétricas en 3D, como es el caso de la

unidad de Tomoterapia o los aceleradores lineales con *cone-beam CT* (CBCT), sean de megavoltaje o de kilovoltaje. Estas unidades presentan la gran ventaja de poder comparar directamente el TC de simulación con la *Tomo-imagen* o CBCT realizado antes de cada fracción, pero presentan como principal inconveniente el elevado coste y en ocasiones la falta de compatibilidad si se quiere implementar en unidades de tratamiento menos modernas, así como la ocupación de tiempo en máquina y la dosis extra de irradiación.

La utilización del balón rectal permite la inmovilización de la próstata durante el tratamiento y la visualización en imágenes portal de la interfase próstata-recto, útil para mejorar los resultados y disminuir las complicaciones (295).

Uno de los métodos de imagen más ampliamente difundido para la visualización de la próstata y la corrección diaria de las variaciones *inter-fracción* son los sistemas de ultrasonidos. La ecografía es una técnica rápida, no invasiva, de uso relativamente sencillo y que se realiza en tiempo real. El sistema que cuenta con más referencias publicadas es el “*B-mode Acquisition and Targeting System*” (BAT), sistema ecográfico de NOMOS Corporation (Pittsburgh, PA) (284, 290, 292, 296-302). Estudios previos han demostrado que los desplazamientos tridimensionales de la próstata detectados mediante el sistema BAT se corresponden con aquellos medidos mediante TC, sugiriendo que la imagen obtenida mediante ecografía es comparable a la imagen TC cuando lo que se pretende es la localización de la próstata (296, 303, 304). Artículos más recientes demuestran que la técnica es clínicamente efectiva y factible en un intervalo entre 5 y 12 minutos (284, 290, 298-300, 302).

Tras dar por finalizado un estudio previo en el que se testó una configuración 3D-CRT multi-campo, en septiembre de 2005 comenzaron a tratarse en el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario de Salamanca (HUS) pacientes con CaP clínicamente localizado a dosis escaladas administradas mediante IMRT guiada con el sistema ecográfico I-BEAM[®], de CMS[®] (St. Louis, MO). De forma prospectiva se llevó a cabo la recogida de datos de los desplazamientos correctivos propuestos por el nuevo sistema de IGRT, así como los resultados de tolerancia, seguridad y eficacia del protocolo asistencial de escalada de dosis con IMRT en estos pacientes.

2 Objetivos

1. Puesta en marcha de un protocolo de escalada de dosis con IMRT en CaP localizado, con la hipótesis inicial de que el incremento de hasta 8 Gy sobre la dosis estándar previa supondrá mejores resultados bioquímicos, sin que ello suponga un incremento en la toxicidad gracias al uso de IGRT diaria con un sistema ecográfico.
2. Validación del procedimiento de localización diaria de la próstata con el sistema de ultrasonidos I-BEAM[®] de CMS[®]: estudio de la movilidad interna del órgano en pacientes con CaP localizado tratados con IMRT a dosis altas.
3. Evaluación de la tolerancia y seguridad del protocolo: análisis de la toxicidad aguda y tardía en los dominios genitourinario (GU), gastrointestinal bajo (GI), anal y cutáneo.
4. Evaluación de la eficacia del protocolo: determinación de las supervivencia libre de fallo bioquímico (SLFB), supervivencia libre de metástasis (SLM), supervivencia global (SG) y supervivencia cáncer-específica (SCE), y comparación con los resultados obtenidos con el protocolo precedente con 3D-CRT y dosis convencionales, así como con los publicados en la literatura.

3 Pacientes y Métodos

3.1 Diseño

El estudio se diseñó como cohorte prospectiva y se puso en marcha en Septiembre de 2005, una vez estuvo disponible en el Servicio de Oncología Radioterápica del HUS la técnica IMRT, con la intención de que tras su evaluación inicial constituyera el tratamiento radioterápico estándar en CaP. El protocolo contempló dos niveles de dosis, tres volúmenes de tratamiento y la indicación o no de terapia de deprivación androgénica (TDA) en función del grupo de riesgo determinado según la clasificación de la NCCN versión 1.2004 (tabla 1) (305).

Tabla 1. Grupos de riesgo en cáncer de próstata localizado (factor único). Tomado de: Prostate cancer. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN. 2004;2(3):224-48. Epub 2004/05/01.

Riesgo Bajo	Riesgo Intermedio	Riesgo Alto
T1-T2a y Gleason Score \leq 6 y PSA < 10 ng/ml	T2b-T2c Gleason Score 7 y/o PSA 10-20 ng/ml	\geq T3a y/o Gleason Score \geq 8 y/o PSA > 20 ng/ml

Los volúmenes, dosis y fraccionamiento empleados para cada grupo de riesgo, así como la indicación o no de TDA se recogen en la tabla 2.

Tabla 2. Protocolo de tratamiento IG-IMRT en cáncer de próstata localizado: volúmenes, dosis y fraccionamiento. Indicación, esquema y duración de la TDA en función del grupo de riesgo. Abreviaturas: PTV: *Planning Target Volume*; VSP: Vesículas seminales proximales; VSD: Vesículas seminales distales.

VSP = Desde raíz de las vesículas seminales hasta 1 cm en todas direcciones.

* Si fórmula de Roach para afectación de vesículas seminales \geq 15%. Si no, opcional.

† Si fórmula de Roach para afectación de linfáticos pélvicos \geq 15%. Si no, opcional.

Target	Riesgo Bajo	Riesgo Intermedio	Riesgo Alto
PTV1	Próstata +/- VSP 74 Gy a 2 Gy/fx	Próstata + VSP 78 Gy a 2 Gy/fx	Próstata + VSP + EEC 78 Gy a 2 Gy/día
PTV2	NO	VSD* 62,4 a 1,6 Gy/fx	VSD + Tejidos periprostáticos 62,4 Gy a 1,6 Gy/fx
PTV3	NO	Linfáticos pélvicos [†] 45 Gy a 1,8 Gy/fx	Linfáticos pélvicos 45 Gy a 1,8 Gy/fx
TDA	NO	2-3 meses neoadyuvante Total: 4-6 meses	2-3 meses neoadyuvante Total: 24 meses

3.2 Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión para el tratamiento fueron los siguientes:

1. Ser mayor de edad.
2. Diagnóstico histológico de adenocarcinoma de próstata mediante biopsia transrectal eco-dirigida (la muestra debía contener material suficiente para determinar el *Gleason Score*).
3. Determinación de PSA inicial y estadificación clínica por tacto rectal, para su clasificación en grupos de riesgo junto con el *Gleason Score* de la biopsia.
4. Estadio N0 clínico-radiológico para pacientes de riesgo intermedio y alto, mediante TC de abdomen y pelvis con contraste.
5. Estadio M0 clínico-radiológico mediante Gammagrafía ósea con Tecnecio-99 para pacientes con PSA > 20 ng/ml y/o *Gleason Score* ≥ 7 .
6. Candidatos a tratamiento con radioterapia radical.
7. Aceptación del consentimiento informado para tratamiento con IMRT.

3.3 Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión para el tratamiento IMRT fueron los siguientes:

1. Enfermedad diseminada en el momento del diagnóstico (N1 y/o M1).
2. Prostatectomía radical previa.
3. Radioterapia o braquiterapia pélvica previas.
4. Patología previa que contraindique el tratamiento con RTE pélvica (enfermedad inflamatoria intestinal activa, fístula rectal, etc).
5. Comorbilidades que disminuyan la expectativa de vida más que el propio CaP.
6. Otra patología tumoral además del CaP: patología maligna no controlada fuera de la pelvis o cualquier otro tumor maligno, controlado o no, que afecte a órganos pélvicos (fundamentalmente cáncer de vejiga y cáncer de recto/sigma).
7. Portadores de prótesis de cadera (uni o bilateral).
8. Índice de masa corporal (IMC) > 30.

3.4 Simulación del tratamiento

En todos los pacientes se realizó un TC-simulación 3D para llevar a cabo la planificación del tratamiento, manteniendo la vejiga confortablemente llena y el recto vacío. El protocolo de

simulación especificaba la indicación al paciente de vaciar la vejiga a su llegada al Servicio, para a continuación ingerir una cantidad de agua suficiente (habitualmente entre 650 y 800 cc) y esperar hasta que se produjera el estímulo miccional, anotándose el volumen de agua ingerido para la reproducción de las mismas condiciones durante la RTE. Para vaciar el recto no se utilizaron enemas, instando a los pacientes a evacuar de forma natural antes de acudir a la cita. Todos los TC-Simulación se llevaron a cabo en el Scanner SOMATON PLUS[®] de Siemens Oncology Systems Inc. (Concord, CA), en decúbito supino, con cortes de 3 mm de espesor y desplazamiento de mesa de 3 mm. Para minimizar la variabilidad en el posicionamiento el TC-Simulación se realizó con un soporte para las rodillas de polietileno ligero KNEEFIX[®] de Med-Tec Inc. (Orange City, IA). No se utilizaron otros dispositivos de inmovilización tipo cuna alfa o colchón de vacío. Tras la realización del TC, se procedió al marcaje con 3 tatuajes (2 laterales y uno ventral) de un origen de coordenadas lo más cercano posible al centro anatómico de la próstata.

3.5 Contorneo de estructuras y diseño de volúmenes de interés

El diseño de las estructuras anatómicas se llevó a cabo sobre las imágenes axiales del TC-simulación en una estación de trabajo dotada con el software FOCAL VISION[®] de CMS. El médico responsable de cada paciente fue el encargado del contorneo de los volúmenes blanco y OARs, siguiendo la nomenclatura recomendada en los informes ICRU-50 e ICRU-62 (242, 243) y que se recoge en la tabla 3. Los OARs se contornearon de acuerdo a los criterios RTOG (306). En los casos en los que se dispuso de resonancia magnética (RMN) pélvica se llevó a cabo la fusión de imágenes para un contorneo más preciso. Los márgenes utilizados para generar los PTV (excepto el PTV3 correspondiente a los linfáticos pélvicos) fueron de 9 mm excepto en la dirección posterior, que fue de 5 mm.

La irradiación de las vesículas seminales distales (VSD) y de los linfáticos pélvicos se consideró indicada cuando el resultado de las respectivas fórmulas de Roach fue $\geq 15\%$ (figuras 1 y 2). En caso de que la probabilidad de afectación ganglionar (N+) fuera $< 15\%$ pero el paciente estuviera incluido en el grupo de riesgo alto, la irradiación electiva de los linfáticos pélvicos fue opcional. Las fórmulas de Roach (3, 12) para predecir la probabilidad de infiltración de vesículas seminales (IVS) y de N+ son las siguientes:

$$\% IVS = PSA + [(Gleason Score - 6) \times 10].$$

$$\% N+ = 2/3 PSA + [(Gleason Score - 6) \times 10].$$

Tabla 3. Delineación y contorno de estructuras anatómicas y volúmenes de interés. Nomenclatura. Modificado de: ICRU 50 - Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy. Bethesda, Md, USA: International Commission on Radiation Units and Measurements, 1993, y ICRU 62 - Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50). Bethesda, Md, USA: International Commission on Radiation Units and Measurements, 1999.

Tratamiento exclusivo sobre la próstata

GTV1 Próstata.

CTV1 GTV1 +/- 1 cm. de Vesículas Seminales Proximales (VSP).

PTV1 CTV1 + auto-margen de 9 mm. excepto en posterior, que será de 5 mm.

Tratamiento sobre próstata y vesículas seminales

GTV1 Próstata.

GTV2 Vesículas seminales distales (VSD).

CTV1 GTV1 +/- 1 cm. de VSP.

CTV2 GTV2.

PTV1 CTV1 + auto-margen de 9 mm. excepto en posterior, que será de 5 mm.

PTV2 CTV1 + CTV2 + auto-margen de 9 mm. excepto en posterior, que será de 5 mm.

Tratamiento sobre próstata, vesículas seminales y linfáticos pélvicos

GTV1 Próstata.

GTV2 VSD.

GTV3 Linfáticos pélvicos (Iliacos comunes desde la bifurcación aórtica, iliacos internos y externos, obturadores y pre-sacos hasta nivel S3)

CTV1 GTV1 +/- 1 cm. de VSP.

CTV2 GTV2.

CTV3 GTV3.

PTV1 CTV1 + auto-margen de 9 mm. excepto en posterior, que será de 5 mm.

PTV2 CTV1 + CTV2 + auto-margen de 9 mm. excepto en posterior, que será de 5 mm.

PTV3 PTV2 + CTV3 con auto-margen de 10 mm. en todas las direcciones.

Órganos de Riesgo (OARs)

Vejiga Pared externa incluyendo el contenido, desde base a cúpula.

Recto Pared externa, incluyendo el contenido, desde la flexura recto-sigma hasta esfinter anal (aproximadamente 15 cm).

Bulbo del pene Porción proximal del cuerpo esponjoso (1-2 cm).

Fémures Cabeza y cuello hasta el nivel de las tuberosidades isquiáticas.

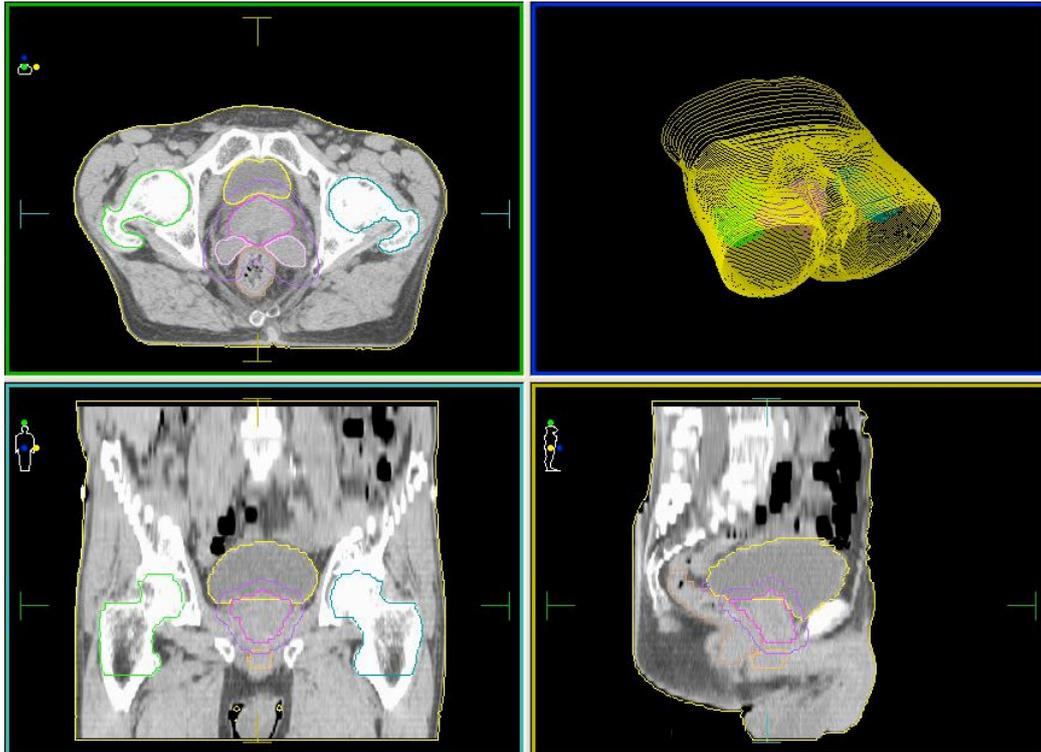


Figura 1: Ejemplo de contorneo para IMRT exclusiva sobre próstata y vesículas seminales completas. Software: FOCAL VISION[®], CMS. Amarillo: Vejiga; Marrón: Recto; Magenta: Próstata y VSP; Rosa: VSD; Violeta: PTV2; Verde: Fémur derecho; Cian: Fémur izquierdo.

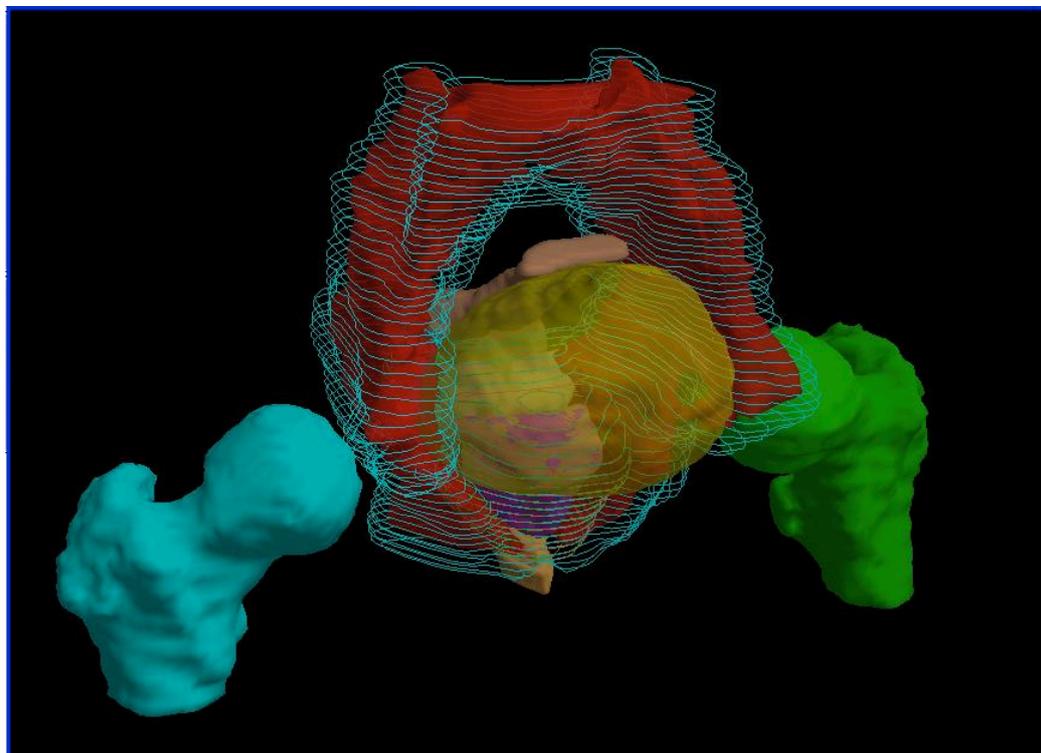


Figura 2: Ejemplo de contorneo para 3D-CRT sobre linfáticos pélvicos e IMRT sobre próstata y vesículas seminales completas. Software: FOCAL VISION[®], CMS. Rojo: CTV3. Amarillo: Vejiga; Marrón: Recto; Magenta: Próstata y VSP; Rosa: VSD; Violeta: PTV2; Verde: Fémur derecho; Cian: Fémur izquierdo.

3.6 Planificación del tratamiento

La dosis de prescripción a la próstata fue, en todos los grupos de riesgo, de 78 Gy. En los pacientes de riesgo bajo el protocolo permitía de forma opcional una escalada de dosis menor, hasta 74 Gy. En los casos en los que estuvo indicada la irradiación de las VSD, esta se realizó con técnica de *boost* simultaneo integrado (SIB), a una dosis de 62,4 Gy a 1,6 Gy/fracción en 39 fracciones. Cuando se indicó la irradiación electiva de los linfáticos pélvicos, ésta se realizó en un plan previo e independiente con 3D-CRT, a una dosis de 45 Gy a 1,8 Gy/fracción en 25 fracciones.

El plan IMRT se llevó a cabo en una estación de trabajo dotada con el software XiO[®] de CMS, utilizando el módulo de planificación inversa que realiza el cálculo de las fluencias óptimas mediante un algoritmo del gradiente conjugado. Para la planificación se eligió una “*class solution*” de 7 campos con ángulos de *gantry* preestablecidos a 0°, 52°, 95°, 155°, 205°, 265° y 308°, con una energía de fotones de 18 MV, utilizando para ello una máquina modelada especialmente para IMRT. Los ángulos de *gantry* elegidos procedían de la configuración utilizada en el estudio previo con 3D-CRT. La segmentación (es decir, la conversión de la fluencia calculada con planificación inversa a una secuencia discreta de segmentos y campos de tratamiento) fue realizada por el propio planificador, no permitiéndose segmentos menores de 2 cm². El cálculo final se realizó utilizando el algoritmo de convolución – superposición, con una rejilla de cálculo de 2 mm en todas las direcciones. La propuesta del físico responsable con el plan IMRT se acompañó de una *check-list* con el cumplimiento de las coberturas y restricciones del protocolo. Para compensar los defectos o excesos de dosis debidos al redondeo se utilizaron los siguientes criterios:

- Menor o igual que $\pm 0,5$ Gy: No se aplicó ninguna compensación.
- Mayor que $\pm 0,5$ Gy y menor o igual a ± 1 Gy: Se compensó ajustando las unidades de monitor en las últimas sesiones.
- Mayor que ± 1 Gy: Se añadió o restó una sesión, según procedió en cada caso.

La dosis de prescripción a la próstata fue, en todos los casos, de 78 Gy. En los casos en los que estuvo indicada la irradiación de las VSD, esta se realizó con técnica de *boost* simultaneo integrado (SIB), a una dosis de 62,4 Gy a 1,6 Gy/fracción en 39 fracciones (figura 3). Cuando se indicó la irradiación electiva de los linfáticos pélvicos, ésta se realizó en un plan previo e independiente con 3D-CRT, a una dosis de 45 Gy a 1,8 Gy/fracción en 25 fracciones (figura 4).

Los planes de tratamiento individuales fueron evaluados y aprobados por el médico responsable en una estación de trabajo dotada con el software PLAN REVIEW[®] de CMS, junto con los datos contenidos en la *check-list*. Las dosis de prescripción en función del grupo de riesgo, las coberturas exigidas y los límites de dosis para los OARs se recogen en la tabla 4.

Tabla 4. Dosis de prescripción, coberturas de dosis, parámetros de HDV y límites de dosis para la comparación y aprobación de planes IMRT para cáncer de próstata en función de los grupos de riesgo. Abreviaturas: IVS: Invasión de vesículas seminales; N+: Afectación linfática; PTV: *Planning target volume*; CTV: *Clinical target volume*; GTV: *Gross tumour volume*; Vx: Volumen relativo (%) que recibe X dosis (en Gy).

* 62,4 Gy a 1,6 Gy/fracción equivale a una dosis total normalizada a 2 Gy/fracción (NTD2) de 55,3 Gy, para una relación α/β de 1,5.

	Riesgo Bajo	Riesgo Intermedio y/o Riesgo IVS $\geq 15\%$	Riesgo Alto y/o Riesgo N+ $\geq 15\%$
PTV1 – Dosis de Prescripción: 78 Gy a 2,0 Gy/fracción			
Dosis mínima	95% > 78 Gy	95% > 78 Gy	95% > 78 Gy
Dosis máxima	83,5 (+7%) $\leq 2\%$	83,5 (+7%) $\leq 2\%$	83,5 (+7%) $\leq 2\%$
Punto caliente	85,8 (+10%) dentro del PTV1	85,8 (+10%) dentro del PTV2	85,8 (+10%) dentro del PTV2
CTV1 (Próstata + VSP)			
Dosis mínima	100% > 78 Gy	100% > 76 Gy	100% > 76 Gy
PTV2 – Dosis de Prescripción: 62,4 Gy a 1,6 Gy/fracción* (SIB)			
Dosis mínima	--	95% > 62,4 Gy	95% > 62,4 Gy
CTV2 (CTV1 + VSD)			
Dosis mínima	--	100% > 62,4 Gy	100% > 62,4 Gy
PTV3 – Dosis de Prescripción: 45 Gy a 1,8 Gy/fracción (3D-CRT)			
Dosis mínima	--	--	95% > 45 Gy
CTV3 (CTV2 + Linfáticos Pélvicos)			
Dosis mínima	--	--	100% > 45%
Recto			
V78 Gy	$\leq 5\%$	$\leq 5\%$	$\leq 5\%$
V65 Gy	$\leq 17\%$	$\leq 17\%$	$\leq 17\%$
V40 Gy	$\leq 35\%$	$\leq 35\%$	$\leq 35\%$
D20 cc	≤ 70 Gy	≤ 70 Gy	≤ 70 Gy
Vejiga			
V80 Gy	$\leq 15\%$	$\leq 15\%$	$\leq 15\%$
V65 Gy	$\leq 25\%$	$\leq 25\%$	$\leq 25\%$
V40 Gy	$\leq 50\%$	$\leq 50\%$	$\leq 50\%$
Fémures			
Dosis media	< 35 Gy	< 35 Gy	< 35 Gy
V52 Gy	$\leq 10\%$	$\leq 10\%$	$\leq 10\%$
Bulbo del pene			
Dosis media	< 52 Gy	< 52 Gy	< 52 Gy

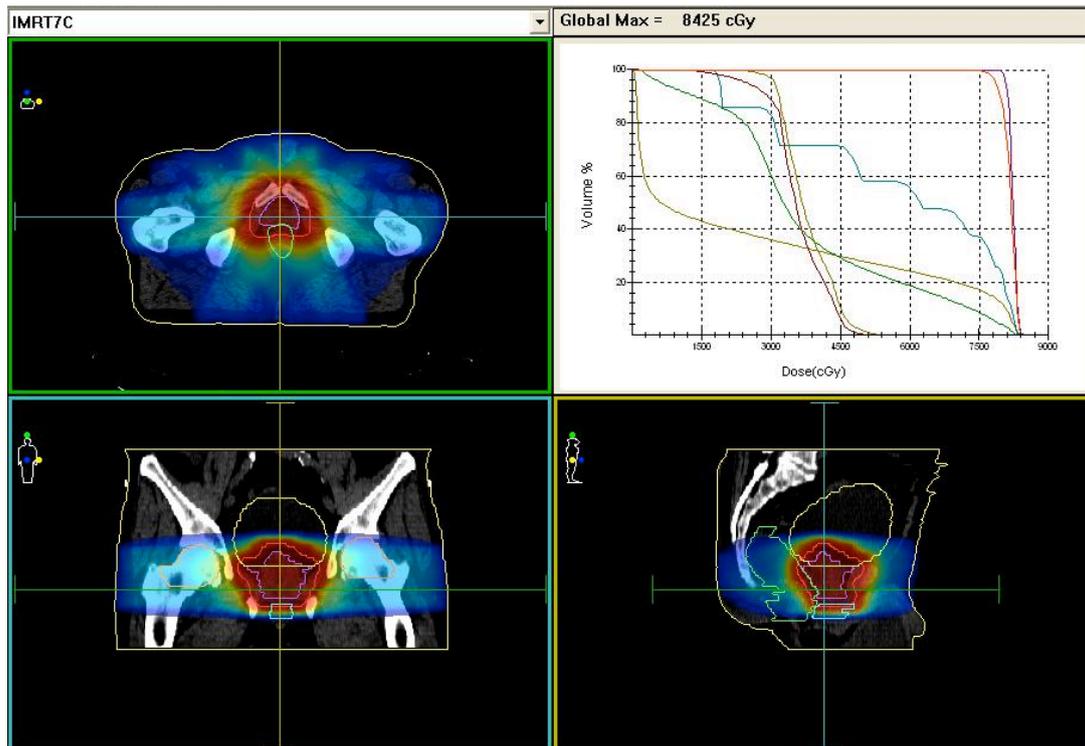


Figura 3: Ejemplo de planificación e HDV para IMRT exclusiva sobre próstata y vesículas seminales proximales (VSP). Software: PLAN REVIEW[®], CMS. Amarillo: Vejiga; Verde: Recto; Violeta: Próstata y VSP; Rojo: PTV1; Naranja: Fémur derecho; Marrón: Fémur izquierdo; Cian: Bulbo del pene.

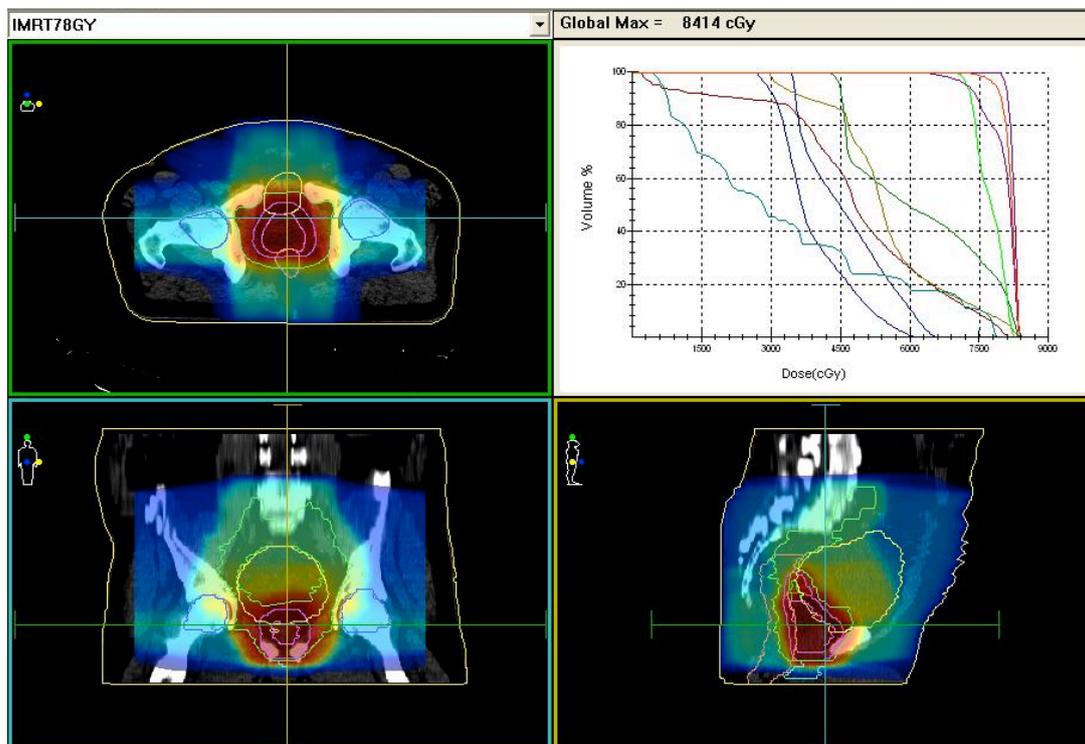


Figura 4: Ejemplo de planificación e HDV para 3D-CRT sobre linfáticos pélvicos e IMRT sobre próstata y vesículas seminales completas. Software: PLAN REVIEW[®], CMS. Verde: CTV3. Amarillo: Vejiga; Marrón: Recto; Magenta: Próstata y VSP; Rosa: VSD; Violeta: PTV2; Azul: Fémures derecho e izquierdo; Cian: Bulbo del pene.

3.7 Administración del tratamiento IMRT

La administración de los tratamientos se realizó en un acelerador lineal PRIMUS[®] de Siemens Oncology Systems Inc. (Concord, CA), con un colimador multiláminas (MLC) de 64 láminas de 1 cm de grosor, fotones de 18 MV y técnica de IMRT estática con segmentos tipo “*Step and Shoot*”. El fraccionamiento utilizado fue de 2 Gy/fracción.

3.8 Técnica de posicionamiento y localización con el sistema I-BEAM[®]

El sistema ecográfico I-BEAM[®] consta de un transductor de ultrasonidos acoplado a una telecámara, una rejilla localizadora y un ordenador personal con una tarjeta interna de adquisición de imágenes, a la que está conectada el transductor (figura 5). La rejilla de localización tiene un patrón geométrico impreso que recuerda a un tablero de ajedrez, y se sitúa en una bandeja porta-accesorios acoplable al *gantry* del acelerador. Con el paciente en posición de tratamiento y colocado en el isocentro planificado, se obtuvieron 2 imágenes ortogonales mediante el sistema de visión portal BEAM VIEW[®] de Siemens Oncology Systems Inc. (Concord, CA), para realizar los ajustes precisos referidos al marco óseo. De este modo se evitaba atribuir al movimiento interno del órgano errores en el posicionamiento. A continuación un mismo oncólogo radioterápico llevó a cabo la ecografía de localización, realizando un barrido en sentido craneo-caudal, haciendo hincapié en la visualización de las interfases entre vejiga y próstata y entre próstata y recto. Cuando la telecámara encuadra el patrón impreso en la rejilla, el software de registro de imagen lo convierte en una matriz de puntos que permite los cálculos geométricos. En tiempo real la aplicación lleva a cabo una reconstrucción 3D que permite combinar las imágenes de ultrasonidos con las del TC-simulación en los planos axial, sagital y coronal. De este modo es posible localizar la próstata, solapar su posición actual con el contorno delimitado en el TC y calcular los desplazamientos de mesa necesarios para corregir la posición del órgano (figura 6). Conviene aclarar que los desplazamientos que indica el sistema I-BEAM[®] son los movimientos de corrección que deben realizarse en la mesa del acelerador lineal para posicionar al paciente en función de la posición actual de la próstata, y por tanto son los contrarios al movimiento interno del órgano inter-fracción. Cuando algún desplazamiento de mesa fue mayor de 9 mm en algún sentido, tras el tratamiento se realizó un TC de comprobación, comparando el isocentro planificado por TC y el isocentro corregido con I-BEAM[®]. Independientemente de que algún desplazamiento de mesa fuera mayor de 9 mm, en cada paciente se realizó al menos tres TC de comprobación durante todo el curso de tratamiento.

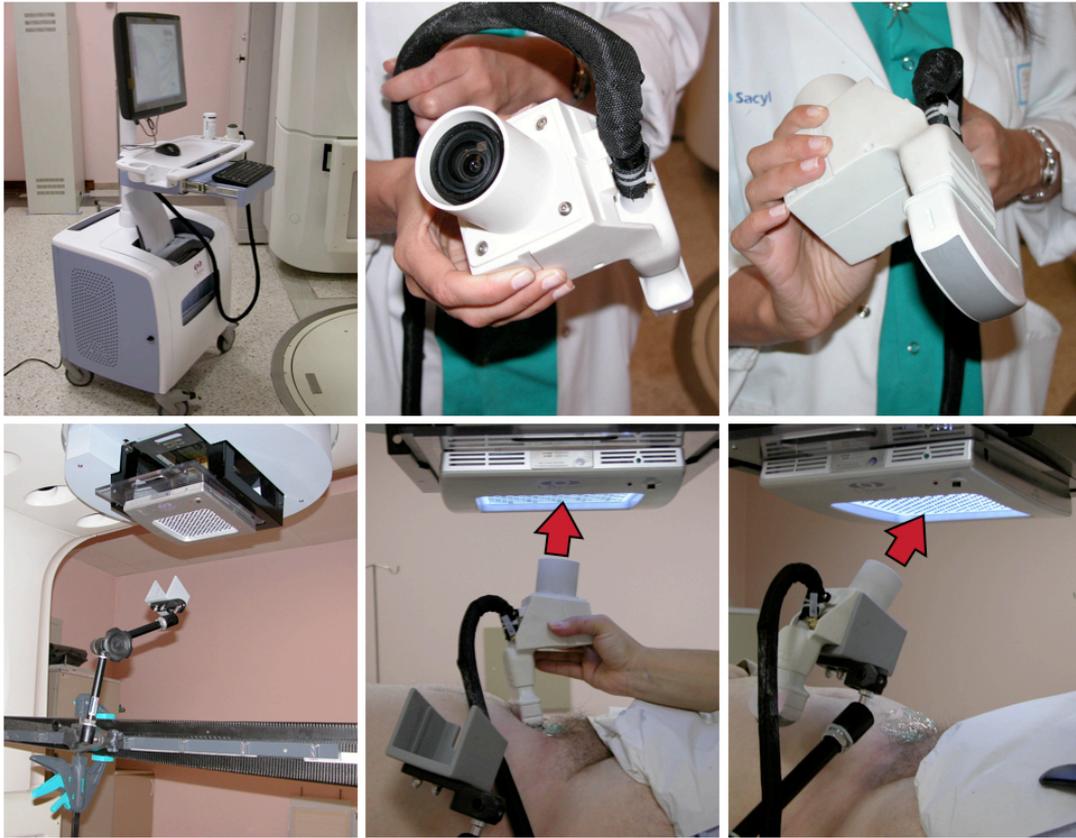


Figura 5: Sistema ecográfico de guía por imagen I-BEAM[®] de CMS[®] (St. Louis, MO).

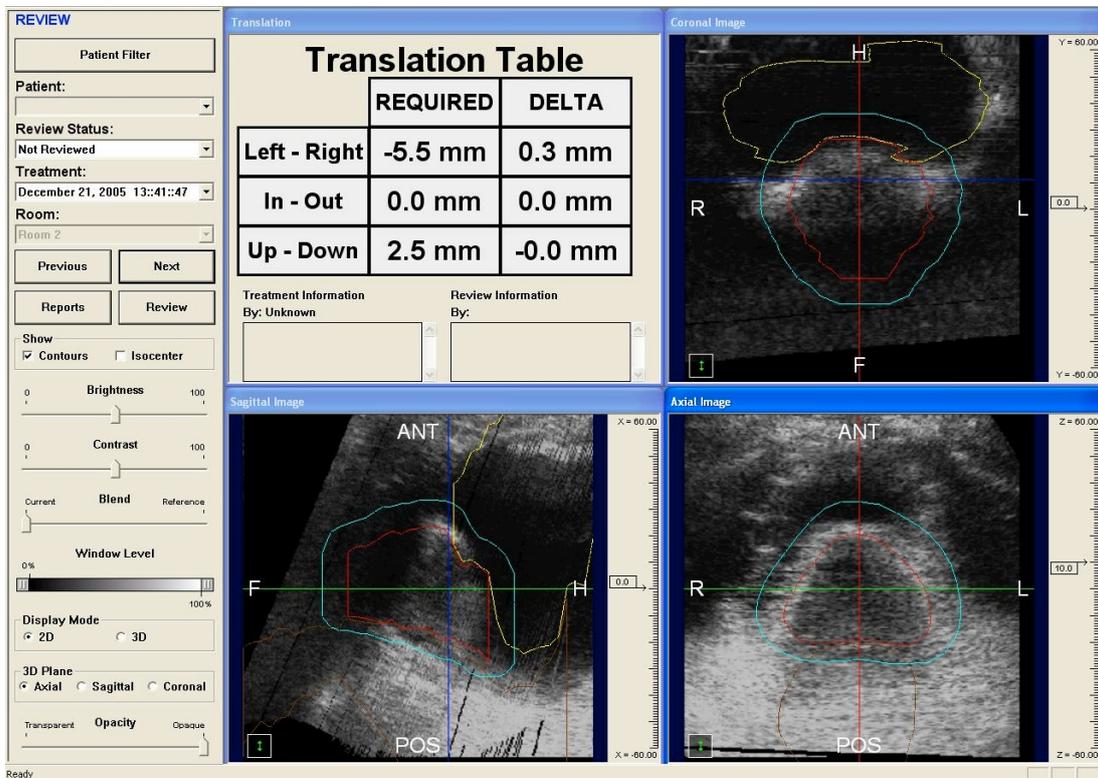


Figura 6: Software del sistema I-BEAM[®]. De arriba abajo y de izquierda a derecha: Tabla con los desplazamientos requeridos y realizados e imágenes coronal, sagital y axial con los contornos importados del TC-simulación 3D.

3.9 *Análisis de los desplazamientos de mesa*

El software del sistema ecográfico I-BEAM® permite el análisis retrospectivo de los desplazamientos diarios individuales de cada paciente, mediante la impresión de un informe que incluye la media y la desviación estándar (DE) de los desplazamientos en cada dirección. Además dichos desplazamientos individuales fueron analizados en su conjunto, determinándose la media y la DE global de todas las correcciones del posicionamiento realizadas. Finalmente se llevó a cabo un estudio de correlación entre las 3 direcciones principales para determinar si existía una relación significativa entre la desviación en una determinada dirección y otra.

3.10 *Tratamiento médico concomitante*

Se permitió el tratamiento con cualquier tipo de TDA (análogo LH-RH, antiandrógeno o ambos), a discreción de su médico responsable (habitualmente el urólogo remitente).

3.11 *Seguimiento y revisiones en consulta*

Las revisiones clínicas en consulta fueron llevadas a cabo por todos los médicos especialistas del Servicio de Oncología Radioterápica del HUS.

1. Periodicidad:

- Una vez por semana durante el transcurso del tratamiento.
- Revisión a los 30 días del fin de tratamiento, y a los 90 y 180 días del inicio del mismo para valoración de toxicidad aguda.
- A partir de los 6 meses el seguimiento fue el habitual en consulta para pacientes con CaP localizado: semestralmente hasta los 5 años y a continuación anualmente.

2. Consulta Médica:

- Anamnesis dirigida hacia las posibles toxicidades en los dominios genitourinario (GU), gastrointestinal baja (GI), anal y cutáneo.
- Exploración física, incluyendo palpación abdominal, auscultación abdominal, revisión cutánea y perineal.
- Recogida de datos de toxicidad: Con objeto de determinar el impacto de la escalada de dosis y del aumento de precisión que supone el uso del sistema ecográfico I-

BEAM® en la administración de cada fracción de IMRT, se hicieron constar los eventos adversos observados durante el transcurso del tratamiento y en los 6 meses siguientes, de acuerdo con la escala de toxicidad aguda de la *Radiation Therapy Oncology Group / European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (RTOG/EORTC) (195) para efectos GU, GI bajos y cutáneos (tabla 5). Para la evaluación de los eventos adversos aparecidos con posterioridad a los 6 meses, se utilizó la escala de toxicidad tardía de la RTOG/EORTC para efectos sobre intestino delgado/grueso y vejiga (tabla 6). Las tasas de toxicidad recogidas fueron posteriormente analizadas por subgrupos en función del tipo de PTV irradiado, la dosis total administrada, el número de ecografías de guía por imagen realizadas, el volumen vesical irradiado a dosis \geq de 65 Gy y el volumen rectal irradiado a dosis \geq de 70 Gy.

3. Pruebas complementarias:

- PSA: A los 3 y 6 meses de la finalización del tratamiento. A partir de entonces se solicitó una determinación de PSA previa a cada consulta de seguimiento.
- Gammagrafía ósea: Sólo si clínica y/o elevación del PSA.
- TC/RM: Sólo si clínica y/o elevación del PSA.

3.12 Análisis estadístico

Se consideró toxicidad aguda a aquella de aparición durante la administración de la RTE y hasta 6 meses después de la fecha de finalización de la misma, y tardía o crónica a aquella de aparición a partir de los 6 meses posteriores a la finalización de la RTE. Para el diagnóstico de fallo bioquímico se utilizó la definición de Phoenix (nadir de PSA + 2), considerándose como fecha de fallo bioquímico la misma que la determinación del PSA que cumplía el criterio diagnóstico. El cálculo de la SLFB, SLM, SG y SCE se llevó a cabo desde la fecha de inicio de la RTE hasta la fecha de recaída, muerte o última evaluación clínica. Para el análisis de la asociación entre las diferentes variables se utilizaron las pruebas Chi^2 para variables categóricas y *U de Mann-Whitney* para variables continuas. Para la comparación de medias de variables normales se utilizó la prueba *t de student*. Para determinar la existencia de correlaciones directas entre variables categóricas se utilizó el *coeficiente de correlación de Pearson*. Para todas las pruebas se consideró significativo un valor de $p < 0,05$ (bilateral). El análisis estadístico de todos los datos realizó con el paquete de software estadístico SPSS versión 19.0 (IBM, New York, NY).

Tabla 5. Escala EORTC/RTOG de toxicidad gastrointestinal baja, genitourinaria, anal y cutánea. Los criterios son relevantes desde el día 1 del inicio de la radioterapia hasta el día 90. A partir de entonces deben utilizarse los criterios EORTC/RTOG de efectos tardíos. Modificado de: Koper PC et al, 1999. Acute morbidity reduction using 3D-CRT for prostate carcinoma: a randomized study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999;43(4):727-34. Accesible en: <http://www.rtog.org/researchassociates/adverseeventreporting/acuteradiationmorbidityscoringcriteria.aspx>

Grado	Gastrointestinal, bajo incluyendo Recto	Genitourinario	Anal	Cutánea
0	<ul style="list-style-type: none"> • Sin Cambios 	<ul style="list-style-type: none"> • Sin Cambios 	<ul style="list-style-type: none"> • Sin Cambios 	<ul style="list-style-type: none"> • Sin Cambios
1	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento en la frecuencia o cambio en la calidad del ritmo intestinal, que no requieren medicación. • Discomfort rectal que no requiere analgesia 	<ul style="list-style-type: none"> • Polaquiuria o nicturia dos veces superior al hábito miccional pretratamiento. • Disuria y/o urgencia que no requiere medicación 	<ul style="list-style-type: none"> • Discomfort o dolor que no requiere analgesia 	<ul style="list-style-type: none"> • Eritema folicular débil. • Depilación. Descamación seca. • Disminución de la sudoración.
2	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrea que requiere el empleo de drogas parasimpaticolíticas. • Emisión de moco que no necesita el empleo de pañal. • Dolor rectal o abdominal que requiere analgesia. 	<ul style="list-style-type: none"> • Polaquiuria o nicturia <1 vez/hora. • Disuria, urgencia o espasmo vesical que requiere anestésicos locales. 	<ul style="list-style-type: none"> • Discomfort o dolor que requiere analgesia 	<ul style="list-style-type: none"> • Eritema tenso y brillante. • Descamación parcheada y húmeda. • Edema moderado.
3	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrea que requiere reposición hidroelectrolítica parenteral. • Emisión severa de moco o sangre que requiere el uso de pañales. • Asas intestinales abdominales distendidas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Polaquiuria con urgencia y nicturia 1 vez/hora. • Disuria, dolor pélvico o espasmo vesical que requiere el empleo de mórficos de forma regular y frecuente. • Hematuria macroscópica con o sin expulsión de coágulos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Discomfort o dolor que requiere opiáceos 	<ul style="list-style-type: none"> • Descamación húmeda confluyente, excluyendo la de los pliegues cutáneos. • Edema con fóvea.
4	<ul style="list-style-type: none"> • Obstrucción aguda o subaguda, fistula o perforación. • Sangrado gastrointestinal que requiere transfusión. • Dolor abdominal o tenesmo que requiere descompresión o derivación intestinal. 	<ul style="list-style-type: none"> • Hematuria que requiere transfusión. • Obstrucción vesical aguda no secundaria a la expulsión de coágulos • Ulceración o necrosis. 		<ul style="list-style-type: none"> • Ulceración. • Necrosis. • Hemorragia.
5	<ul style="list-style-type: none"> • Muerte 	<ul style="list-style-type: none"> • Muerte 		

Tabla 6. Escala EORTC/RTOG de efectos tardíos.

Accesible en:

<http://www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting/RTOGEORTCLateRadiationMorbidityScoringSchema.aspx>

Grado	Intestino delgado / grueso	Vejiga
0	<ul style="list-style-type: none">• Sin Cambios	<ul style="list-style-type: none">• Sin Cambios
1	<ul style="list-style-type: none">• Diarrea leve.• Cólico abdominal leve.• Ritmo intestinal = 5 deposiciones/día.• Secreción rectal o sangrado leve.	<ul style="list-style-type: none">• Atrofia epitelial leve.• Telangiectasia menor (hematuria microscópica).
2	<ul style="list-style-type: none">• Diarrea moderada y cólicos.• Ritmo intestinal > 5 deposiciones/día.• Moco rectal excesivo o sangrado intermitente.	<ul style="list-style-type: none">• Polaquiuria moderada• Telangiectasia generalizada• Hematuria macroscópica intermitente.
3	<ul style="list-style-type: none">• Obstrucción o sangrado que requiera cirugía.	<ul style="list-style-type: none">• Polaquiuria grave y disuria.• Telangiectasia generalizada severa (a menudo con petequias).• Hematuria frecuente.• Reducción de la capacidad de la vejiga (<150 cc).
4	<ul style="list-style-type: none">• Necrosis / Perforación.• Fístula.	<ul style="list-style-type: none">• Necrosis / vejiga contraída (capacidad <100 cc)• Cistitis hemorrágica severa.
5	<ul style="list-style-type: none">• Muerte	<ul style="list-style-type: none">• Muerte

4 Resultados

Entre Agosto de 2005 y Abril de 2009 109 pacientes consecutivos con diagnóstico de CaP clínicamente localizado fueron tratados con IMRT guiada con el sistema I-BEAM[®] en el Servicio de Oncología Radioterápica del HUS, de los cuales se dispuso de datos en 107 de ellos. Todos los pacientes recibieron tratamiento sobre la próstata con o sin la inclusión de las vesículas seminales y los linfáticos pélvicos en función de su indicación en el protocolo. Los primeros 4 pacientes, tratados durante el periodo de aprendizaje de la técnica, recibieron los primeros 50 Gy del tratamiento con 3D-CRT sobre la próstata, para a continuación recibir 20-24 Gy con IMRT guiada con I-BEAM[®]. En el resto de pacientes (N = 103), la IMRT se administró como tratamiento exclusivo (N = 54) o como *boost* tras tratamiento sobre la pelvis con 3D-CRT (N = 49). Se administraron un total de 2.916 fracciones de IMRT y se llevaron a cabo 2.531 alineamientos guiados con I-BEAM[®].

La mediana de seguimiento para la cohorte completa fue de 6,5 años.

Un análisis preliminar de los desplazamientos, movimientos internos del órgano y toxicidad aguda fue presentado como comunicación oral con el título “*US-based systems for daily prostate alignment in IMRT (I-BEAM system)*” en el Simposio internacional “*IMRT and beyond*” celebrado del 13 al 14 de Abril en el Anadolu Medical Center en Estambul (Turquía).

4.1 *Caracterización clínica de la muestra*

En la tabla 7 se resumen las características clínicas y patológicas de los 107 pacientes evaluables. La mediana de edad al inicio de la RTE fue de 65 años (rango completo, 48-77).

El estadio T clínico fue determinado por tacto rectal realizado al diagnóstico por el urólogo remitente y recogido en la historia clínica de cada paciente. En 42 pacientes (39,3%) el estadio T clínico fue clasificado como cT1c o menor, en 55 (51,4%) como cT2 y en 10 (9,3%) como cT3. No hubo ningún paciente cT3b ni cT4. Dentro de la clasificación cT2, 13 pacientes (12,1%) pertenecían al subgrupo cT2a, 20 (18,7%) al cT2b y 14 (13,1%) al cT2c. En 8 pacientes (7,5%) el estadio T solo pudo ser clasificado como cT2 (NOS) y en 6 pacientes (5,6%) el estadio T solo pudo ser clasificado como cT3 (NOS), sin poderse clasificar dentro de ningún subgrupo.

La mediana de PSA al diagnóstico fue de 14 ng/ml (rango completo: 3-151). El PSA fue < 10 ng/ml en 22 pacientes (20,6%), entre 10 y 20 ng/ml en 50 pacientes (46,7%) y > 20 ng/ml en 35 pacientes (32,7%).

Todos los pacientes obtuvieron la confirmación histológica de adenocarcinoma mediante biopsia por sextantes con aguja fina guiada por ecografía, excepto en 2 pacientes (1,9%) cuyo diagnóstico fue incidental en material de resección trans-uretral (RTU). En 59 pacientes (55,7%) el *Gleason Score* en la biopsia diagnóstica fue ≤ 6 , en 33 (31,1%) fue de 7 y en 14 (13,2%) fue ≥ 8 . En un paciente (0,9%) no pudo determinarse el *Gleason Score* debido a la baja carga tumoral que afectó a 1 único cilindro de la biopsia.

Tabla 7. Características clínicas y patológicas de los 107 pacientes evaluables. Abreviaturas: PSA: Antígeno prostático específico; DE: Desviación Estándar; %IVS: Probabilidad de infiltración de las vesículas seminales; %N+: Probabilidad de afectación ganglionar.

* En un paciente no pudo determinarse el *Gleason Score*. †Según resultado de las Fórmulas de Roach: %IVS = $PSA + [(Gleason - 6) \times 10]$; %N+ = $2/3 PSA + [(Gleason - 6) \times 10]$

Variable	Cohorte completa (N = 107)	
Edad (años)	Mediana	65
	Rango completo	[48 – 77]
Seguimiento (años)	Mediana	6,5
Estadio cT	\leq cT2a	55 (51,4%)
	cT1b	2 (1,9%)
	cT1c	40 (37,4%)
	cT2a	13 (12,1%)
	cT2b-cT2c	42 (39,3%)
	cT2NOS	8 (7,5%)
	cT2b	20 (18,7%)
	cT2c	14 (13,1%)
	\geq cT3a	10 (9,3%)
	cT3NOS	6 (5,6%)
	cT3a	4 (3,7%)
Nivel de PSA (ng/ml)	Mediana	14
	Rango completo	[3 – 151]
	<10 ng/ml	22 (20,6%)
	10-20 ng/ml	50 (46,7%)
	> 20 ng/ml	35 (32,7%)
<i>Gleason Score</i> *	≤ 6	59 (55,7%)
	7	33 (31,1%)
	≥ 8	14 (13,2%)
Grupo de Riesgo	Bajo	9 (8,4%)
	Intermedio	48 (44,9%)
	Alto	50 (46,7%)

% IVS [†]	Media (DE)	24,8 (23,2)
	Mediana de riesgo (%)	21%
	≥ 15%	65 (61,3%)
% N+ [†]	Media (DE)	18,5 (18,3)
	Mediana de riesgo (%)	16%
	≥ 15%	57 (53,8%)

La distribución en grupos de riesgo según la clasificación NCCN versión 1.2004 (305) fue la siguiente: 9 (8,4%) Bajo Riesgo, 48 (44,9%) Riesgo Intermedio y 50 (46,7%) Alto Riesgo. Todos los pacientes cT2N0S presentaron características de PSA y/o *Gleason Score* que permitieron su clasificación en grupos de riesgo sin problemas. De forma distinta a la clasificación clásica de D'Amico (6), los pacientes con estadio clínico T2c fueron clasificados dentro del grupo de riesgo intermedio.

El cálculo de la probabilidad de invasión de las vesículas seminales (IVS) y de la probabilidad de afectación ganglionar pélvica (N+) según las fórmulas de Roach, se llevó a cabo para todos los pacientes independientemente de su *Gleason Score* o nivel de PSA, existiendo la posibilidad de resultados negativos o superiores 100. Para el cálculo de las medidas de tendencia central y dispersión de ambas estimaciones, se asignó valor cero a los resultados negativos de las fórmulas y un valor máximo de 100 a aquellos valores que superaban el centenar. Así, la mediana de riesgo de IVS y N+ fue del 21% y 16%, respectivamente. La estimación del riesgo para IVS y N+ fue $\geq 15\%$ en 65 (61,3%) y 57 (53,8%) pacientes, respectivamente.

4.2 Características de los tratamientos

En la tabla 8 se resumen las características del tratamiento recibido en los 107 pacientes evaluables. Los PTVs irradiados fueron concordantes con los grupos de riesgo. Como se mencionó anteriormente, 4 pacientes (3,7%) tratados durante el periodo de aprendizaje de la técnica recibieron sólo las últimas 10-12 fracciones de su tratamiento con IMRT guiada con I-BEAM[®] (20-24 Gy). En 54 pacientes (50,5%) la IMRT se administró como tratamiento exclusivo y en 49 (45,8%) como *boost* tras irradiación electiva de los linfáticos pélvicos con 3D-CRT. De las 2.916 fracciones de IMRT administradas en total, 2.531 (86,8%) fueron guiadas con I-BEAM[®]. La mediana de fracciones de IMRT recibidas fue de 20 (rango: 10-40) y la mediana de ecografías por paciente fue de 19 (rango: 5-41). La mediana de dosis de irradiación en la cohorte completa fue de 78 Gy. Las dosis totales alcanzadas fueron 70-74 Gy en 12 pacientes (11,2%), 76 Gy en 8 pacientes (7,5%) y 78-80 Gy en 87 pacientes (81,3%). En

2 pacientes (1,9%) debió suspenderse el tratamiento con IMRT, ambos por toxicidad aguda GU (urgencia miccional) que impedía su posicionamiento correcto: el primer caso recibió sólo los primeros 14 Gy con IMRT guiada con I-BEAM® y el resto del tratamiento con 3D-CRT hasta una dosis de 78 Gy, mientras que el segundo caso fue suspendido tras 40 Gy, recibiendo el resto del tratamiento con 3D-CRT hasta 74 Gy. Finalmente, un paciente (0,9%) planificado a una dosis de 78 Gy fue suspendido al alcanzarse los 72 Gy por movimientos inter-fracción no controlables.

Tabla 8. Características del tratamiento recibido en los 107 pacientes evaluables. Abreviaturas: VSP: Vesículas seminales proximales; VSD: Vesículas seminales distales. DE: Desviación Estándar. TDA: Terapia de Deprivación Androgénica.

Variable	Cohorte completa (N = 107)	
PTV	Próstata + VSP	9 (8,4%)
	Próstata + VSP + VSD	49 (50,5%)
	Pelvis	49 (45,8%)
Dosis (Gy)	Mediana	78
	Rango completo	[70 – 80]
	70-74	12 (11,2%)
	76	8 (7,5%)
	78-80	87 (81,3%)
Tipo IMRT	<i>Boost</i> tras 3D-CRT (Próstata)	4 (3,7%)
	<i>Boost</i> tras 3D-CRT (Pelvis)	49 (45,8%)
	Exclusiva	54 (50,5%)
Fracciones IMRT	Mediana	20
	Rango completo	[10 – 40]
Nº de ecografías	Mediana	19
	Rango completo	[5 – 41]
Tiempo total (días)	Mediana	64
	Rango completo	[53 – 91]
TDA	Si	96 (89,7%)
	Tiempo total (mediana, meses)	18
	Tiempo total (rango completo, meses)	[3 – 59]
TDA Neoadyuvante	Si	96 (100%)
	Tiempo Neo (mediana, meses)	3
	Tiempo Neo (rango completo, meses)	[1 – 17]

En la tabla 9 se detallan las características de la hormonoterapia en la cohorte completa. La mayoría de los pacientes (96, 89,7%) recibieron algún tipo de TDA, todos ellos de forma neoadyuvante, concurrente y adyuvante a la RTE. La mediana de tiempo de neoadyuvancia fue de 3 meses, con un rango completo de 1 a 17 meses. Respecto a la clase de fármacos utilizados para la TDA, la mayor parte de los pacientes (85, 88,5%) fueron tratados con bloqueo androgénico máximo (BAM) con un antiandrógeno (AA) y un análogo LHRH (aLHRH), mientras que solo 5 (5,2%) y 3 (3,1%) fueron tratados sólo con AA o sólo con aLHRH, respectivamente. En 1 paciente no pudo determinarse el aLHRH utilizado para la TDA. Los principios activos de los AA y aLHRH utilizados se recogen en la tabla mencionada.

Tabla 9. Terapia de Deprivación androgénica. Abreviaturas: AA: Antiandrógeno; aLHRH: Análogo de la LHRH; ND: No disponible.

Característica de la TDA		Cohorte (N = 96)
Sólo AA		5 (5,2%)
Sólo aLHRH		3 (3,1%)
AA + aLHRH		88 (91,7%)
AA utilizado	Ciproterona	2 (2,1%)
	Flutamida	6 (6,3%)
	Bicalutamida	85 (88,5%)
aLHRH utilizado	Leuprorelina	49 (51,0%)
	Triptorelina	14 (14,6%)
	Goserelina	21 (21,9%)
	Buserelina	6 (6,3%)
	ND	1 (1,0%)

4.3 Resultados de localización y desplazamientos de corrección

Los resultados promediados de los desplazamientos generados tras la localización de la próstata con el sistema I-BEAM[®] se resumen en la tabla 10.

El desplazamiento medio en cada dirección, teniendo en cuenta todos los desplazamientos de cada paciente individual (N = 2.531), fue de 0,34, 0,29 y -1,54 mm. en las direcciones lateral (I/D), dorso-ventral (D/V) y cráneo-caudal (C/C), respectivamente. El signo negativo en los desplazamientos indicó para las direcciones I/D, D/V y C/C el sentido del movimiento hacia la derecha, caudal y dorsal, respectivamente. Los rangos completos para las direcciones I/D, D/V y C/C fueron -18,9 a 26,5 mm, -22,5 a 10,5 mm y -25,0 a 29,9 mm, respectivamente. La magnitud media del vector de desplazamiento fue de 5,82 mm, con un rango de 0 a 30,6 mm. La DE inter-

fracción de la posición de la próstata fue de 3,65, 5,22 y 3,67 mm en la dirección I/D, D/V y C/C, respectivamente. La distribución de los desplazamientos siguió una distribución muy cercana a la normal o gaussiana en los tres ejes principales, con mayores variaciones en la dirección SI (figura 7).

Tabla 10. Resultado de todos los desplazamientos individuales generados tras localización de la próstata con el sistema ecográfico I-BEAM® (N = 2.531). Abreviaturas: IC95%: Intervalo de confianza al 95%; DE: Desviación estándar. Todos los números son milímetros.

	Lateral	Dorso-Ventral	Cráneo-Caudal	Vector
Media	0,34	0,29	-1,54	5,82
IC95%	0,20 a 0,48	0,09 a 0,49	-1,40 a -1,68	5,63 a 6,01
Dispersión (1 DE)	3,65	5,22	3,67	4,76
Rango de confianza al 95% (± 2 DE)	-6,96 a 7,63	-10,14 a 10,73	-8,88 a 5,81	-3,70 a 15,34
Rango completo	-18,90 a 26,50	-25,00 a 29,90	-22,50 a 10,50	0 a 30,59

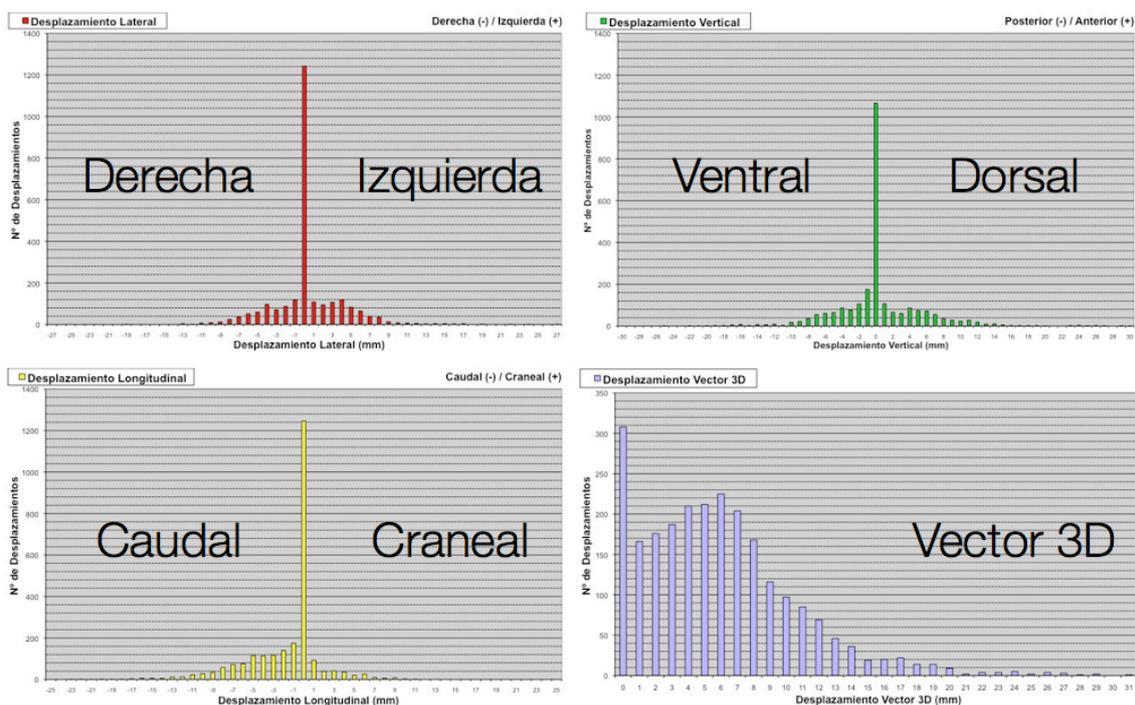


Figura 7: Distribución de los desplazamientos de mesa individuales con el sistema ecográfico I-BEAM® (relativos al isocentro corregido previamente con Rx ortogonales) en las tres direcciones principales y del vector tridimensional resultante.

En 1.420 ocasiones (56,1%) el desplazamiento correctivo que se realizó fue mayor de 5 mm: 380 (15,0%), 601 (23,8%) y 439 (17,3%) en las direcciones I/D, D/V y C/C, respectivamente. En 310 ocasiones (12,2%) el desplazamiento correctivo que se realizó fue

mayor de 10 mm: 53 (2,1%), 167 (6,6%) y 90 (3,6%) en las direcciones I/D, D/V y C/C, respectivamente.

En 596 ocasiones (23,5%) el desplazamiento que hubo de realizarse para corregir el posicionamiento fue mayor que los márgenes máximos del PTV: 69 (2,7%), 410 (16,2%) y 117 (4,6%) en las direcciones I/D, D/V y C/C, respectivamente (tabla 11).

Tabla 11. Movimientos de la próstata superiores a los máximos márgenes de seguridad añadidos al CTV determinados a partir de los desplazamientos obtenidos con el sistema ecográfico I-BEAM [®] (N = 2.531).			
Izquierda < -9 mm	23 (0,9%)	Derecha > 9 mm	46 (1,8%)
Ventral < -9 mm	74 (2,9%)	Dorsal > 5 mm	336 (13,3%)
Craneal < -9 mm	112 (4,4%)	Caudal > 9 mm	5 (0,2%)

El análisis de correlación entre las tres direcciones principales (figura 8, tabla 12) mostró una relación estadísticamente significativa entre las direcciones D/V y C/C (R de Pearson = 0,04; p = 0,01). La correlación entre las direcciones D/V e I/D rozó la significación estadística (R de Pearson = 0,03; p = 0,05).

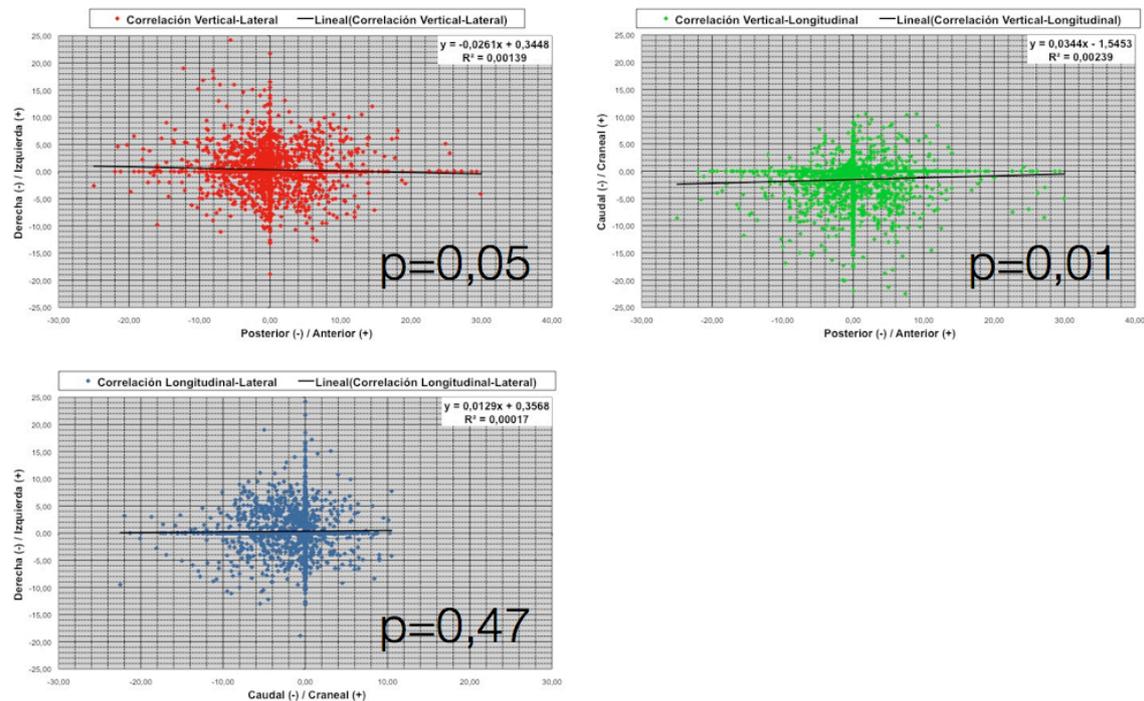


Figura 8: Representación del estudio de correlación de los desplazamientos en las tres direcciones principales. Prueba de correlación de Pearson.

Tabla 12. Resultados del estudio de correlación de los desplazamientos en las tres direcciones principales. Prueba de correlación de Pearson. Abreviaturas: D/V: Dirección dorso-ventral o vertical; I/D: Dirección izquierda-derecha o lateral; C/C: Dirección cráneo-caudal o longitudinal.

Correlación	R ²	R (Pearson)	Error estándar de R	t de student	p
D/V-I/D	0,0014	0,0374	0,0198	1,8829	0,0598
C/C-I/D	0,0002	-0,0141	0,0198	-0,7112	0,4769
D/V-C/C	0,0024	0,0489	0,0198	2,4666	0,0140

4.4 Histogramas dosis-volumen para recto y vejiga

Para este estudio sólo se dispuso de los valores individuales de los parámetros V70 rectal y V65 vesical. En el caso del recto, el parámetro V70 no estaba incluido como uno de los límites de dosis del protocolo para la aceptación de planes IMRT. Aunque los límites de dosis escogidos para el recto eran más restrictivos que el V70, este último parámetro es un predictor conocido de toxicidad tardía rectal (47, 245), por lo que se escogió como punto de corte para su análisis posterior con los resultados de toxicidad. Los límites considerados para el V70 rectal (< 20% y $\leq 25\%$) procedieron del estudio QUANTEC (245) y del ensayo fase III de escalada de dosis del M.D. Anderson (47). Los límites considerados para el parámetro V65 vesical fueron el contenido en el protocolo ($\leq 25\%$) y el propuesto en el estudio QUANTEC ($\leq 50\%$), mucho más permisivo. Estos valores para los 107 pacientes evaluables se resumen en la tabla 13.

Tabla 13. Resultados dosimétricos para vejiga y recto. Análisis de los parámetros V70 rectal y V65 vesical para dos límites de dosis.

* Límite de dosis procedente de QUANTEC (245)

† Límite de dosis procedente del fase III de escalada de dosis del M.D. Anderson (47).

V_D: Volumen relativo (%) de vejiga o recto que recibe una dosis D (Gy).

VOI	V _D	Límite	Cohorte completa (N = 107)
Vejiga	V65	Mediana	22%
		Rango	6 – 70%
		$\leq 25\%$	Cumplimiento 74 (69,2%)
		$\leq 50\%^*$	Cumplimiento 103 (96,3%)
Recto	V70	Mediana	14%
		Rango	5 – 28%
		< 20%*	Cumplimiento 87 (81,3%)
		$\leq 25\%^\dagger$	Cumplimiento 106 (99,1%)

4.5 Resultados de Toxicidad Aguda

Desde la primera revisión clínica durante el tratamiento RT hasta 6 meses después de la finalización del mismo, se recogieron las máximas toxicidades presentadas por cada paciente en los dominios GU, GI, anal y cutáneo, según la escala de toxicidades de la EORTC/RTOG. Estos resultados quedan detallados en la tabla 14. Siguiendo criterios de significación clínica, se llevó a cabo la agrupación de los resultados de toxicidad en grado 0-1 (pacientes sin cambios respecto a su situación basal o con cambios mínimos que no requieren tratamiento médico) y grado ≥ 2 (pacientes que precisan algún tratamiento para el control de los signos/síntomas).

Un total de 5 (4,7%), 13 (12,1%), 3 (2,8%) y 4 (3,7%) pacientes presentaron toxicidad aguda grado ≥ 2 GU, GI, anal y cutánea, respectivamente. Sólo 1 paciente (0,9%) presentó una toxicidad aguda grado 4, consistente en un episodio de retención aguda de orina durante el tratamiento radioterápico que precisó de sonda vesical durante 10 días. Así mismo 1 paciente (0,9%) presentó un episodio de toxicidad aguda GI, consistente en una rectorragia que precisó tratamiento local con corticoides en enema. No se produjeron toxicidades agudas grado 3-4 anales ni cutáneas.

Tabla 14. Toxicidad aguda (durante la radioterapia y hasta 6 meses de la finalización de esta) según la escala EORTC/RTOG. N = 107. Abreviaturas: GU: Genitourinaria; GI: Gastrointestinal alta.

Severidad	GU	GI baja	Anal	Cutánea
Grado 0	24 (22,4%)	50 (46,7%)	70 (65,4%)	87 (81,3%)
Grado 1	78 (72,9%)	44 (41,1%)	34 (31,8%)	16 (15,0%)
Grado 2	4 (3,7%)	12 (11,2%)	3 (2,8%)	4 (3,7%)
Grado 3	0 (0%)	1 (0,9%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 4	1 (0,9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 5	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Ni el tipo de PTV irradiado ($PTV1 \pm PTV2 \pm PTV3$), ni el nivel de dosis de irradiación (agrupado como < 76 vs. ≥ 76 Gy) ni el número de ecografías de localización (variable continua, prueba *U de Mann-Whitney*) se asociaron significativamente con la incidencia de toxicidad aguda grado ≥ 2 GU, GI, anal ni cutánea (tabla 15).

Respecto a parámetros de HDV, tampoco se encontró ninguna asociación significativa entre el porcentaje de volumen vesical o rectal que recibió la dosis de 65 y 70 Gy, respectivamente, y la aparición de la toxicidad aguda correspondiente a ese OAR, (prueba *U de Mann-Whitney*).

Tabla 15. Asociación entre incidencia de toxicidad aguda grado ≥ 2 y diferentes variables. Toxicidad aguda (durante la radioterapia y hasta 6 meses de la finalización de esta) según la escala EORTC/RTOG. N = 107. Abreviaturas: GU: Genitourinaria; GI: Gastrointestinal alta; PTV: *Planning Target Volume*. Tipo de PTV: PTV1 \pm PTV2 \pm PTV3. Prueba χ^2 para todas las comparaciones excepto prueba *U de Mann-Whitney* para las variables continuas N° Ecografías, V65 Vesical y V70 rectal.

Variable	Valor de p			
	GU	GI baja	Anal	Cutánea
Tipo de PTV	0,701	0,330	0,161	0,826
Dosis < 76 vs. \geq 76 Gy	0,545	0,555	0,697	0,617
N° Ecografías	0,399	0,293	0,285	0,889
V65 Vesical < 25%	0,638	--	--	--
V65 Vesical \leq 50%	0,823	--	--	--
V70 Rectal < 20%	--	0,454	0,089	--
V70 Rectal \leq 25%	--	0,871	0,972	--

4.6 Resultados de Toxicidad Tardía

Una vez transcurridos 6 meses tras la finalización de la RTE y hasta el fin del seguimiento individual de cada paciente, se recogieron las máximas toxicidades presentadas en los dominios GU, GI y anal, según la escala EORTC/RTOG para eventos tardíos (> 90 días). Se dispuso de datos de toxicidad tardía en los 107 pacientes, resultados que se detallan en la tabla 16.

Tabla 16. Toxicidad tardía (> 6 meses de la finalización de la RTE) según la escala EORTC/RTOG para eventos tardíos (> 90 días). N = 107. Abreviaturas: GU: Genitourinaria; GI: Gastrointestinal alta.

Severidad	GU	GI baja	Anal
Grado 0	81 (22,4%)	87 (46,7%)	103 (65,4%)
Grado 1	21 (72,9%)	16 (41,1%)	4 (31,8%)
Grado 2	1 (3,7%)	4 (11,2%)	0 (0%)
Grado 3	4 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 5	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

El aumento de frecuencia miccional diurna o nocturna leve que no precisara tratamiento médico se clasificó como grado 1, aunque en la escala referida no consta explícitamente así. Del mismo modo que para la toxicidad aguda, se llevó a cabo la agrupación de los resultados de toxicidad en grado 0-1 y grado ≥ 2 .

Tras una mediana de seguimiento de 6,5 años, un total de 5 (4,7%) y 4 (3,7%) pacientes presentaron toxicidades tardías grado ≥ 2 GU y GI, respectivamente. No se produjo ningún caso de toxicidad anal tardía grado ≥ 2 . Cuatro de los 5 casos de toxicidad GU tardía grado ≥ 2 fueron casos de hematuria grado 3. No se produjeron toxicidades GI tardías grado 3-4.

Al igual que para la toxicidad aguda, ni el tipo de PTV irradiado (PTV1 \pm PTV2 \pm PTV3), ni el nivel de dosis de irradiación (< 76 vs. ≥ 76 Gy) ni el número de ecografías de localización (variable continua) se asociaron significativamente con la incidencia de toxicidad aguda grado ≥ 2 GU ni GI (tabla 17).

Tabla 17. Asociación entre incidencia de toxicidad aguda grado ≥ 2 y diferentes variables. Toxicidad aguda (durante la radioterapia y hasta 6 meses de la finalización de esta) según la escala EORTC/RTOG. N = 107. Abreviaturas: GU: Genitourinaria; GI: Gastrointestinal alta; PTV: *Planning Target Volume*. Tipo de PTV: PTV1 \pm PTV2 \pm PTV3. Prueba χ^2 para todas las comparaciones excepto prueba *U de Mann-Whitney* para las variables continuas N° Ecografías, V65 Vesical y V70 rectal.

Variable	Valor de p		
	GU	GI baja	Anal
Tipo de PTV	0,701	0,469	--
Dosis < 76 vs. ≥ 76 Gy	0,545	0,617	--
N° Ecografías	0,690	0,651	--
V65 Vesical $< 25\%$	0,638	--	--
V65 Vesical $\leq 50\%$	0,823	--	--
V70 Rectal $< 20\%$	--	0,569	--
V70 Rectal $\leq 25\%$	--	0,963	--

Respecto a parámetros de HDV, tampoco se encontró ninguna asociación significativa entre el porcentaje de volumen vesical o rectal que recibió la dosis de 65 y 70 Gy, respectivamente, y la aparición de la toxicidad tardía correspondiente a ese OAR, (prueba *U de Mann-Whitney*).

En el total de la cohorte 26 pacientes (24,3%) presentaron algún signo/síntoma GU tardío, entre los cuales el más frecuente fue el aumento leve de la frecuencia miccional diurna o nocturna (N = 17, 65,4%), seguido de la hematuria (N = 7, 26,9%) y la incontinencia (N = 2, 7,7%). En cuanto a las toxicidades tardías GI aparecidas en 20 pacientes (18,7%), el evento más frecuente fue la rectorragia (N = 17, 85,0%), con dos casos (10,0%) de incremento del ritmo intestinal grado 1 y un único caso (5,0%) de incontinencia grado 1. De los 17 casos de rectorragia, solo 4 fueron rectorragias intermitentes grado 2 que se controlaron con tratamiento médico. Los 4 pacientes (3,7%) que presentaron algún signo/síntoma anal tardío, lo hicieron en forma de disconfort anal durante la deposición grado 1. Los signos/síntomas de cada tipo de toxicidad fueron casi idénticos, y se recogen en la tabla 18.

Tabla 18. Toxicidad tardía genitourinaria y gastrointestinal baja (incluyendo síntomas rectales) por signos o síntomas, evaluada según la escala de la EORTC/RTOG para eventos tardíos (> 90 días).

Toxicidad / Signo o Síntoma	Cohorte completa (N = 107)
Genitourinaria (N = 26)	
Frecuencia	17 (65,4%)
Hematuria	7 (26,9%)
Incontinencia	2 (7,7%)
Gastrointestinal (N = 20)	
Rectorragia	17 (85,0%)
Frecuencia	2 (10,0%)
Incontinencia	1 (5,0%)
Anal (N = 4)	
Disconfort	4 (100%)

Finalmente se llevó a cabo un test de Pearson para determinar si existía una correlación entre la toxicidad aguda y la tardía. Sólo la incidencia de toxicidad GI aguda se correlacionó significativamente con la toxicidad GI crónica (coeficiente de correlación: 0,266; $p = 0,006$).

4.7 Resultados de Eficacia y Supervivencia

Para el análisis de los resultados oncológicos los pacientes fueron censurados en la fecha de aparición del fallo bioquímico o de inicio de TDA de rescate para la SLFB, en la fecha del diagnóstico de metástasis a distancia para la SLM, y en la fecha de muerte para SG y SCE. Se dispuso de datos bioquímicos y clínicos para el total de la cohorte.

Tras una mediana de seguimiento de 6,5 años un total de 17 pacientes presentaron FB (15,9%), 5 (10,4%) en el grupo de riesgo intermedio y 12 (24,0%) en el grupo de alto riesgo. Ningún paciente de bajo riesgo presentó recaída bioquímica. De los pacientes que presentaron FB, 2 (11,8%) se clasificaron como estadio clínico \geq T3a, 2 (11,8%) presentaron un *Gleason Score* > 7 y 9 (52,9%) presentaron un nivel de PSA inicial > 20 ng/ml. La mediana de PSA al diagnóstico fue de 25 ng/ml (rango: 5-100) y la mediana de riesgo de IVS y N+ fue de 28% (rango: 0-100%) y 23% (rango: 0-67%). La mediana de dosis de irradiación de los pacientes que presentaron FB fue de 78 Gy y 14 de ellos (82,4%) recibieron irradiación electiva sobre los linfáticos pélvicos con una mediana de fracciones de IMRT y ecografías de localización de 16 en ambos casos. Dieciséis pacientes (94,1%) recibieron TDA, con una mediana de duración de 20 meses (rango: 5-59).

Durante el seguimiento se diagnosticaron 8 pacientes (7,5%) con metástasis a distancia, 1 (12,5%) clasificado el grupo de bajo riesgo, 1 (12,5%) en el de riesgo intermedio y 6 (75,0%) en el de alto riesgo. En 7 de los 8 pacientes (87,5%) se produjo un FB previo a la aparición de las metástasis. De los pacientes que presentaron FD, 2 (25,0%) se clasificaron como estadio clínico \geq T3a y 5 (62,5%) presentaron un nivel de PSA inicial $>$ 20 ng/ml, pero ninguno presentó un *Gleason Score* $>$ 7. La mediana de PSA al diagnóstico fue de 26 ng/ml (rango: 3-54) y la mediana de riesgo de IVS y N+ fue de 27% (rango: 3-54%) y 20% (rango: 0-38%). La mediana de dosis de irradiación de los pacientes que presentaron FD fue de 78 Gy y 6 de ellos (75,0%) recibieron irradiación sobre el PTV3 (linfáticos pélvicos) con una mediana de fracciones de IMRT y ecografías de localización de 16 en ambos casos. Siete pacientes (87,5%) recibieron TDA, con una mediana de duración de 24 meses (rango: 6-59).

La tabla 19 agrupa los resultados de SLFB, SLM, SG y SCE actuariales a 5 y 10 años. Los pacientes tratados con irradiación pélvica presentaron una SLFB a 5 y 10 años significativamente peor que aquellos que recibieron tratamiento sólo sobre próstata y vesículas seminales (75,1% y 70,7% vs. 94,6% y 94,6%; $p = 0,002$, prueba *log-rank*). También se detectaron diferencias significativas en la SLFB entre pacientes en función de su estadio T clínico. Así, los pacientes con tumores \leq cT2a, cT2b-2c y \geq cT3a presentaron SLFB a 10 años del 92,0%, 72,7% y 77,8%, respectivamente ($p = 0,048$, prueba *log-rank*). No se detectaron diferencias en la SLFB en función del grupo de riesgo ($p = 0,110$), nivel de PSA inicial ($<$ 10, 10-20 ó $>$ 20 ng/ml; $p = 0,145$), *Gleason Score* de la biopsia (\leq 6, 7 ó \geq 8; $p = 0,554$) ni dosis de irradiación administrada (70-74, 76 ó 78-80 Gy; $p = 0,660$ y $<$ 76 Gy vs \geq 76 Gy; $p = 0,441$). Tomando únicamente los pacientes tratados a dosis escaladas (\geq 76 Gy) tampoco se detectaron diferencias significativas en la SLFB en función del grupo de riesgo, estadio T clínico, nivel de PSA inicial ni *Gleason Score* ($p = \text{NS}$ en todas las comparaciones; prueba *log-rank*).

Tabla 19. Resultados bioquímicos y clínicos actuariales a 5 años de la cohorte completa y por grupos de riesgo. Abreviaturas: SLFB: Supervivencia libre de fallo bioquímico; SLM: Supervivencia libre de metástasis; SG: Supervivencia global; SCE: Supervivencia cáncer-específica. Todos los números son porcentajes. Prueba *log-rank* para comparaciones.

Objetivo a 5 años	Global N = 107	Bajo N = 9	Intermedio N = 48	Alto N = 50	p
SLFB	85,2	100	90,9	77,6	0,110
SLM	94,1	88,9	97,8	91,9	0,211
SG	96,0	100	95,3	98,0	0,748
SCE	99,0	100	100	98,0	0,443

No se detectaron diferencias en la SLM en función del grupo de riesgo ($p = 0,211$), estadio T clínico (\leq cT2a, cT2b-2c ó \geq cT3a; $p = 0,066$), nivel de PSA inicial ($<$ 10, 10-20 ó $>$ 20

ng/ml; $p = 0,184$) ni *Gleason Score* ($\leq 6, 7$ ó ≥ 8 ; $p = 0,226$). Tampoco hubo diferencias en SLM entre pacientes tratados con o sin irradiación pélvica ($p = 0,067$) ni en función de la dosis (< 76 Gy vs ≥ 76 Gy; $p = 0,812$).

Aunque no estaba previsto en los objetivos iniciales, se llevó a cabo un análisis por subgrupos con el propósito de determinar los factores clínicos y/o patológicos asociados con los diferentes resultados de eficacia del estudio. La asociación entre las diferentes variables clínicas y patológicas con el FB y FD se recoge en la tabla 20.

Tabla 20. Asociación de variables clínicas y patológicas con la tasa de fallo bioquímico y a distancia. Abreviaturas: TDA: Terapia de deprivación androgénica. Todas las pruebas χ^2 excepto § variables continuas, prueba U de Mann-Whitney. * Según fórmula de Roach: % IVS = $PSA + [(Gleason\ Score - 6) \times 10]$; %N+ = $2/3\ PSA + [(Gleason\ Score - 6) \times 10]$

Variable		Fallo Bioquímico			Fallo a Distancia		
		Si N = 17	No N = 90	P	Si N = 8	No N = 99	P
Grupo Riesgo (%)	Bajo	0	10,0	0,073	12,5	8,1	0,160
	Interm.	29,4	47,8		12,5	47,5	
	Alto	70,6	42,2		75,0	44,4	
PSA inicial § (ng/ml)	Mediana	25	13	0,013	26	13	0,095
	Rango	5 – 100	3 – 151		3 – 54	3 – 151	
<i>Gleason Score</i> (%)	≤ 6	47,1	57,3	0,620	50,0	56,1	0,336
	7	41,2	29,2		50,0	29,6	
	≥ 8	11,8	13,5		0	14,3	
Estadio cT (%)	\leq cT2a	23,5	56,7	0,038	12,5	54,5	0,050
	cT2b-2c	64,7	34,4		62,5	37,4	
	\geq cT3a	11,8	8,9		25,0	8,1	
Riesgo IVS §* (%)	Mediana	28	18	0,002	27	19	0,096
	Rango	0 – 100	0 – 100		3 – 54	0 – 100	
Riesgo N+ §* (%)	Mediana	23	14	0,002	20	15	0,149
	Rango	0 – 67	0 – 100		0 – 38	0 – 100	
TDA (%)	Sí	94,1	88,9	0,448	87,5	89,9	0,593
	No	5,9	11,1		12,5	10,1	
Tiempo TDA (meses)	Mediana	20	18	0,984	24	18	0,467
	Rango	5 – 59	3 – 47		6 – 59	3 – 47	
Tiempo Neo § (meses)	Mediana	3	3	0,488	3	3	0,112
	Rango	2 – 4	1 – 17		2 – 3	1 – 17	

Un total de 11 pacientes (10,3%) murieron durante el periodo de seguimiento del estudio, 1 (9,1%) el grupo de bajo riesgo, 4 (36,4%) en el de riesgo intermedio y 6 (54,5%) en el de alto riesgo. De los 11 pacientes fallecidos, 2 (18,2%, 1,9% de la cohorte completa) lo hicieron por CaP. De los 2 pacientes fallecidos por CaP, uno presentó FB y diagnóstico de metástasis óseas en misma fecha, mientras que el otro debutó con enfermedad metastásica sin cumplir con el criterio de Phoenix para FB. Las características de estos pacientes y su evolución temporal se resumen en la tabla 21.

Tabla 21. Características y evolución de los pacientes fallecidos por cáncer de próstata durante el seguimiento. Abreviaturas: T: estadio clínico T; GS: *Gleason Score*; PTV: *Planning Target Volumen*; TDA: Terapia de deprivación androgénica; FB: Fallo bioquímico; FD: Fallo a distancia.

ID	Edad	Características clínico-patológicas				Tratamiento recibido		Tiempo desde Fin de RTE (meses)		
		T	PSA	GS	Riesgo	PTV	TDA	FB	FD	Muerte
#11	67	2b	3,2	6	Bajo	P+VSP	No	--	46	91
#99	69	2	42,5	7	Alto	P+VSD	Si	21	21	57

Entre los 9 pacientes que murieron por causas distintas al CaP, seis lo hicieron por segundos tumores, uno por cardiopatía isquémica, uno por un episodio de hemorragia digestiva alta consecuencia de una cirrosis hepática alcohólica, y el último por las complicaciones secundarias a un proceso de deterioro cognitivo, accidente cerebrovascular y sepsis de origen urinario. De estos 9 pacientes, sólo uno (el paciente cirrótico) presentó FB antes de su fallecimiento.

Como se ha visto, durante el seguimiento se diagnosticaron 6 casos (5,6%) de segundos tumores, ninguno de los cuales se localizó en el área pélvica. Los tumores diagnosticados fueron dos cánceres de pulmón (uno de ellos metstásico), una leucemia mieloide aguda, un cáncer renal metastásico, un hepatocarcinoma y un fibrosarcoma pulmonar. En ningún caso pudo demostrarse relación con el CaP previo. Todos los segundos tumores fueron letales.

5 Discusión

5.1 *Movimientos prostáticos y corrección con el sistema I-BEAM[®]*

El movimiento interno de la próstata durante el curso de tratamientos con RTE ha sido un tema extensamente reportado mediante diferentes técnicas (288, 291, 292, 297, 307-310). Estos estudios han demostrado que dichos movimientos son prevalentes, variables e impredecibles, además de independientes del marco óseo pélvico (288). Como se ha visto, la magnitud de las variaciones combinadas de posicionamiento y movimiento prostático oscilan entre 3 y 6 mm (284, 293). La parte de esta variación atribuible al movimiento prostático suele ser inferior a 5 mm (284, 288), en concreto 2-3 mm en las direcciones dorso ventral (D/V) y cráneo-caudal (C/C), y 1 mm en la dirección lateral (I/D). Siguiendo nuestro protocolo asistencial, antes de la adquisición de imágenes ecográficas se llevó a cabo una corrección del posicionamiento mediante imágenes ortogonales EPID, por lo que el movimiento detectado se atribuyó exclusivamente al movimiento inter-fracción de la próstata.

En nuestro estudio la media \pm DE de los alineamientos guiados con el sistema I-BEAM[®] (N = 2.531) en las direcciones I/D, D/V y C/C fue de $0,34 \pm 3,65$, $0,29 \pm 5,22$ y $-1,54 \pm 3,67$ mm, respectivamente, con un rango de confianza al 95% ($\pm 2DE$) de $-6,96$ a $7,63$ (I/D), $-10,14$ a $10,73$ (D/V) y $-8,88$ a $5,81$ (C/C). Estos valores son concordantes con los publicados en la literatura (284, 290, 299, 301, 309, 311, 312), aunque los rangos completos son amplios (tabla 22). Los valores extremos se produjeron mayoritariamente durante el periodo inicial de aprendizaje. En el 95% de los casos la magnitud de los desplazamientos fue, para cada sentido, ≤ 8 mm (I/D), ≤ 11 mm (D/V) y ≤ 9 mm (C/C), lo cual debe ser tenido en cuenta en el diseño de los márgenes de seguridad si no se utilizan métodos de guía por imagen.

Respecto al número de procedimientos ecográficos con largos desplazamientos (> 5 y 10 mm), estos también estuvieron en consonancia con los publicados por otros autores (tabla 23).

Tal vez más relevante sea el número de desplazamientos de magnitud superior a los márgenes de seguridad en cada dirección, pues refleja el número de fracciones de tratamiento que habrían sido administradas de forma errónea de no haberse utilizado IGRT. En nuestra cohorte, el porcentaje de movimientos de la próstata que hubieran superado los márgenes de seguridad del protocolo fue del 23,5%, es decir, casi 1 de cada 4 fracciones habría sido administrada en parte fuera de márgenes. Dicho de otro modo: sin IGRT sólo se habría podido garantizar que en el 76,5% de las fracciones el CTV está contenido dentro del PTV. La mayor parte de las pérdidas geográficas (56,4%) se habrían producido en sentido posterior, donde el margen de seguridad es de sólo 5 mm por la vecindad del recto. Estos resultados son similares a los publicados por Little et al (290), que reportaron unos porcentajes de movimientos de la

próstata mayores que los márgenes máximos y mínimos del 1,9% y 3,5% (I/D), 15,1 y 27,8% (D/V), 11,4 y 22,9% (C/C), siendo dichos márgenes máximos y mínimos de 10 y 7,5 mm, excepto en sentido posterior que fueron de 7,5 y 5 mm.

Tabla 22: Resultados de desplazamientos y tiempos de ocupación de bunker de los estudios sobre guía por imagen ecográfica. Abreviaturas: I/D: Lateral (Izquierda/Derecha); D/V: Vertical (Dorso-ventral); C/C: Longitudinal (Craneo-caudal); ND: No disponible. Valores expresados como media \pm desviación estándar, rango completo entre corchetes. Desplazamientos en milímetros. Tiempo en minutos.
* Valores absolutos. † Incluye administración de la IMRT.

Autor, año	N (Ecos)	I/D	D/V	C/C	Tiempo
Huang, 2002	20 (200)	0,4 \pm 2,2 [-6,1 a 10,1]	0,4 \pm 4,0 [-13,4 a 11,8]	-1,5 \pm 3,3 [-10,6 a 7,6]	15-20
Morr, 2002	19 (185)	2,6 \pm 2,1 [0 a 17]*	4,7 \pm 2,7 [0 a 19]*	4,2 \pm 2,8 [0 a 22]*	11:54
Serago, 2002	38	0,3 \pm 2,5 [ND]	-1,3 \pm 4,7 [ND]	1,0 \pm 5,1 [ND]	ND
Chandra, 2003	147 (3.228)	-0,54 \pm 2,8 [-14 a 14]	0,51 \pm 4,9 [-17 a 21]	0,71 \pm 4,4 [-17 a 20]	6:19
Little, 2003	35 (237)	0,82 \pm 3,2 [ND]	-1,4 \pm 6,4 [ND]	-1,7 \pm 6,4 [ND]	ND
Trichter, 2003	--	3,2 \pm 4,6 [ND]	3,2 \pm 5,6 [ND]	3,1 \pm 7,3 [ND]	ND
Jani, 2005	50 (1.447)	0,90 \pm 3,6 [ND]	3,11 \pm 3,84 [ND]	-1,45 \pm 3,81 [ND]	ND
HUS, 2005	107 (2.531)	0,34 \pm 3,65 [-18,9 a 26,5]	0,29 \pm 5,22 [-25,0 a 29,9]	-1,54 \pm 3,67 [-22,5 a 10,5]	ND

Tabla 23. Porcentaje de procedimientos ecográficos con largos desplazamientos. Abreviaturas: I/D: Lateral (Izquierda/Derecha); D/V: Vertical (Dorso-ventral); C/C: Longitudinal (Craneo-caudal). Todos los desplazamientos en porcentajes

Autor, año	Desplazamientos > 5 mm			Desplazamientos > 10 mm		
	I/D	D/V	C/C	I/D	D/V	C/C
Chandra, 2003	9,2	28,6	23,0	--	--	--
Serago, 2002	--	--	--	1,5	7	7
Little, 2003	--	--	--	Al menos 1 desplazamiento: 69		
HUS, 2009	15,0	23,8	17,3	2,1	6,6	3,56

El análisis de correlación entre las tres direcciones principales solo mostró una correlación estadísticamente significativa entre las direcciones D/V y C/C. En el estudio de Chandra et al (284) la correlación significativa se estableció entre las direcciones C/C-I/D y D/V-C/C, con una pendiente distinta de cero en esta última, sugiriendo que la mayoría de desplazamientos de la próstata se producen en un eje oblicuo que va de craneal a caudal y de ventral a dorsal, posiblemente debido a las diferencias de llenado en vejiga y recto.

Los sistemas de guía por imagen ecográfica tienen entre sus ventajas no ser invasivos, su rapidez (6-12 minutos en todo el procedimiento), su capacidad para identificar la posición del órgano en tiempo real y su utilización relativamente sencilla, con adquisición de un alto porcentaje de imágenes con calidad suficiente para llevar a cabo la alineación (284, 290, 299). Sin embargo presenta incertidumbres, como las derivadas de la comparación de dos técnicas de imagen diferentes (ultrasonidos y TC) o las relativas al operador, que pueden llegar a ser de hasta 7 mm (300). En este sentido la técnica es operador-dependiente y su curva de aprendizaje supone un reto, ya que está muy influida por la anatomía del paciente. Tampoco está claro cuál es la curva de aprendizaje, que algunos autores sitúan en 2-3 pacientes (296), otros la estiman en un mes para personal no familiarizado con los ultrasonidos (313), y otros no llegan a identificarla claramente (303). Por otro lado, existe un riesgo de desplazamiento de la próstata inducido por la presión de la sonda, que se cuantifica según diversos autores en una media de 3,1 mm con un rango de 0 a 5 mm (311) pero que puede llegar a ser de hasta 10 mm con una presión de la sonda moderada. (314). Otros estudios reducen este desplazamiento a un máximo de 2,3 mm si se maneja correctamente la sonda (315). Aproximadamente un 5% de los pacientes no son buenos candidatos a esta técnica, principalmente por presentar obesidad o grasa abdominal abundante, que conlleva una amplia distancia entre la superficie del paciente y la próstata (290), por mala repleción vesical (299) y por localización caudal de la próstata e interposición del hueso púbico (290).

Aunque no se recogieron datos concretos al respecto, la experiencia de nuestro centro coincide con lo anteriormente expuesto en cuanto a rapidez y sencillez de la técnica una vez que el operador se familiarizó con la misma, llegando a realizarla con éxito algunos técnicos de radioterapia entrenados. En este sentido, una ventaja del sistema I-BEAM[®] sobre el sistema BAT es la no necesidad de realizar un barrido lateral, ya que con un único barrido en dirección C/C el sistema realiza la reconstrucción tridimensional. En la mayoría de los casos se consiguieron imágenes suficientes para identificar las dos interfases (vejiga-próstata y próstata-recto) y llevar a cabo los movimientos de corrección. Las imágenes de peor calidad fueron las obtenidas en pacientes con gran perímetro abdominal, en los que además fue necesario realizar mayor presión con la sonda para intentar obtener una imagen adecuada, con el consiguiente riesgo de desplazamiento posterior.

5.2 Tolerancia, seguridad del protocolo

Debido a que los ensayos randomizados fase III sobre escalada de dosis fueron diseñados de los años 90, dicha escalada se llevó a cabo utilizando técnicas de 3D-CRT (el ensayo PROG 95-09 utilizó además un *boost* con protones), lo que conllevó un incremento significativo en la toxicidad GI tardía en tres de ellos (47, 48, 50). Estos hallazgos fueron posteriormente confirmados por un meta-análisis (59). Desde entonces, y en base a su superioridad dosimétrica y a la gran experiencia clínica acumulada durante más de una década, el uso de la IMRT se ha generalizado como técnica para escalar la dosis a la próstata sin incrementar la toxicidad de los tejidos sanos. De hecho, las toxicidades observadas tras dosis altas de radiación (80 Gy) administradas con IMRT son similares o inferiores a las observadas tras tratamientos a dosis convencionales (70 Gy) con 3D-CRT (34, 35, 316).

Aunque no existen ensayos fase III que comparen 3D-CRT con IMRT, sí se existen numerosos estudios no randomizados que comparan ambos tratamientos, en los cuales la IMRT parece ser menos tóxica con dosis de radiación equivalentes (317). La toxicidad de la IMRT se comparó con la de 3D-CRT en el brazo de dosis altas del ensayo randomizado fase III RTOG 0126 (42). El objetivo de este estudio, aún pendiente de resultados definitivos, era determinar si en pacientes con CaP una dosis de 79,2 Gy en 44 fracciones administrada con 3D-CRT ó IMRT puede mejorar la SG, en comparación con una dosis de 70,2 Gy en 39 fracciones, igualmente administrada con 3D-CRT ó IMRT. Este estudio randomizó 763 pacientes a recibir 79,2 Gy, 257 de ellos tratados con IMRT y 492 con 3D-CRT. La toxicidad aguda GU y GI (ambas de forma combinada) grado ≥ 2 fue significativamente menos frecuente con IMRT que con 3D-CRT (15,1% vs. 9,7%). No hubo diferencias significativas entre ambas modalidades de RTE en cuanto a toxicidad GU aguda o tardía grado ≥ 2 , con una tendencia hacia una reducción clínicamente significativa en la toxicidad GI tardía grado ≥ 2 . La ocurrencia de toxicidad GI aguda y el parámetro V70 rectal $> 15\%$ se asociaron con la toxicidad rectal tardía. En una revisión sistemática sobre estudios comparativos de IMRT frente a 3D-CRT se concluyó que es posible reducir la toxicidad aumentando la conformación del tratamiento, en particular la toxicidad GI, lo cual resulta más fácilmente alcanzable con IMRT que con 3D-CRT (318). Otra revisión sistemática más reciente sobre el uso racional de las técnicas de IMRT y sus resultados clínicos (43), mostró de forma consistente una menor toxicidad GI aguda y tardía con IMRT, a pesar de la heterogeneidad de los estudios analizados, con mejorías significativas en la función intestinal y en la calidad de vida relacionada con el CaP a 5 años tras la IMRT. Una tercera revisión sistemática que identificó 11 estudios incluyendo un total de 4.559 pacientes, se mostró a favor de recomendar el uso de IMRT sobre 3D-CRT en el tratamiento radical del CaP localizado cuando se requieren dosis superiores a 70 Gy (37).

Parece claro, por tanto, que la IMRT es capaz de reducir la toxicidad GI en comparación con la 3D-CRT. Sin embargo la IMRT podría mostrar un incremento de la toxicidad cuando se comparan dosis escaladas con dosis convencionales administradas con 3D-CRT, fundamentalmente por aumento de los síntomas urinarios. Zelefsky et al compararon los resultados de 741 pacientes tratados con IMRT a una dosis de 81 Gy frente a 830 tratados con 3D-CRT a dosis más bajas ($\leq 75,6$ Gy) (34). La toxicidad GU aguda grado ≥ 2 fue significativamente más frecuente con IMRT que con 3D-CRT (37% vs. 22%), mientras que la toxicidad rectal aguda fue muy baja con ambas técnicas (3% vs. 1%, respectivamente). La toxicidad GU tardía fue significativamente más frecuente en pacientes tratados con IMRT (20% vs. 12%) pero sin diferencias significativas en síntomas que precisaron tratamiento (grado ≥ 2). En consonancia con otros estudios, los pacientes tratados con IMRT presentaron una tasa de toxicidad GI grado ≥ 2 a 10 años significativamente menor que los tratados con 3D-CRT (5% vs. 13%).

La tolerancia al tratamiento con IMRT a una dosis mediana de 78 Gy en nuestra cohorte fue excelente y los resultados de toxicidad aguda fueron similares o incluso inferiores a los publicados por otras series de escalada de dosis con IMRT (35, 312, 319-325) (tabla 24). Comparando nuestros resultados con las series del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) reportadas por el grupo de Zelefsky con más de un millar de pacientes tratados con IMRT a 81 y 86,4 Gy a 1,8 Gy/fracción (240, 324-326), nuestra cohorte presentó unos resultados en toxicidad aguda GU grado ≥ 2 mucho mejores, pero entre 2 y 3 veces más síntomas GI del mismo grado. Las diferencias en toxicidad GU aguda pueden ser atribuidas a la utilización de una menor dosis de prescripción, pero seguramente el factor más importante sea el uso diario de guía por imagen. Un estudio retrospectivo del grupo del MSKCC comparó un grupo de 186 pacientes tratados con IG-IMRT a 86,4 Gy con marcadores fiduciales e imagen Kv diaria, con otro grupo similar de 190 pacientes tratados con IMRT a la misma dosis pero sin IGRT (46). La toxicidad aguda GU grado ≥ 2 para el grupos IGRT fue significativamente inferior a la del grupo no-IGRT (18,4% vs. 26,8%, $p = 0,05$).

Las diferencias en toxicidad GI aguda pueden explicarse teniendo en cuenta que en la serie del MSKCC (240) la región de solapamiento entre PTV y recto se limitó a 88% de la dosis de prescripción (71,3 Gy). Según otros autores, esta restricción de dosis a la parte posterior de la próstata podría comprometer la eficacia del tratamiento(323). Por otro lado, en las series de Zelefsky et al (240) sólo se contabilizaba un síntoma como toxicidad si se producía en al menos 2 evaluaciones semanales, mientras que en nuestra cohorte la aparición de un signo o síntoma en una sola ocasión fue suficiente para registrarlo como toxicidad. Aunque el método utilizado por Zelefsky et al podría considerarse más robusto ya que elimina los síntomas incidentales, sigue siendo la adaptación personal de una escala de toxicidad establecida (322). También debe tenerse en cuenta que, al contrario que las series del MSKCC, nuestro estudio incluyó 49

pacientes (45,8%) tratados con irradiación de los linfáticos pélvicos con 3D-CRT a una dosis de 45 Gy a 1,8 Gy/fracción. Si excluimos estos pacientes del análisis de toxicidad aguda, los porcentajes de eventos GU y GI grado ≥ 2 fueron 3,4% y 8,6%, respectivamente. Los pacientes que recibieron irradiación pélvica presentaron una toxicidad aguda GU y GI grado ≥ 2 del 6,1% y 16,3%, respectivamente, aunque estas diferencias no fueron significativas ($p = 0,420$ y $0,179$, respectivamente).

Tabla 24: Resultados de toxicidad aguda y tardía reportados por estudios de escalada de dosis con IMRT sin IGRT. Abreviaturas: FU: Seguimiento (mediana) en meses; GU: Genitourinaria; GI: Gastrointestinal; IMRT: Radioterapia de intensidad modulada; IG-IMRT: Radioterapia de intensidad modulada guiada por imagen; RTOG: *Radiation Therapy Oncology Group*; mRTOG: Escala RTOG modificada; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*. Datos de toxicidad en porcentajes.
* Parte de los pacientes fueron posicionados con un sistema de IGRT.

Autor, año	N	FU (m)	Dosis (Gy)	Técnica	Escala	Aguda ≥ 2		Tardía ≥ 2	
						GU	GI	GU	GI
DeMeerleer, 2004	114	ND	74-78	IMRT	mRTOG	43	27	--	--
Jani, 2005	49	ND	74-76,4	IMRT	RTOG	39	45	37	8
Zeleftsky, 2006	561	84	81	IMRT	CTCAE	22	4	12,1	1,8
Jani, 2007	106	29	76	IMRT	RTOG	--	--	23	6
DeMeerleer, 2007	133	36	74-76	IMRT* (BAT)	mRTOG	--	--	22	18
Cahlon, 2008	478	53	86,4	IMRT	CTCAE v.3.0	22,6	7,7	15,1	3,8
Alicikus, 2011	170	99	81	IMRT	CTCAE v.3.0	--	--	14	3
Spratt, 2013	1.002	66	86,4	IMRT* (Fiduciales)	CTCAE v.4.0	--	--	21,1	4,4
HUS, 2009	107	78	78	IG-IMRT (I-BEAM)	RTOG	4,7	12,1	4,7	3,7

En nuestra serie no se encontró relación entre la aparición de toxicidad aguda y el tipo de volumen irradiado, la dosis de irradiación, el número de ecografías de localización realizadas, ni los parámetros de HDV analizados (V65 vesical y V70 rectal). El uso de la guía ecográfica diaria podría explicar esta falta de diferencias, compensando el exceso de toxicidad de los pacientes que recibieron dosis más altas o irradiación pélvica. Respecto a los parámetros de

HDV, son numerosos los estudios *in silico* que demuestran la superioridad dosimétrica de la IMRT frente a técnicas conformadas (43), aunque clínicamente la técnica con la que se consiga dicha distribución de dosis no parece influir en la tolerancia del tratamiento. En el brazo de escalada de dosis del ensayo RTOG 0126 (42), tanto para el recto como la vejiga los volúmenes que recibieron 65, 70 y 75 Gy fueron significativamente menores con IMRT que con 3D-CRT ($p < 0,0001$), pero sin relación con la toxicidad aguda.

Respecto a la toxicidad tardía, los resultados fueron excelentes, con una toxicidad GU tardía sensiblemente inferior a la reportada por series maduras de IMRT a dosis de 81 y 86,4 Gy (319, 324-326). Esta diferencia podría deberse tanto a la menor dosis total de nuestro estudio como, al igual que para la toxicidad aguda, al uso de un sistema de IGRT diaria que habría garantizado un tratamiento más preciso. Este hallazgo está en consonancia con el estudio comparativo del MSKCC a una dosis de 86,4 Gy con ó sin IGRT (46), en el que la probabilidad a 3 años de toxicidad GU grado ≥ 2 para los grupos IGRT y no-IGRT fue del 10,4% y 20%, respectivamente ($p = 0,02$). El análisis multivariante en este estudio identificó el uso de IGRT como predictor de menor toxicidad GU tardía ≥ 2 . En cambio, la toxicidad tardía GI ≥ 2 de nuestra cohorte fue el doble de la reportada en las series del MSKCC a dosis de 81 Gy sin ninguna técnica de IGRT (319), aunque en cualquier caso fueron cifras muy bajas ($< 4\%$) y similares a las reportadas por este mismo grupo para dosis de 86,4 Gy, también sin guía por imagen (326). En este sentido parece que la IGRT aportó poco a los excelentes resultados conseguidos por el grupo del MSKCC con su protocolo de IMRT a 86,4 Gy, no detectándose diferencias en toxicidad tardía GI, muy baja en ambos grupos (1,0% con IGRT y 1,6%, sin IGRT) (46). Hay que destacar también que todos los casos de toxicidad GI tardía fueron grado 2 y no hubo ningún caso de grado 3-4. Tampoco se encontró asociación entre la aparición de toxicidad crónica y las variables PTV irradiado, dosis de irradiación, número de ecografías de localización ni los parámetros V65 vesical y V70 rectal. En el brazo de alta dosis del ensayo RTOG 0126 (42) la modalidad de RT utilizada (3D-CRT ó IMRT) no se asoció a la ocurrencia de toxicidad tardía, y de los parámetros de HDV analizados sólo el V70 rectal $\geq 15\%$ se asoció a toxicidad rectal tardía grado ≥ 2 ($p = 0,034$). Del mismo modo que en el sub-análisis del ensayo RTOG 0126, en nuestra cohorte la incidencia de toxicidad GI aguda se correlacionó significativamente con la aparición de toxicidad GI crónica.

En el momento de decidir la implementación de la IMRT para el tratamiento del CaP localizado, nuestro centro optó por la adquisición de un sistema ecográfico de guía por imagen, por ser una técnica rápida (5-12 minutos), no invasiva, de uso relativamente sencillo y que se realiza en tiempo real. Estudios previos han demostrado que la imagen obtenida mediante ecografía es comparable a la imagen TC cuando lo que se pretende es la localización de la próstata (296, 303, 304). El impacto de administrar tratamientos IMRT a altas dosis con o sin guía por imagen ecográfica ya ha sido testado por otros autores (312, 321, 327, 328) (tabla 25).

Tabla 25: Resultados de toxicidad aguda y tardía reportados por estudios de escalada de dosis con IG-IMRT. Abreviaturas: FU: Seguimiento (mediana) en meses; GU: Genitourinaria; GI: Gastrointestinal; IG-IMRT: Radioterapia de intensidad modulada guiada por imagen; BAT: *B-mode Acquisition and Targeting System*; RTOG: *Radiation Therapy Oncology Group*; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*. Datos de toxicidad en porcentajes.

Autor, año	N	FU (m)	Dosis (Gy)	Técnica	Escala	Aguda ≥ 2		Tardía ≥ 2	
						GU	GI	GU	GI
Jani, 2005	50	ND	74-76,4	IG-IMRT (BAT)	RTOG	42	30	27	2
Vora, 2007	145	48	75,6	IG-IMRT (BAT)	RTOG	49	50	29	24
Vora, 2013	302	91	75,6	IG-IMRT (BAT)	CTCAE v.4	46,6	53,7	24,4	10,9
HUS, 2009	107	78	78	IG-IMRT (I-BEAM)	RTOG	4,7	12,1	4,7	3,7

Jani et al (312) compararon 50 pacientes consecutivos tratados con IMRT a dosis de 74-76,4 Gy y guía ecográfica diaria con el sistema ecográfico BAT, frente a 49 pacientes tratados en un periodo inmediatamente anterior, también con IMRT y a la misma dosis. La utilización del sistema BAT redujo la toxicidad aguda GI grado ≥ 2 del 45% al 30% ($p = 0,04$), pero no produjo ningún cambio en la toxicidad GU. En un análisis de regresión, la única variable significativa relacionada con la toxicidad aguda GI fue la utilización del sistema BAT, pero ninguna variable se asoció de forma significativa a la toxicidad GU. En cuanto a la toxicidad tardía (321), los resultados demostraron tasas de toxicidad GU similares con una tendencia no significativa hacia una menor toxicidad GI en el grupo de IMRT+BAT (2% vs. 8%). En el análisis de regresión ningún factor, incluyendo el uso de BAT, se correlacionó significativamente con la toxicidad tardía GU o GI. Vora et al (327) analizaron retrospectivamente 416 pacientes con CaP tratados consecutivamente, los primeros 271 con 3D-CRT (4 campos) a una dosis menor (45 Gy a las vesículas seminales y una mediana de 68,4 Gy a la próstata, y los 175 siguientes con IMRT con guía ecográfica diaria a una dosis de 50,4 Gy a las vesículas seminales y una mediana de 75,6 Gy a la próstata. Entre los pacientes tratados con IG-IMRT, los eventos GU y GI grado ≥ 2 fueron del 49% y 50%, respectivamente, para toxicidad aguda, y del 29% y 24%, respectivamente, para toxicidad tardía. No se encontraron diferencias significativas con el grupo tratado con 3D-CRT tratado a baja dosis.

5.3 Eficacia de la escalada de dosis con IMRT con/sin IGRT

Existe evidencia procedente de ensayos randomizados que demuestra que la escalada de dosis en CaP se asocia con mejores resultados bioquímicos, aunque dichos resultados no han podido traducirse en un incremento de la supervivencia (47-51). En un meta-análisis (59) llevado a cabo sobre 7 ensayos randomizados incluyendo 2.812 pacientes se demostró una reducción significativa de la incidencia de FB en los pacientes tratados con dosis escaladas para todos los grupos de riesgo, sin diferencias en la tasa de mortalidad global ni cáncer-específica. A la luz de estos hallazgos, las dosis convencionales de 70 Gy se consideran actualmente subóptimas, estimándose un beneficio en SLFB del 10-20% por cada 8-10 Gy que logre incrementarse la dosis (60). Como se ha visto, los estudios sugieren que es más sencillo dosimétricamente y a la vez más seguro utilizar técnicas de IMRT para llevar a cabo dicha escalada. Dosis de hasta 81-86,4 Gy administradas con IMRT pueden mejorar la SLFB en pacientes con CaP localizado, en la línea de los resultados de los ensayos fase III (319, 320, 324, 325). Sin embargo, en una revisión sistemática (318) la SLFB no se vio afectada por el tipo de tratamiento (IMRT ó 3D-CRT), excepto cuando los grupos recibían dosis diferentes, en cuyo caso se vio que una mayor dosis administrada con IMRT es superior a dosis bajas administradas con 3D-CRT. Otras dos revisiones sistemáticas (37, 43) apoyan el uso de IMRT cuando se requieren dosis superiores a 70 Gy. Ocho series comparativas de casos (IMRT vs. técnicas no-IMRT) no mostraron diferencias en el control de la enfermedad y en la SG a 7 años entre ambos grupos. Sin embargo, cuando se realizó escalada de dosis, generalmente se reportaron mejores tasas de SLFB en pacientes tratados con IMRT.

Tras una mediana de seguimiento de 6,5 años, los resultados oncológicos de nuestra cohorte en términos de SLFB fueron excelentes, en consonancia o superiores a los reportados por otros autores en estudios randomizados y no randomizados, tanto si utilizaron técnicas 3D-CRT como IMRT. A la hora de comparar los resultados bioquímicos actuariales a 5 y 10 años con los randomizados fase III de escalada de dosis (tabla 26), debe tenerse en cuenta que en nuestra cohorte el porcentaje de pacientes con enfermedad de riesgo intermedio y alto (91,6%) es más elevado que el de los ensayos fase III de escalada de dosis. Aún así, los resultados bioquímicos actuariales a 5 y 10 años fueron superponibles, por ejemplo, a los obtenidos en el ensayo PROG 95-09 llevado a cabo sobre un 59% de pacientes de bajo riesgo y sólo un 4% de pacientes de alto riesgo.

Tabla 26. Resultados actuariales de los brazos de dosis escaladas de los ensayos randomizados fase III. Abreviaturas: SLFB: Supervivencia libre de fallo bioquímico. MDACC: M.D. Anderson Cancer Center; PROG: *Proton Radiation Oncology Group*; NKI: *Nederlands Kanker Instituut*; MRC: *Medical Research Council*; GETUC: *Groupe d'Etudes des Tumeurs Uro-Génitales*.

Definición de fallo bioquímico: Phoenix (PSA nadir +2) excepto para el estudio PROG 95-09 en SLFB a 5 años que está calculada con la definición ASTRO. [†]Boost con protones.

Ensayo (periodo)	N	FU (años)	TDA	Dosis (Gy)	Grupos de riesgo (%)			SLFB (%)	
					Bajo	Interm.	Alto	5a	10a
MDACC (1993-1998)	151	8,7	NO	78	20	45	35	85	73
PROG 95-09 (1996-1999) [†]	195	8,9	NO	79,2	59	35	4	80,4	82,6
NKI (1997-2003)	333	9,2	SI (21,0%)	78	19	28	53	69	49
MRC RT-01 (1998-2002)	422	5,3	SI (98,8%)	74	24	31	45	71	--
GETUG 06 (1999-2002)	153	5,1	NO	70	--	--	29	76,5	--
HUS (2005-2009)	107	6,5	SI (89,7%)	70	8,4	44,9	46,7	85,2	83

Cabe destacar que el 89,7% de los pacientes de nuestra cohorte recibieron TDA, todos ellos de forma neoadyuvante durante 3 meses, concomitante y adyuvante con hasta cumplir 18 meses. Este uso masivo de hormonoterapia podría enmascarar los resultados reales de la escalada de dosis de nuestro protocolo. Sin embargo, el ensayo MRC RT-01 ya demostró que 3-6 meses de TDA neoadyuvante y concomitante a la RTE no resta valor a la escalada de dosis, recomendando el tratamiento combinado en pacientes de riesgo intermedio y alto (50). Por otro lado, en el reciente 56° Congreso de la ASTRO (San Francisco, 14-17 de Septiembre de 2014) pudo comprobarse como pacientes con CaP de riesgo intermedio y alto que reciben RTE a dosis escaladas seguida de TDA larga tienen una SLFB y una SG a 5 años superiores a aquellos que reciben la misma dosis de irradiación pero con TDA corta (Zapatero et al, comunicación oral).

Comparativamente, los resultados de nuestro protocolo están en la línea de las series de escalada de dosis con IMRT con/sin IGRT y largo seguimiento (319, 323-325, 328) (tabla 27).

Tabla 27: Resultados bioquímicos reportados por los estudios de escalada de dosis con IMRT, según clasificación de riesgo. Abreviaturas: FU: Seguimiento (mediana) en meses; IMRT: Radioterapia de intensidad modulada; IG-IMRT: Radioterapia de intensidad modulada guiada por imagen. BAT: *B-mode Acquisition and Targeting System*; SLFB: Supervivencia libre de fallo bioquímico; B/I/A: Grupos de riesgo bajo, intermedio y alto. Todos los datos de supervivencia son actuariales y se expresan en porcentajes.

* Parte de los pacientes fueron posicionados con un sistema de IGRT.

Autor, año	N	FU (m)	TDA (%)	Dosis (Gy)	Técnica	SLFB (%)	Definición
						B/I/A (años)	FB
Zelevsky, 2006	561	84	53	81	IMRT	89/78/67 (8)	Houston
DeMeerleer, 2007	133	36	59	74-76	IMRT* (BAT)	100/64/74 (5)	ASTRO
Alicikus, 2011	170	99	54	81	IMRT	81/78/62 (10)	Phoenix
Spratt, 2013	1.002	66	59	86,4	IMRT* (Fiduciales)	99/86/68 (7)	Phoenix
Vora, 2013	302	91	35,4	75,6	IG-IMRT (BAT)	77,3/69,4/52,7 (9)	Phoenix
HUS, 2009	107	78	89,7	78	IG-IMRT (I-BEAM)	100/90,9/77,6 (5)	Phoenix

Como se ha visto anteriormente, las ventajas derivadas de la IMRT podrían no traducirse completamente en beneficios clínicos si no se tiene en consideración la movilidad interna de la próstata. Por tanto, la administración de altas dosis de radiación altamente conformadas debería ir asociada a algún método de IGRT para conseguir el máximo beneficio clínico. Resulta obvio que un determinado número de fracciones de RTE administradas fuera de la localización planificada pueden suponer una disminución de la eficacia por pérdida geográfica del CTV. Por ese motivo algunos grupos han incorporado en los últimos años sistemas de IGRT a sus protocolos de escalada de dosis IMRT, con el objetivo no solo de reducir la toxicidad (ya de por sí baja) sino de incrementar la eficacia. Además de mostrar una reducción de la toxicidad GU aguda y tardía, el estudio del grupo del MSKCC comparando IGRT vs. no-IGRT, observó un beneficio estadísticamente significativo en la SLFB a 3 años a favor del grupo tratado con IGRT (97% vs. 77,7%; $p = 0,05$) pero solo en pacientes con CaP de alto riesgo (46). En un análisis de regresión de Cox, la IGRT se asoció a un número de recaídas bioquímicas significativamente menor.

Los datos de recaídas a distancia también fueron buenos en nuestra cohorte, con una SLM a 5 años para pacientes de riesgo bajo, intermedio y alto del 88,9%, 97,8% y 91,9%, respectivamente ($p = 0,211$). Estos resultados son similares a los publicados en las series con

seguimientos más largos. Spratt et al. (325) reportaron cifras de SLM a 7 años de 99,4%, 94,1% y 82,0% para riesgo bajo, intermedio y alto, respectivamente tratados con IMRT a 86,4 Gy ($p < 0,001$). Alicikus et al. (324) reportaron cifras de SLM a 10 años de 100%, 94% y 90% para riesgo bajo, intermedio y alto, respectivamente tratados con IMRT a 86,4 Gy ($p < 0,001$).

Respecto a los factores relacionados con los resultados bioquímicos y clínicos, en nuestra cohorte la irradiación electiva de los linfáticos pélvicos se asoció significativamente a una peor SLFB a 5 y 10 años. Aunque no se detectaron diferencias significativas en SLFB entre grupos de riesgo, debe tenerse en cuenta que la variable “Pelvis” es co-lineal con el grupo de riesgo alto y el riesgo de afectación de N+ según la fórmula de Roach. De hecho, el 70,6% de los pacientes que presentaron FB pertenecían al grupo de alto riesgo, el 88,2% presentaron un riesgo de N+ superior al 15% y el 82,4% recibieron RTE sobre la pelvis. Es difícil por tanto atribuir un efecto deletéreo a la irradiación pélvica ya que todos los pacientes que recibieron dicho tratamiento pertenecen al grupo con peor pronóstico para FB. También se detectaron diferencias significativas en SLFB en función del estadio clínico T, con peores resultados bioquímicos a 5 y 10 años en el grupo de pacientes con tumores cT2b-cT2c, pero debe tenerse en cuenta que sólo 10 pacientes (9,3%) del total de la cohorte fueron estadificados como \geq cT3. No se detectaron diferencias significativas en SLFB ni SLM en función de ninguna otra variable estudiada, lo cual puede deberse al bajo número de eventos ocurridos hasta la fecha.

El análisis por subgrupos realizado a posteriori identificó el PSA inicial, el estadio T clínico y el riesgo según las fórmulas de Roach de afectación de vesículas seminales y linfáticos pélvicos como factores asociados significativamente a la aparición de FB. Sólo el estadio T clínico se asoció significativamente a la aparición de metástasis, evento que sólo ocurrió en 6 pacientes en la totalidad de la cohorte. Al igual que para la irradiación pélvica, debe tenerse en cuenta que las fórmulas de Roach son co-lineales con el PSA y el *Gleason Score*, que en nuestra cohorte no se asoció significativamente ni al FB ni al FD. El estadio T clínico y el nivel de PSA al diagnóstico son dos de los factores pronósticos relacionados con los resultados tras RTE (18, 19, 270, 271). Ambos factores forman parte de las herramientas de predicción habitualmente utilizadas en la clínica en el proceso de toma de decisiones, como las ya citadas fórmulas de Roach, las tablas de Partin o los múltiples nomogramas publicados por diferentes autores. Algunos de estos modelos que incluyen el estadio cT son capaces de predecir la aparición de metástasis tras RTE (270). La afectación de las vesículas seminales y de los linfáticos pélvicos son dos factores asociados a un mayor riesgo de metástasis a distancia (92, 329) y de muerte por la enfermedad (330), pero tal asociación no se produjo en nuestra cohorte, posiblemente por el bajo número de eventos. Resulta llamativo que ningún paciente con *Gleason Score* \geq 8 estuviera en el grupo de pacientes con recaída a distancia. Este hallazgo debe tomarse con cautela, teniendo en cuenta que la biopsia de 27 pacientes (25,2%) fue informada como *Gleason Score* \leq 5 y que no hubo una revisión centralizada de las biopsias. Ya en 2003 las guías internacionales

de anatomía patológica recomendaban que el patrón de Gleason más bajo valorable en biopsias con aguja fina fuera el patrón 3, lo que implica que el *Gleason Score* 6 debería ser la puntuación más baja posible en este tipo de muestras (331).

Aunque nuestra cohorte tiene una mediana de edad relativamente baja (65 años) y el tiempo de seguimiento (6,5 años) podría considerarse corto para la mortalidad, las cifras de supervivencia global y cáncer-específica fueron prometedoras, y en todo caso en la línea de lo publicado por los autores antes citados. Las cifras de SCE a 5 años para pacientes de riesgo bajo, intermedio y alto fueron, respectivamente, 100%, 100% y 98%. En el ensayo del M.D. Anderson, tras un seguimiento de 10 años y entre los pacientes tratados a dosis escaladas solo habían fallecido por la enfermedad un 4% de los pacientes de alto riesgo y un 2% de los pacientes con niveles de PSA más elevados (47). Las dos series del MSKCC con mayor seguimiento han reportado cifras de SCE a 7 años de 100%, 96,7% y 91,9% para los grupos de riesgo bajo, intermedio y alto, respectivamente, tratados con 86,4 Gy (325) y de SCE a 10 años de 100%, 97% y 86% para los grupos de riesgo bajo, intermedio y alto, respectivamente, tratados con 81 Gy (324).

5.4 *Análisis comparativo IG-IMRT a dosis escaladas vs. 3D-CRT a dosis estándar*

Hemos considerado interesante realizar una comparación de los resultados de tolerancia, seguridad y eficacia del tratamiento con IG-IMRT a dosis escaladas y del protocolo previo con 3D-CRT (4 campos o 7 campos) a dosis convencionales de 70 Gy. Aunque esta comparación es retrospectiva, creemos que utilizar el grupo de 3D-CRT como control es relevante dado que ambas cohortes son consecutivas en el tiempo, son muestras de una misma población, están tratadas con los mismos sistemas de planificación y en la misma unidad de tratamiento, y su seguimiento fue llevado a cabo por el mismo equipo médico en base a los mismos criterios clínicos y escalas validadas. Para la comparación se tomaron los pacientes tratados con 4 y 7 campos de forma conjunta, ya que como se vio en el capítulo anterior de esta tesis, no fueron significativamente diferentes en sus características clínico-patológicas.

Como puede verse en la tabla 28, ambos grupos son estadísticamente muy diferentes en cuanto a sus características clínicas y patológicas, con un mayor porcentaje de pacientes con características desfavorables y peor pronóstico en el grupo tratado con IG-IMRT, precisamente por ser aquellos que más podrían beneficiarse de la escalada de dosis.

Si comparamos los resultados de tolerancia y seguridad de ambos protocolos (tabla 29), puede comprobarse que el grupo tratado con IG-IMRT a dosis altas presentó una toxicidad GU aguda significativamente mejor que el grupo tratado con 3D-CRT a dosis convencionales, y aunque la toxicidad aguda GI fue más frecuente en el grupo de IG-IMRT esta diferencia no fue

estadísticamente significativa. Es decir, el protocolo de IG-IMRT logró escalar la dosis sin incrementar significativamente la toxicidad GI y reduciendo significativamente la toxicidad GU.

Tabla 28. Características clínicas y patológicas conjuntas de las cohortes consecutivas tratadas con los protocolos de 3D-CRT 70 Gy (4C ó 7C) y de IMRT a dosis escaladas con guía por imagen ecográfica diaria (IG-IMRT).

Todas las pruebas χ^2 excepto *variables continuas, prueba U de Mann-Whitney.

Variable		Global N = 224	3D-CRT N = 117	IG-IMRT N = 107	P
Edad (años)*	Mediana	69	73	65	< 0,0001
	Rango	48 – 81	51 – 81	48 – 77	
Estadio T	≤ cT2a	134 (59,8%)	79 (67,5%)	55 (51,4%)	0,031
	cT2b-cT2c	74 (33%)	32 (27,4%)	42 (39,3%)	
	≥ T3a	16 (7,1%)	6 (5,1%)	10 (9,3%)	
Nivel de PSA	< 10 ng/ml	70 (31,3%)	48 (41,0%)	22 (20,6%)	< 0,0001
	10-20 ng/ml	103 (46,0%)	53 (45,3%)	50 (46,7%)	
	> 20 ng/ml	51 (22,8%)	16 (13,7%)	35 (32,7%)	
Gleason Score	≤ 6	159 (71,3%)	100 (85,5%)	59 (55,7%)	< 0,0001
	7	47 (21,1%)	14 (12,0%)	33 (31,1%)	
	≥ 8	17 (7,6%)	3 (2,6%)	14 (13,2%)	
Grupo de Riesgo	Bajo	44 (19,6%)	35 (29,9%)	9 (8,4%)	< 0,0001
	Intermedio	109 (48,7%)	61 (52,1%)	48 (44,9%)	
	Alto	71 (31,7%)	21 (17,9%)	50 (46,7%)	

Tabla 29: Comparación de los resultados de toxicidad aguda y tardía de la cohortes consecutivas tratadas con 3D-CRT 70 Gy (4C ó 7C) y con IMRT a dosis escaladas con guía por imagen ecográfica diaria.

Abreviaturas: GU: Genitourinaria; GI: Gastrointestinal; IMRT: Radioterapia de intensidad modulada; 3D-CRT: Radioterapia conformada tridimensional; 4C: 4 campos; 7C: 7 campos.

Datos de toxicidad en porcentajes. La escala utilizada en ambos casos fue la de la *Radiation Therapy Oncology Group*. Todas las pruebas χ^2 .

Protocolo	N	FU (años)	Dosis (Gy)	Técnica	Aguda ≥ 2		Tardía ≥ 2	
					GU	GI	GU	GI
HUS, 2009	107	6,5	78	IG-IMRT (I-BEAM)	4,7	12,1	4,7	3,7
HUS, 2005	117	7,8	70	3D-CRT (4C vs 7C)	14,5	6,0	3,4	3,4
Valor de p					0,014	0,158	0,741	0,594

Las razones que expliquen el incremento (no significativo) en la toxicidad aguda GI deben buscarse, a nuestro juicio, en la comisión de errores de localización con I-BEAM® y la

irradiación de los linfáticos pélvicos. En un intento por identificar las ventajas reales del sistema I-BEAM[®], se analizaron los resultados de toxicidad aguda excluyendo los primeros 4 pacientes posicionados con I-BEAM[®] tratados en los primeros 3 meses del protocolo y en los que se llevaron a cabo 51 procedimientos ecográficos (curva de aprendizaje), 2 pacientes a los que se suspendió la IMRT por movimientos inter-fracción incontrolables y 49 pacientes en los que se llevó a cabo irradiación pélvica. El resultado fue un subgrupo de 52 pacientes tratados a una dosis mediana de 78 Gy en 39 fracciones de IMRT con una mediana de 34 procedimientos ecográficos de posicionamiento. Las toxicidades agudas GU y GI grado ≥ 2 fueron del 4,0% y 10,0%, frente al 5,5% y 14,5% en el subgrupo excluido (mediana de 78 Gy con 16 fracciones de IMRT y 15 ecografías), aunque estas diferencias no fueron significativas. En el caso de los errores de localización con I-BEAM[®], estos podrían haberse producido al ejercer una presión excesiva de la sonda abdominal. Así, identificar erróneamente un desplazamiento posterior de la próstata implicaría un movimiento de corrección en sentido contrario (subir la altura de la mesa del acelerador) que haría que el recto recibiera un exceso de dosis, justificando así una mayor toxicidad. En nuestro estudio, la mayor parte de los desplazamientos de gran magnitud (> 5 y 10 mm) y superiores a los márgenes máximos se produjeron en la dirección D/V (vertical), donde el margen posterior fue de solo 5 mm. Sin embargo los 2.531 desplazamientos de corrección en esta dirección siguieron una distribución normal con una media de sólo 0,29 mm (IC95%: 0,09 a 0,49) en sentido ventral, por lo que parece poco probable la explicación del error sistemático por presión de la sonda.

De forma análoga a lo publicado por Jani et al (321), esta mejor tolerancia con IG-IMRT no se tradujo en una mayor seguridad, no encontrándose diferencias significativas en toxicidad tardía GU o GI entre ambos grupos. Una posible explicación a este hecho puede hallarse en los excelentes resultados de toxicidad tardía del grupo tratado con 3D-CRT, claramente inferiores a los de los brazos de dosis convencionales de los ensayos fase III de escalada de dosis, y que pueden deberse a la buena calidad de las planificaciones 3D-CRT. Otra posible explicación planteada por Jani et al reside en el concepto de que la toxicidad aguda estaría más en relación con la dosis integral que recibe un OAR mientras que la tardía se correlacionaría mejor con el porcentaje de volumen de dicho órgano que recibe una dosis alta (321). Con el uso diario del sistema I-BEAM[®], podría reducirse la dosis integral de los OARs por la mayor precisión en el posicionamiento pero también podría incrementarse el volumen que recibe una dosis elevada, por lo que ambos efectos se comportarían biológicamente como fuerzas opuestas.

En la tabla 30 se comparan los resultados de eficacia de ambas cohortes. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en ninguno de los objetivos oncológicos a 5 años (SLFB, SLM, SG ni SCE). Era esperable no encontrar diferencias en SG y SCE, dado que hasta la fecha ningún estudio ha podido demostrar dicho beneficio para la escalada de dosis (59), pero sí se esperaba una mejora en los resultados bioquímicos y tal vez en las tasas de fallo a distancia

(332). Según los estudios de escalada de dosis (60), el incremento de 8 Gy respecto a la dosis del protocolo precedente debería haber supuesto un 10-20% menos de FB. En la serie global tratada con 3D-CRT a 70 Gy tras una mediana de seguimiento de 7,8 años se produjeron 22 eventos de FB (18,8%), en comparación con 17 eventos (15,9%) tras una mediana de 6,5 años en la cohorte tratada con IG-IMRT a 78 Gy. Es decir, sólo se consiguió una reducción no significativa de 2,9 puntos en la tasa de FB. Sin embargo debe tenerse en cuenta que ambos grupos eran estadísticamente diferentes y que el protocolo de IG-IMRT a 78 Gy tuvo que enfrentarse a un escenario peor, en el que fueron más frecuentes los pacientes de alto riesgo, con estadios T más avanzados, niveles de PSA más elevados y puntuaciones de *Gleason* más altas. Además, como sucedió con los resultados de toxicidad, la cohorte tratada con 3D-CRT a dosis convencionales presentó unos resultados oncológicos especialmente buenos, similares o superiores a los de los brazos tratados a dosis convencionales en los fase III de escalada de dosis, posiblemente por el uso mayoritario de TDA en dicha serie.

Tabla 30: Comparación de los resultados oncológicos a 5 años de las dos cohortes consecutivas tratadas con 3D-CRT a 70 Gy (4C ó 7C) y con IG-IMRT a 78 Gy. Abreviaturas: 3D-CRT: Radioterapia conformada tridimensional; IG-IMRT: Radioterapia de intensidad modulada guiada por imagen ecográfica diaria; FU: Seguimiento mediano. SLFB: Supervivencia libre de fallo bioquímico; SLM: Supervivencia libre de metástasis; SG: Supervivencia Global; SCE: Supervivencia cáncer-específica. Definición de fallo bioquímico: Phoenix (PSA nadir +2). Todos los datos de supervivencia son porcentajes. Todas las pruebas Chi².

Estudio	N	FU (años)	Dosis (Gy)	Técnica	SLFB	SLM	SG	SCE
HUS, 2009	107	6,5	78	IG-IMRT (I-BEAM)	85,2	94,1	96,0	99,0
HUS, 2005	117	7,8	70	3D-CRT (4C vs 7C)	84,3	95,9	93,2	98,0
Valor de p					0,745	0,250	0,931	0,667

Finalmente, los resultados bioquímicos por grupos de riesgo se recogen en la tabla 31. Como puede verse, el beneficio del protocolo de la escalada de dosis con IG-IMRT recayó fundamentalmente en los grupos de riesgo intermedio y alto, donde se produjeron incrementos no significativos de la SLFB a 5 años de 10,2 y 8,3 puntos, respectivamente. Estos hallazgos eran esperables ya que en estos dos grupos era donde existía un mayor margen de mejora y están en la línea de lo mostrado en los ensayos randomizados. Aunque la escalada de dosis ha demostrado beneficio en todos los grupos de riesgo (59), la mejoría es mayor en pacientes con PSA inicial > 10 ng/ml (47, 49) y PSA inicial > 15 ng/ml (51). Razones estadísticas como sesgos de selección, un inadecuado tamaño muestral, un tiempo de seguimiento insuficiente o el

escaso número de eventos pueden justificar que no se haya alcanzado la significación estadística.

Tabla 31: Comparación de los resultados bioquímicos actuariales a 5 años por grupos de riesgo de las dos cohortes consecutivas tratadas con 3D-CRT a 70 Gy (4C ó 7C) y con IG-IMRT a 78 Gy. Abreviaturas: 3D-CRT: Radioterapia conformada tridimensional; IG-IMRT: Radioterapia de intensidad modulada guiada por imagen ecográfica diaria; FU: Seguimiento mediano. SLFB: Supervivencia libre de fallo bioquímico. Definición de fallo bioquímico: Phoenix (PSA nadir +2). Todos los datos de SLFB son porcentajes. Todas las pruebas χ^2 .

Estudio	N	FU (años)	Dosis (Gy)	Técnica	SLFB a 5 años (%)		
					Bajo	Intermedio	Alto
HUS, 2009	107	6,5	78	IG-IMRT (I-BEAM)	100	90,9	77,6
HUS, 2005	117	7,8	70	3D-CRT (4C vs 7C)	97,1	80,7	69,3
Valor de p					0,556	0,137	0,525

6 Conclusiones

1. El sistema ecográfico I-BEAM[®] es un método de guía por imagen no invasivo, rápido, sencillo, seguro y eficaz, permitiendo la corrección diaria de las variaciones inter-fracción y asegurando el posicionamiento en el contexto de un protocolo de escalada de dosis.
2. En nuestro estudio, el movimiento interno de la próstata inter-fracción fue prevalente, variable e impredecible, produciéndose fundamentalmente en la dirección dorso-ventral, posiblemente debido a las variaciones diarias en el llenado rectal. En el 95% de los casos la magnitud de este movimiento fue ≤ 8 mm (lateral), ≤ 11 mm (dorso-ventral) y ≤ 9 mm (cráneo-caudal), lo cual debe ser tenido en cuenta en el diseño de los márgenes de seguridad si no se utilizan métodos de IGRT.
3. De no haberse utilizado el sistema I-BEAM[®] para la corrección del posicionamiento, el 23,5% de las fracciones de IMRT se habrían administrado de forma incorrecta, produciéndose pérdidas geográficas del CTV e irradiación indebida de los órganos de riesgo, fundamentalmente el recto.
4. El protocolo de IG-IMRT a 78 Gy tuvo una excelente tolerancia, siendo capaz de reducir, de forma estadísticamente significativa, la toxicidad GU aguda grado ≥ 2 sin incrementar significativamente los síntomas GI agudos grado ≥ 2 .
5. La seguridad del protocolo de IG-IMRT a 78 Gy a largo plazo quedó demostrada, con toxicidades GU y GI grado ≥ 2 muy limitadas y equivalentes a las conseguidas con el protocolo previo con 3D-CRT a 70 Gy.
6. Entre todas las variables analizadas, solo la incidencia de toxicidad GI aguda se correlacionó significativamente con la aparición de toxicidad GI crónica.
7. El protocolo de escalada de dosis hasta 78 Gy con IMRT y guía por imagen ecográfica diaria produjo unos excelentes resultados bioquímicos a 5 años, superiores a los obtenidos con el protocolo previo con 3D-CRT a 70 Gy, aunque sin alcanzar la significación estadística. Estos resultados son similares o incluso superiores a los reportados por los estudios con escalada de dosis con 3D-CRT, con IMRT y con IG-IMRT.

8. Los factores asociados significativamente con la aparición de recaída bioquímica fueron el nivel de PSA inicial, el estadio T clínico y el riesgo de invasión de vesículas seminales y de afectación ganglionar según las fórmulas de Roach. Ninguna variable clínico-patológica se asoció significativamente con la aparición de metástasis a distancia, con una tendencia marginal para el estadio T clínico.

Capítulo III

TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO CON HIPOFRACCIONAMIENTO MODERADO Y ACELERADO EN CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO

1 Introducción

Como se ha visto en capítulos precedentes de esta Tesis, uno de los tratamientos habituales en cáncer de próstata (CaP) es la radioterapia externa (RTE) sola o en combinación con terapia de privación androgénica (TDA). Varios estudios han demostrado que las tasas de fallo bioquímico (FB) se reducen cuando se escala la dosis de radiación por encima de las dosis convencionales de 68-70 Gy hasta dosis de 76-79 Gy(47, 49). La escalada de dosis se ha convertido, en la actualidad, en el tratamiento estándar cuando se utiliza RTE, administrada con técnicas de radioterapia de intensidad modulada (IMRT) para limitar mejor las dosis altas en los tejidos sanos.

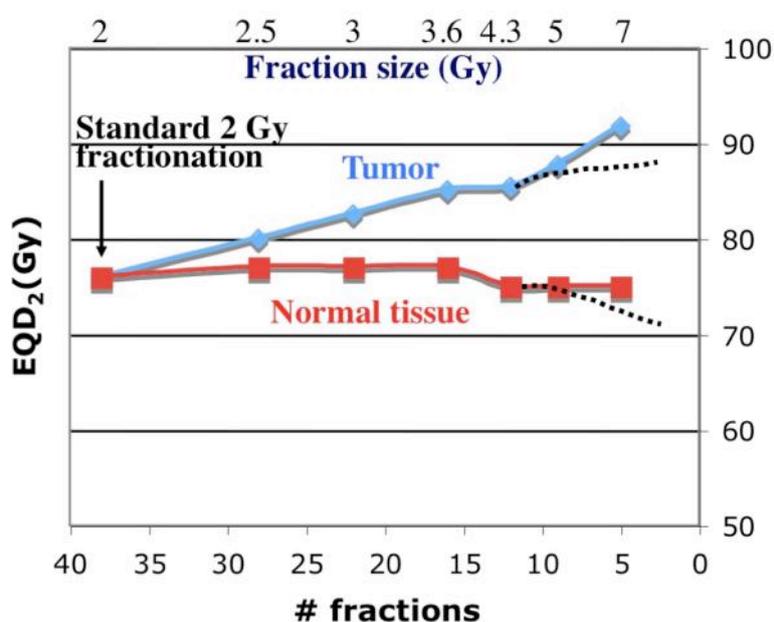


Figura 1: Dosis totales equivalentes a 2 Gy/fracción (EQD2) para cáncer de próstata (α/β : 1,5) y efectos tardíos de los tejidos normales (α/β : 3) frente a diferentes combinaciones de número de fracciones y dosis por fracción que conservan niveles similares de efectos tardíos, según predicción del modelo lineal cuadrático (LQ). Al aumentar la dosis por fracción se requiere una reducción de la dosis total para mantener la toxicidad tardía en niveles similares. La diferencia entre las líneas continuas y las líneas de puntos a la derecha de la gráfica indica de forma no cuantitativa un exceso potencial en la predicción del efecto biológico por el modelo LQ para fracciones muy grandes. Tomado de: Ritter M, Forman J, Kupelian P, Lawton C, Petereit D. Hypofractionation for prostate cancer. *Cancer J.* 2009;15(1):1-6.

Sin embargo, el fraccionamiento y el tiempo total de tratamiento óptimos para la irradiación del CaP siguen siendo objeto de intenso debate (ver Introducción, apartado 8.3.12). Se sabe que el CaP tiene una fracción de crecimiento baja, prolifera lentamente y su tiempo de duplicación potencial es largo(141, 142). Estos atributos son más típicos de los tejidos normales que exhiben reacciones tardías a la irradiación(143). Los tejidos de reacción tardía presentan unas curvas de supervivencia celular con un hombro ancho que se continúa con una caída brusca, caracterizándose por tener una relación α/β baja (α y β describen los componentes lineal

y cuadrático de la curva de supervivencia celular). La mayoría de los estudios estiman que el α/β en el CaP es bajo, aproximadamente de 1,5 Gy (144, 145), aunque a menudo con intervalos de confianza amplios. En cambio, para los tejidos normales circundantes se estima que esta relación es > 3 Gy, reportándose en el caso del recto relaciones $\alpha/\beta > 5$ Gy(146, 147). Un α/β bajo indica una mayor sensibilidad al uso de dosis por fracción más altas (hipofraccionamiento), sugiriendo una ventaja terapéutica en el uso del hipofraccionamiento en el caso del CaP.

La hipótesis del hipofraccionamiento se basa en el modelo lineal cuadrático (LQ), al menos en el rango de dosis por fracción de 1 a 6 Gy (333): si la relación α/β para el CaP es similar o inferior al de los tejidos circundantes responsables de la toxicidad secundaria a RTE, un esquema radioterápico que utilice mayores dosis por fracción reduciendo la dosis total de tratamiento, debería conseguir mejores resultados de control tumoral sin incrementar en exceso el riesgo de toxicidad tardía (figura 1). Esta hipótesis radiobiológica se apoya además en la relación dosis-respuesta establecida para CaP de riesgo intermedio a partir de la experiencia clínica de 7 series prospectivas y ensayos fase II-III previos (158, 159, 161, 334-337) (figura 2).

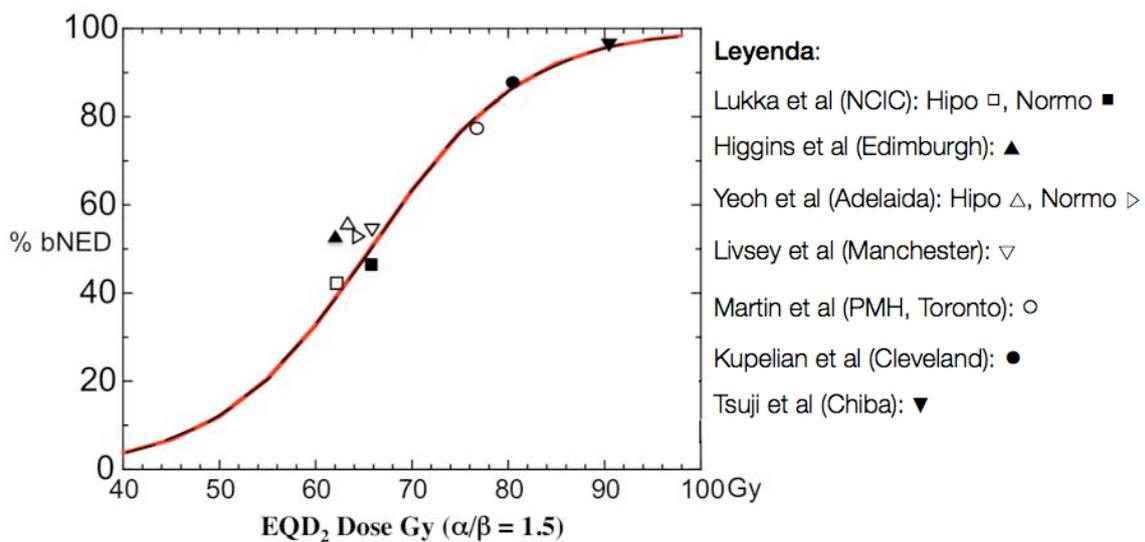


Figura 2: Tasas de SLFB y dosis equivalentes a partir de 7 estudios de hipofraccionamiento para cáncer de próstata de riesgo intermedio cuando se reporta de forma separada en los estudios. Se muestra la SLFB actuarial a 3-5 años según la definición ASTRO. La curva dosis-respuesta para RT administrada en fracciones de 2 Gy está adaptada de Fowler et al y se basa en datos de control bioquímico a 3-5 años en pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio a partir de 5 ensayos de fraccionamiento convencional (338). Los puntos de control bioquímico de los ensayos de hipofraccionamiento se representan como EQD2 asumiendo un α/β de 1,5. Tomado de: Ritter M, Forman J, Kupelian P, Lawton C, Petereit D. Hypofractionation for prostate cancer. Cancer J. 2009;15(1):1-6.

Además de las ventajas radiobiológicas para el tumor y la posibilidad de optimizar la *ratio* terapéutica, el hipofraccionamiento conlleva ventajas en cuanto a la optimización de recursos (fundamental en Servicios de Oncología Radioterápica con alta carga asistencial), reducción de costes y conveniencia para el paciente (menor número de sesiones y reducción del tiempo total

de tratamiento), muy importante en áreas sanitarias geográficamente extensas donde el paciente deba desplazarse grandes distancias.

Podemos dividir el hipofraccionamiento en dos tipos: el hipofraccionamiento moderado, que utiliza fracciones de tratamiento de 2,5-4,5 Gy en 12-28 fracciones, y el hipofraccionamiento extremo, con varios esquemas de dosis administrados en 5-7 fracciones con técnicas de radioterapia estereotáxica corporal (SBRT). El hipofraccionamiento extremo solo es posible con RTE de alta precisión, que incluye entre otros procedimientos el uso de inmovilizadores apropiados para técnicas estereotáxicas, realizar un control del posicionamiento y del movimiento interno del órgano mediante técnicas de guía por imagen (IGRT) en cada sesión, y una alta calidad en todas las etapas del tratamiento radioterápico. Este tipo de hipofraccionamiento no es objetivo de esta Tesis.

Al menos 6 ensayos aleatorizados Fase III han demostrado que el hipofraccionamiento moderado es seguro, al no observar un incremento de la toxicidad tardía en el brazo hipofraccionado respecto al fraccionamiento convencional (155-157, 159-161). Sin embargo, hasta la fecha ninguno de ellos ha conseguido trasladar los buenos resultados obtenidos en series prospectivas (158) y ensayos fase II (336) para demostrar beneficio en control de la enfermedad, si bien es cierto que en la mayoría de ellos las dosis elegidas en los brazos de hipofraccionamiento eran consideradas iso-efectivas a las de fraccionamiento convencional.

Hasta abril de 2011 en el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín (HUGCDN) el tratamiento estándar del CaP localizado con RTE se realizaba con técnica 3D-CRT a fraccionamiento convencional (1,8-2,0 Gy/fracción), irradiando las vesículas seminales y los linfáticos pélvicos a una dosis de 46-50 Gy en pacientes de riesgo intermedio y alto, respectivamente, hasta alcanzar una dosis máxima en próstata de 74 Gy. El 14 de abril de 2011 se presentó el primer protocolo de RTE con hipofraccionamiento moderado en CaP localizado, basado en la evidencia publicada (333, 339) y en la experiencia previa del Hospital Universitario de Salamanca (HUS).

2 Objetivos

1. Puesta en marcha de un protocolo de RTE con hipofraccionamiento moderado y acelerado en CaP localizado, con la hipótesis inicial de que la dosis nominal total y el fraccionamiento elegidos supondrán una escalada de dosis biológica para el tumor, manteniendo una toxicidad tardía similar a la del fraccionamiento estándar.
2. Evaluación de la tolerancia y seguridad del protocolo: comparación de las toxicidades agudas y crónicas con las recogidas en las series de Radioterapia Conformada Tridimensional (3D-CRT) a 70 Gy y de Radioterapia de Intensidad Modulada guiada por imagen ecográfica diaria (IG-IMRT) a 78 Gy, así como con las reportadas por la literatura.
3. Evaluación de la eficacia del protocolo: determinación de las supervivencias libre de fallo bioquímico (SLFB), de fallo local (SLFL), de recaída clínica (SLRC), de metástasis (SLM), supervivencia global (SG) y cáncer-específica (SCE), y comparación con las obtenidas en anteriores series y con las publicadas en la literatura para hipofraccionamiento moderado.

3 Pacientes y Métodos

3.1 *Diseño*

Cohorte de pacientes consecutivos tratados según un protocolo institucional con recogida prospectiva de datos de seguridad y eficacia. El diseño de volúmenes de tratamiento y la evaluación del plan dosimétrico fueron realizados por un único facultativo. El seguimiento de los pacientes se llevó a cabo en una consulta programada *ad hoc*, con recogida de datos de toxicidad aguda y crónica, así como de resultados oncológicos.

La elección la dosis total y el fraccionamiento se llevó a cabo en base a la literatura publicada, a la experiencia previa del HUS y a los objetivos clínicos. El esquema hipofraccionado debía suponer una escalada de dosis biológica a la próstata manteniendo la misma toxicidad tardía (esquema iso-tóxico), por lo que siguiendo las recomendaciones actuales de las sociedades científicas internacionales (10, 22) y en base a la experiencia previa con Radioterapia de Intensidad Modulada guiada por imagen diaria (IG-IMRT), se eligieron las dosis de 76 Gy para CaP de bajo riesgo y 78-80 Gy para CaP de riesgo intermedio y alto, como las dosis equivalentes que debía alcanzar el esquema hipofraccionado. Para un tratamiento de RTE estándar con técnica 3D-CRT y fraccionamiento convencional la dosis máxima a la próstata para todos los grupos de riesgo en el HUGCDN era de 72-74 Gy. Se asumió, por tanto, que 74 Gy era la dosis máxima recibida por parte de la vejiga y del recto en dichos tratamientos estándar y que suponía el límite que no debía sobrepasar el esquema hipofraccionado para mantener el mismo perfil de toxicidad. Para el cálculo de la dosis equivalente a 2 Gy/fracción (EQD2) se aplicó la fórmula del iso-efecto de Withers et al (154):

$$EQD2 = D \cdot \left[\left(d + \frac{\alpha}{\beta} \right) / \left(2 + \frac{\alpha}{\beta} \right) \right]$$

donde D es la dosis nominal administrada y *d* la dosis por fracción. De este modo, asumiendo un escenario conservador con un α/β de 1,5 Gy para la próstata, 3 Gy para los tejidos de respuesta lenta (responsables de la toxicidad tardía) y 10 Gy para los de respuesta rápida (responsables de la toxicidad aguda), se eligió una dosis nominal a la próstata de 61,6 Gy en 22 fracciones de 2,8 Gy/fracción para los pacientes con CaP de riesgo bajo y muy bajo, y de 64,4 Gy en 23 fracciones de 2,8 Gy/fracción para los pacientes de riesgo intermedio y alto. Las equivalencias de la dosis nominal total en EQD2 quedan recogidas en la tabla 1.

Tabla 1. Dosis nominal, fraccionamiento y equivalencias de dosis para el tumor, tejidos de respuesta aguda (rápidamente proliferantes) y tardía (lentamente proliferantes) en función del α/β , para irradiación del volumen prostático. Abreviaturas: DBE: Dosis Biológica Equivalente; EQD2: Dosis Total Normalizada a 2 Gy/fracción.

	Tumor	Tejidos normales de respuesta rápida	Tejidos normales de respuesta lenta
<i>RIESGO BAJO</i>			
Nº Fracciones (n)	22	22	22
Dosis por fracción (d)	2,8	2,8	2,8
Dosis nominal en Gy (nd)	61,6	61,6	61,6
α/β	1,5	3	10
EQD2 (Gy)	75,7	71,5	65,7
<i>RIESGO INTERMEDIO Y ALTO</i>			
Nº Fracciones (n)	23	23	23
Dosis por fracción (d)	2,8	2,8	2,8
Dosis nominal en Gy (nd)	64,4	64,4	64,4
α/β	1,5	3	10
EQD2 (Gy)	79,1	74,7	68,7

Seguendo el protocolo asistencial existente en el Servicio de Oncología Radioterápica del HUGCDN, se mantuvieron las indicaciones para la irradiación de las vesículas seminales distales (VSD) en pacientes de riesgo intermedio y los linfáticos pélvicos en pacientes de alto riesgo. Para la irradiación de las vesículas seminales la dosis nominal elegida fue de 42 Gy en 15 fracciones de 2,8 Gy/fracción, equivalentes en EQD2 a 51,6 Gy para tumor (α/β : 1,5), 48,7 Gy para tejidos de respuesta lenta, (α/β : 3) y 44,8 Gy para tejidos de respuesta rápida (α/β : 10). Para la irradiación de los linfáticos pélvicos se mantuvo el tratamiento normofraccionado de 46 Gy en 23 fracciones de 2,0 Gy.

3.2 Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión para el tratamiento hipofraccionado fueron los siguientes:

1. Ser mayor de edad.
2. Aceptación y firma del preceptivo consentimiento informado.
3. Diagnóstico de adenocarcinoma de próstata mediante biopsia transrectal eco-dirigida con al menos 5 cilindros por lóbulo. La posibilidad de incluir pacientes con diagnóstico casual por adenomectomía o resección transuretral prostática (RTU-P) se dejó a criterio del médico responsable.
4. Expectativa de vida estimada superior a 5 años.

5. Clasificación en los grupos de riesgo de la NCCN (10): Riesgo muy bajo o bajo que no sean candidatos a Braquiterapia LDR, riesgo intermedio y riesgo alto (tabla 2).
6. T1-T3a según el TNM de la AJCC 7ª edición (269) por tacto rectal, teniendo en cuenta la información aportada por pruebas de imagen (ecografía transrectal pre-biopsia, TC ó RMN). La inclusión de pacientes T3b y T4, dado el riesgo de mayor toxicidad rectal por la irradiación de volúmenes mayores se dejó a criterio del médico responsable una vez valorada la dosimetría.

Tabla 2. Clasificación del cáncer de próstata según riesgo de recurrencia tras tratamientos con intención curativa, según la National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Tomado de: National Comprehensive Cancer Network. Prostate Cancer (Version 1.2013). 2013 [March 9,2013]; Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.

Nivel de Riesgo de Recurrencia		Factor único/múltiple
<i>Clinicamente Localizado</i>	Muy Bajo	<ul style="list-style-type: none"> • PSA < 10 ng/ml. • <i>Gleason Score</i> ≤ 6. • cT1c. • Menos de 3 cilindros positivos. • Carga tumoral ≤ 50% en cada cilindro. • Densidad de PSA < 0,15 ng/ml/g.
	Bajo	<ul style="list-style-type: none"> • PSA ≤ 10 ng/ml. • <i>Gleason Score</i> ≤ 6. • cT1 - T2a.
	Intermedio	Uno o más de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • PSA 10 – 20 ng/ml. • <i>Gleason Score</i> 7. • cT2b - T2c.
	Alto	Uno ó más de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • PSA > 20 ng/ml. • <i>Gleason Score</i> 8 – 10. • cT3a.
<i>Localmente Avanzado</i>	Muy Alto	<ul style="list-style-type: none"> • cT3b-T4
<i>Metastásico</i>	---	<ul style="list-style-type: none"> • Cualquier T, N1. • Cualquier T, cualquier N, M1.

3.3 Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión para el tratamiento hipofraccionado fueron los siguientes:

1. Evidencia de metástasis ganglionares y/o a distancia.
2. Prostatectomía Radical (PR) previa.
3. Irradiación pélvica por otro tumor o braquiterapia prostática previas.
4. Carecer de TC/ RM abdominal y Gammagrafía ósea si criterios de alto riesgo.
5. Enfermedad inflamatoria intestinal activa.
6. Prótesis de cadera uni o bilateral.
7. Ser portador de sonda vesical.
8. Aunque inicialmente se consideró como criterio de exclusión presentar síntomas de prostatismo moderado-severo (IPSS \geq 15), se dejó a criterio de su médico responsable una vez valorado el riesgo clínico de toxicidad genitourinaria grave.

3.4 Evaluación clínica inicial

Todos los pacientes fueron evaluados clínicamente en consulta para valorar su posible inclusión en el protocolo. La evaluación clínica consistió en la realización de una historia clínica detallada, haciendo especial atención a la recogida de los siguientes datos:

1. Comorbilidades: Hipertensión arterial (HTA), Diabetes Mellitus (DM), Dislipemias (DLP) y Cardiopatía Isquémica.
2. PSA: Nivel de PSA al diagnóstico y previos, así como medicación que pudiera alterar las cifras de PSA.
3. Características clínicas del tumor: estadio T clínico en función de los hallazgos en tacto rectal (TR), ecografía transrectal (Eco-TR), TC y/o RMN. Los pacientes con sospecha de tumores cT2a-b por TR (lesión palpable que afecta a un solo lóbulo) pero con enfermedad bilateral en la biopsia fueron clasificados como cT2c.
4. Características patológicas del tumor: *Gleason Score*, número de cilindros extraídos y afectados, porcentaje de afectación del material de biopsia, presencia de invasión perineural.
5. Estudio de extensión en pacientes clasificados como Alto Riesgo (tabla 2): TC de abdomen y pelvis y Gammagrafía ósea.
6. Tratamiento con TDA: fecha de inicio, fármacos utilizados y duración prevista.
7. Situación basal previa al inicio de la RTE: Puntuación del *International Prostatic Symptom Score* (IPSS), Ritmo intestinal habitual (número de deposiciones diarias), presencia de hemorroides o sangrado habitual y función sexual, clasificada dentro

de alguno de los siguientes 3 apartados: normal, disfunción eréctil (DE) parcial (definida como presencia de erecciones pero de rigidez o duración insuficiente para llevar a cabo la penetración) y DE severa.

3.5 Simulación del tratamiento

La simulación 3D se llevó a cabo en todos los casos en el TC-simulador Siemens® *Somaton Sensation Open* del Servicio de Oncología Radioterápica del HUGCDN. Para la realización de la simulación se siguió un protocolo específico diseñado y consensuado previamente con el personal de enfermería y los técnicos especialistas en radioterapia (TERT). La preparación previa a la realización del TC-simulación incluía la realización de una dieta pobre en residuos un día antes, la aplicación de un enema tipo Micralax® la noche anterior y un enema tipo Cassen® de 250 ml la misma mañana del procedimiento (2-3 horas antes). Aproximadamente 30 minutos antes de la realización del TC el paciente debía beber entre 500 y 750 cc de agua y no orinar hasta haber terminado el procedimiento. El paciente era entonces posicionado en decúbito supino, con una almohada debajo de la cabeza, brazos colocados en el pecho, una cuña bajo las rodillas y un soporte de pies. El estudio se realizaba con un movimiento longitudinal de la mesa de 3 mm y un grosor de corte de 3 mm. Los límites superior e inferior de la región anatómica a explorar fueron L5 (L2 en caso de necesidad de irradiación de los linfáticos pélvicos) y 10 cm por debajo de las tuberosidades isquiáticas. A continuación se colocaban 2 marcas radio-opacas en la línea media (xifoides y pubis) y 2 laterales, debiendo coincidir en el mismo plano la marca en pubis y las 2 laterales. Antes de completar el procedimiento se realizaba una comprobación de la llenado del recto y la vejiga. La vejiga debía estar moderadamente llena y el recto lo más vacío posible, no pudiendo sobrepasar los 4 cm de diámetro máximo en sentido antero-posterior. En caso de dilatación rectal por gas o por heces el personal de enfermería procedía a la colocación de una sonda rectal o un enema tipo Micralax®, repitiéndose el TC tras un tiempo suficiente. Finalmente se realizaban los correspondientes tatuajes en la localización de las marcas radio-opacas y se tomaban las fotografías digitales de identificación del paciente y de localización de los tatuajes.

3.6 Contorneo de estructuras y diseño de volúmenes de interés

La delimitación de los diferentes volúmenes de interés se llevó a cabo en una estación de trabajo dotada con el *software* de contorneo Oncentra® de Nucletron® (figura 3). La

nomenclatura utilizada para los volúmenes de interés fue la recomendada en los informes ICRU-50 e ICRU-62 (242, 243).

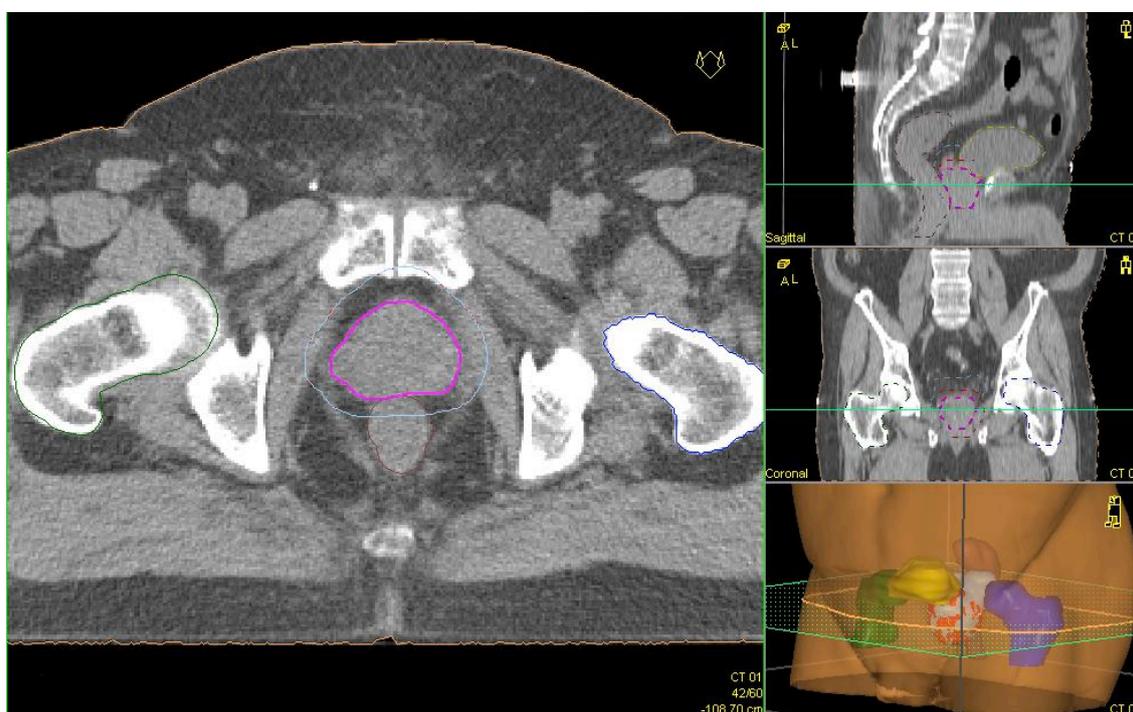


Figura 3: Ejemplo de contorneo de volúmenes en el software ONCENTRA[®] de Nucletron[®]. Verde: fémur derecho; azul: fémur izquierdo; amarillo: vejiga; marrón: recto; magenta: próstata + VSP; naranja: VSD; cian: PTV42; rojo: PTV64,4.

El contorneo de los órganos de riesgo (OARs) en cada uno de los pacientes fue realizado por un técnico dosimetrista, siendo supervisados y corregidos antes del contorneo de volúmenes de tratamiento. El volumen de recto se reconstruyó delimitando el contorno externo del recto en cada corte de TC individual, desde el esfínter interno como límite caudal hasta la flexura del sigma (máximo hasta el extremo craneal de las cabezas femorales) evitando la inclusión de la musculatura pubo-coxígea. Del mismo modo, el volumen de vejiga se reconstruyó delimitando el contorno externo del órgano completo, desde la parte más craneal hasta el plano de clivaje con la base prostática. Ambos fémures se contornearon delimitando la cabeza, cuello anatómico y región de los trocánteres hasta el fin de las tuberosidades isquiáticas. Los volúmenes de tratamiento fueron diseñados por un único facultativo del Servicio de Oncología Radioterápica (el Doctorando). El volumen blanco macroscópico (*Gross Target Volume* o GTV), equivalente al volumen blanco clínico (*Clinical Target Volume* o CTV) incluyó la próstata completa desde su base hasta el ápex y las vesículas seminales proximales (VSP), definidas como la parte más proximal a la próstata hasta 1 cm distal en las tres direcciones del espacio (CTV1). Adicionalmente y en función del grupo de riesgo se diseñaron otros dos CTVs, incluyendo las vesículas seminales distales en pacientes de riesgo intermedio (CTV2), y los tejidos periprostáticos (para englobar la posible extensión extracapsular, EEC), y los linfáticos pélvicos

en pacientes de alto riesgo (CTV3). Los tres CTVs y las dosis de prescripción en función de la clasificación por grupos de riesgo quedan resumidos en la tabla 3.

Tabla 3. Volúmenes y dosis de prescripción propuestos según grupos de riesgo			
Abreviaturas: CTV: <i>Clinical Target Volume</i> ; VSP: Vesículas Seminales Proximales; VSD: Vesículas Seminales Distales; EEC: Extensión Extracapsular; SIB: <i>Boost</i> Integrado Simultaneo.			
Volumen	Riesgo Bajo / Ultra-bajo	Riesgo Intermedio	Riesgo Alto
	Próstata + VSP	Próstata + VSP	Próstata + VSP + EEC
CTV1	61,6 Gy a 2,8 Gy/fx en 22 fx	64,4 Gy a 2,8 Gy/fx en 23 fx	64,4 Gy a 2,8 Gy/fx en 23 fx (SIB)
		VSD	VSD
CTV2	No	42 Gy a 2,8 Gy/fx en 15 fx	46 Gy a 2,0 Gy/fx en 23 fx
			Linfáticos pélvicos
CTV3	No	No	46 Gy a 2,0 Gy/fx en 23 fx

Los volúmenes blanco planificados (PTVs) para los CTV1 y CTV2 fueron generados de forma automática, añadiendo un margen de 1 cm en todas las direcciones excepto 0,6 cm en la dirección posterior (PTV1 y PTV2). En el caso de los linfáticos pélvicos (CTV3), se siguieron las guías de delimitación ganglionar de la RTOG (72), incluyéndose los iliacos comunes desde la mitad del cuerpo L5, los presacros hasta la altura de S3, los iliacos internos, externos y obturadores, con un margen manual de 7 mm en las tres direcciones hasta cubrir el último corte del PTV más inferior. Igualmente las láminas del MLC se ajustaron lo máximo posible al contorno del PTV.

3.7 Planificación del tratamiento

La planificación se llevó a cabo en estaciones de trabajo dotadas con los *software* de planificación Oncentra[®] de Nucletron[®] para tratamientos 3D-CRT (figura 4) y Eclipse[®] de Varian[®] para tratamientos VMAT (figura 5). Las dosis de prescripción quedan recogidas en la tabla 3. Los criterios genéricos de cobertura de los diferentes volúmenes de tratamiento fueron los siguientes: El 98% del PTV debía recibir el 100% de la dosis prescrita (V100 = 98%), siendo aceptable el 95%; el 100% del CTV debía recibir el 100% de la dosis prescrita (V100 = 100%); las dosis máximas (puntos calientes) debían ser < 107% de la dosis de prescripción y estar dentro del PTV.

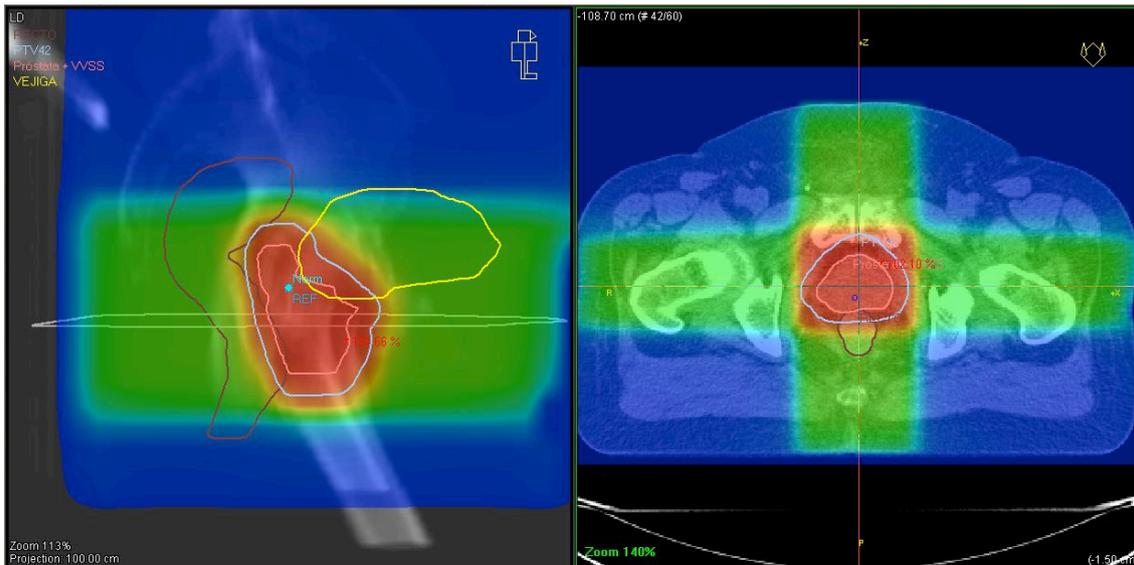


Figura 4: Ejemplo de planificación tratamiento hipofraccionado sobre próstata y VSD (primera fase, 42 Gy en 15 fracciones de 2,8 Gy/fracción) con una configuración de 4 campos. Software ONCENTRA[®] de Nucletron[®]. Verde: fémur derecho; azul: fémur izquierdo; amarillo: vejiga; marrón: recto; naranja: próstata + VSP + VSD; cian: PTV42.

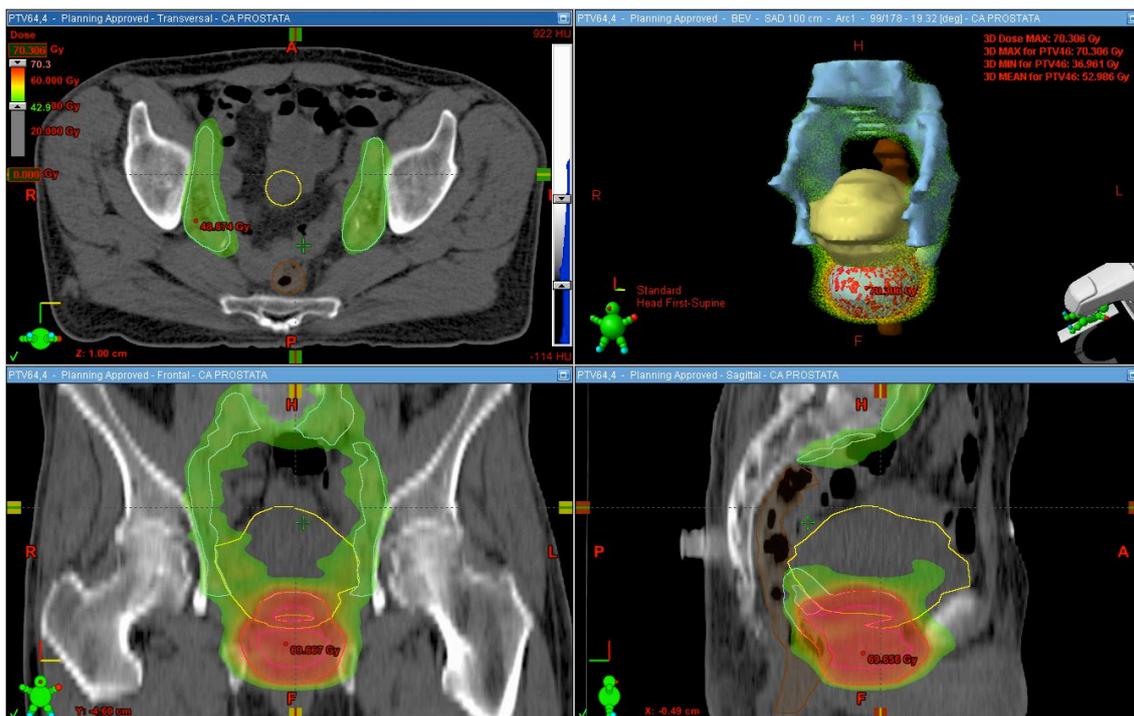


Figura 5: Ejemplo de planificación tratamiento hipofraccionado sobre Pelvis (46 Gy a 2,0 Gy/fracción) y *boost* integrado simultaneo sobre próstata y VSP (64,4 Gy a 2,8 Gy/fracción) con técnica VMAT (RapidArc[®]) y dos arcos con stop a 181° y 179°. Software ECLIPSE[®] de Varian[®]. Amarillo: vejiga; marrón: recto; cian: PTV46; magenta: próstata; rosa: VSD; rojo: PTV64,4.

Los parámetros de histograma dosis-volumen (HDV) y los límites de dosis para los OARs se determinaron mediante la conversión de los límites propuestos por el *Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic* (QUANTEC) (245) aplicando las fórmulas del modelo LQ y los α/β correspondientes (tabla 4). Para un α/β de 3, el cumplimiento de estos límites de dosis

para el recto conlleva una probabilidad < 15% de presentar una toxicidad rectal tardía grado ≥ 2 y < 10% de presentar una toxicidad rectal tardía grado ≥ 3 . En el caso de la vejiga no existen datos de probabilidad de toxicidad vesical tardía. Por tal motivo y debido a la mayor incidencia de síntomas urinarios en la fase aguda, se utilizó el α/β de 10 para proponer los parámetros de histograma que servirían como límites de dosis.

Tabla 4. Parámetros de Histograma Dosis Volumen y límites de dosis para recto y vejiga propuestos en QUANTEC para tratamientos de cáncer de próstata con radioterapia externa y equivalencia según el modelo lineal cuadrático. Relación α/β : 3 y 10, para recto y vejiga, respectivamente. Modificado de: Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constine LS, Eisbruch A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;76(3 Suppl):S10-9.

Recto: < 15% de probabilidad de toxicidad tardía grado ≥ 2 y < 10% de grado ≥ 3 .		
Parámetro a 2,0 Gy/fracción	Límite	Parámetro a 2,8 Gy/fracción
V50	< 50%	V42
V60	< 35%	V50,4
V65	< 25%	V56
V70	< 20%	V61,4
V75	< 15%	V64,4
Vejiga: No existen datos de probabilidad de toxicidad vesical.		
Parámetro a 2,0 Gy/fracción	Límite	Parámetro a 2,8 Gy/fracción
V65	< 50%	V61,6
V70	< 35%	V64,4
V75	< 25%	V70

Los pacientes de riesgo intermedio fueron planificados para recibir 42 Gy en 15 fracciones de 2,8 Gy/fracción sobre el CTV2 (próstata, vesículas seminales proximales y vesículas seminales distales) y a continuación, de manera secuencial, 22,4 Gy en 8 fracciones de 2,8 Gy/fracción sobre el CTV1 (próstata y vesículas seminales proximales), hasta alcanzar en este último volumen los 64,4 Gy en un total de 23 fracciones. Los pacientes de alto riesgo fueron planificados para recibir 46 Gy en 23 fracciones de 2,0 Gy/fracción sobre el CTV3 (próstata, vesículas seminales proximales, vesículas seminales distales y linfáticos pélvicos) y mediante técnica de *boost* integrado simultáneo (SIB) 64,4 Gy en 23 fracciones de 2,8 Gy/fracción sobre el CTV1 (próstata y vesículas seminales proximales). En ambos tratamientos (“Secuencial” y “Pelvis + SIB”) se utilizaron tanto técnicas 3D-CRT como VMAT.

La planificación del tratamiento se llevó a cabo siguiendo una estrategia de complejidad creciente, pasando de un plan inicial sencillo (4 campos en caja) a sucesivos planes más complejos (6 campos o VMAT con 1 ó 2 arcos dinámicos) si la planificación no cumplía con la cobertura mínima a los PTVs y/o los límites de dosis establecidos para los OARs.

Una vez evaluados los diferentes planes de tratamiento y aceptado el más adecuado, se conformaban dos campos de referencia (uno anterior a 0° y otro lateral a 270°) referenciados a marcas óseas conocidas y fácilmente identificables, con sus correspondientes radiografías reconstruidas digitalmente (DRRs), para realizar el control del posicionamiento en la unidad de tratamiento.

3.8 Tratamiento radioterápico y control del posicionamiento

Todos los tratamientos se llevaron a cabo en los dos aceleradores lineales multienergéticos Varian® del Servicio de Oncología Radioterápica del HUGCDN (modelos 2100 y 21EX-S). Ambos aceleradores están dotados con un MLC de 120 láminas, con un grosor de 0,5 cm en las 80 láminas centrales y 1 cm en las restantes. Utilizando los mismos aditamentos que en la TC-Simulación, cada paciente fue posicionado el día del inicio de tratamiento mediante el centrado de los tatuajes con los láseres del sistema de referencia del búnker, para a continuación realizar los movimientos de mesa necesarios para situarse en el isocentro de tratamiento. Una vez en esta posición, se procedió a marcar dicho isocentro con fuschina utilizando las guías de láser.

El control del posicionamiento se llevó a cabo siguiendo un protocolo *No-Action Level* (NAL) que se describe a continuación (340, 341): Los 5 primeros días de tratamiento se toman las imágenes de referencia planificadas mediante el sistema electrónico de visión portal de la unidad (EPID), fusionándose con las correspondientes DRRs en la red MOSAIQ® de Elekta® para determinar el error en el posicionamiento en los 3 ejes del espacio. De forma *online* se realizan los movimientos de corrección necesarios y se administra la fracción de tratamiento correspondiente. En esos 5 días no se realiza ninguna corrección *offline* para la fracción sucesiva, y únicamente se recogen los datos de los desplazamientos que serán posteriormente promediados y aplicados a partir del sexto día de tratamiento al resto de fracciones. El protocolo NAL es capaz de reducir la dispersión de los errores sistemáticos, dividiendo éstos por la raíz del número de sesiones que utilizamos para hacer la corrección (en este caso 5) (340, 341). El nuevo isocentro corrige al anterior y se marca con fuschina. A través de controles de imagen semanales se comprueba la estabilidad del posicionamiento. Si en dichos controles se objetivan desplazamientos < 5 mm en algún eje, no se realiza ninguna corrección, pero si el desplazamiento requerido es > 5 mm se añade a los promedios de los 5 primeros días, constituyendo la nueva corrección de base.

3.9 Tratamiento médico concomitante

Siguiendo el protocolo de consenso de los Servicios de Urología de los diferentes hospitales de la provincia y el Servicio de Oncología Radioterápica del HUGCDN, se mantuvieron las indicaciones para el tratamiento con TDA (tabla 5). El esquema constaba de la administración de un antiandrógeno durante 1 mes (habitualmente bicalutamida 50) y un análogo de la LH-RH a los 7-14 días de haberse iniciado el antiandrógeno, en formulación subcutánea o intramuscular de liberación controlada trimestral o semestral.

Tabla 5. Indicación de terapia de deprivación androgénica (TDA) según grupos de riesgo. Fuente: Protocolo asistencial Servicio Oncología Radioterápica del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín (HUGCDN). *Opcional: 36 meses si tumor localmente avanzado.			
TDA	Bajo / Ultra-bajo	Intermedio	Alto
Indicación	No	Sí	Sí
Neoadyuvancia	--	2 meses	3 meses
Tiempo total	--	6 meses	24-36 meses

3.10 Seguimiento y revisiones en consulta

Las revisiones clínicas en consulta durante la administración del tratamiento radioterápico fueron llevadas a cabo por todos los facultativos del Servicio de Oncología Radioterápica del HUGCDN, con una periodicidad semanal a partir de la segunda semana de tratamiento y en todos los casos con una evaluación previa por parte de enfermería.

Para homogeneizar los criterios a la hora de evaluar las distintas toxicidades se utilizó una modificación resumida de la escala de toxicidad de la *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) versión 4.03 (tabla 6). Con objeto de facilitar la recogida de datos se incluyó un cuestionario específico en formato electrónico en la ficha de cada paciente en la red MOSAIQ®, accesible desde cualquier estación de trabajo del área médica. Dicho cuestionario recogía la fecha y dosis de tratamiento en el momento de la consulta y se dividía en 4 dominios principales: toxicidad genitourinaria (GU), gastrointestinal alta (GI), toxicidad rectal y anal. Cada dominio constaba de un listado de diferentes signos y síntomas de toxicidad, cada uno de ellos configurados en un menú desplegable con el grado de severidad. Finalmente el cuestionario contaba con espacio para la recogida de la medicación administrada y notas aclaratorias.

Un mes después de la finalización de la RTE cada paciente era revisado para constatar la evolución de la toxicidad aguda, programándose a continuación las sucesivas visitas de control

en la consulta de tumores urológicos. La periodicidad fue la misma que la recomendada por las guías en el tratamiento de pacientes con CaP sometidos a tratamientos radioterápicos, es decir trimestral durante el primer año, semestral hasta cumplir los 5 años, y anual a partir de entonces. En cada consulta de seguimiento se llevó a cabo una anamnesis dirigida a detectar signos y síntomas de toxicidad crónica o de recidiva de la enfermedad, exploración física con tacto rectal si el caso lo requería, y determinaciones de PSA y niveles de testosterona en los pacientes con TDA. Para la evaluación de la toxicidad crónica se utilizó igualmente la escala CTCAE 4.03 (tabla 6). Tanto para la toxicidad aguda como crónica se consideró el grado 2 de severidad como el clínicamente más significativo para evaluar la seguridad del protocolo, ya que refleja una alteración moderada en el estado de salud del paciente que indica una intervención médica mínima, local o no invasiva. Las toxicidades grado 3-4, consideradas potencialmente graves, debían representar sólo casos anecdóticos.

En caso de sospecha de recaída local o sistémica se solicitaron las oportunas pruebas complementarias para confirmar o descartar dicha sospecha, incluyendo analítica (hemograma, bioquímica, PSA confirmatorio, testosterona basal, fosfatasa alcalina, LDH, calcio y vitamina D), Gammagrafía ósea, TC de abdomen y pelvis y RMN pélvica multiparamétrica (si sospecha de recaída local subsidiaria de rescate local). En caso de rectorragia y/o hematuria que no respondieran a tratamiento médico convencional se indicó la realización de las técnicas invasivas pertinentes (rectosigmoidoscopia y coagulación con láser *argon-beam*, o cistoscopia y tratamiento local de lesiones de cistitis actínica).

3.11 Análisis estadístico

Se consideró toxicidad aguda a aquella de aparición durante la administración de la RTE y hasta 6 meses después de la fecha de finalización del mismo, y tardía o crónica a aquella de aparición a partir de los 6 meses posteriores a la finalización de la RTE. Para el diagnóstico de fallo bioquímico se utilizó la definición de Phoenix (nadir de PSA + 2), considerándose como fecha de fallo bioquímico la misma que la determinación del PSA que cumplía el criterio diagnóstico. El cálculo de la SLFB, SLR, SLM, SG y SCE se llevó a cabo desde la fecha de inicio de la RTE hasta la fecha de recaída, muerte o última evaluación clínica. Para el análisis de la asociación entre las diferentes variables se utilizaron las pruebas Chi^2 para variables categóricas y *U de Mann-Whitney* para variables continuas. Para determinar la existencia de correlaciones directas entre variables categóricas se utilizó el Coeficiente de Correlación de Pearson. Para todos los test se consideró significativo un valor de $p < 0,05$ (bilateral). El análisis estadístico de todos los datos realizó con el paquete de software estadístico SPSS versión 19.0 (IBM, New York, NY).

Tabla 6. Escala de toxicidades genitourinarias y gastrointestinales según la *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) versión 4.03 (14/06/2010). Abreviaturas: AVD: Actividades de la vida diaria; FMD: Frecuencia miccional diurna; FMN: Frecuencia miccional nocturna.
Fuente: <http://www.hrc.govt.nz/sites/default/files/CTCAE%20manual%20-%20DMCC.pdf>

CONCEPTOS GENERALES					
Grados de Severidad					
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Efecto Adverso	Leve. Asintomático o síntomas leves. Solo observaciones clínicas o diagnósticas. Intervención no indicada.	Moderado. Intervención mínima, local o no invasiva indicada. Limitación para las AVD instrumentales apropiadas para la edad.	Grave o de importancia médica, pero no potencialmente mortal. Indica hospitalización o prolongación de la misma. Nutrición parenteral. Limitación para las AVD del autocuidado.	Consecuencias potencialmente mortales. Intervención urgente indicada.	Muerte en relación con el efecto adverso.
TOXICIDAD GENITOURINARIA					
Grados de Severidad					
Efecto Adverso	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Espasmo vesical	Intervención no indicada.	Espasmolíticos indicados.	Hospitalización indicada.	--	--
Cistitis no infecciosa	Hematuria microscópica. Mínimo incremento en la FMD o FMN diurna o nocturna, urgencia, disuria. Incontinencia de nueva aparición.	Hematuria moderada. Moderado incremento en la FMD o FMN, urgencia, disuria o incontinencia. Sonda o lavados vesicales indicados.	Hematuria macroscópica. Transfusión, medicación IV u hospitalización indicadas. Intervención electiva endoscópica, radiológica o quirúrgica indicada.	Consecuencias potencialmente mortales. Intervención radiológica o quirúrgica urgente indicada.	Muerte.
Urgencia urinaria	Presente	Intervención médica indicada.	--	--	--
Polaquiuria	Presente.	Intervención médica indicada.	--	--	--
Incontinencia urinaria	Ocasional (tos, estornudos, etc.). Pañales no indicados.	Espontánea. Pañales indicados.	Intervención indicada (clamp, inyecciones de colágeno). Intervención quirúrgica indicada.	--	--
Retención urinaria	Sondaje vesical o talla suprapúbica no indicados. Capaz de vaciar la vejiga con algún residuo.	Sondaje vesical o talla suprapúbica indicados. Medicación indicada.	Intervención electiva quirúrgica o radiológica indicada. Pérdida sustancial de la función del riñón afecto o masa.	Consecuencias potencialmente mortales. Fallo orgánico. Intervención quirúrgica urgente indicada.	Muerte.
Dolor en tracto urinario	Dolor leve.	Dolor moderado.	Dolor severo.	--	--

TOXICIDAD GENITOURINARIA (continuación)					
Grados de Severidad					
Efecto Adverso	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Obstrucción del tracto urinario	Asintomático. Solo observaciones clínicas o diagnósticas.	Sintomático pero no hidronefrosis, sepsis o insuficiencia renal. Dilatación uretral, sondaje vesical o talla suprapúbica indicados.	Sintomático con alteración de la función del órgano (hidronefrosis o insuficiencia renal). Intervención electiva endoscópica, radiológica o quirúrgica indicada.	Consecuencias potencialmente mortales. Intervención urgente indicada.	Muerte.
Hematuria	Asintomático. Solo observaciones clínicas o diagnósticas. Intervención no indicada.	Sintomático. Sondaje vesical o lavados vesicales indicados.	Hematuria macro; transfusión, medicación IV u hospitalización indicadas. Intervención electiva endoscópica, radiológica o quirúrgica indicada.	Consecuencias potencialmente mortales. Intervención radiológica o quirúrgica urgente indicada.	Muerte.
TOXICIDAD GASTROINTESTINAL					
Grados de Severidad					
Efecto Adverso	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Dolor abdominal	Dolor leve.	Dolor moderado.	Dolor grave.	--	--
Estreñimiento	Síntomas ocasionales o intermitentes. Uso ocasional de fármacos, modificación de dieta o enemas.	Síntomas persistentes con uso regular de laxantes o enemas.	Oclusión intestinal con indicación de evacuación manual.	Consecuencias potencialmente mortales. Intervención urgente indicada.	Muerte.
Diarrea	Incremento < 4 deposic. diarias o aumento leve del contenido de la ostomía sobre lo habitual.	Incremento 4-6 deposic. diarias o aumento moderado del contenido de la ostomía sobre lo habitual.	Incremento ≥ 7 deposic. diarias o aumento grave del contenido de la ostomía sobre lo habitual. Incontinencia. Hospitalización indicada.	Consecuencias potencialmente mortales. Intervención urgente indicada.	Muerte.
Incontinencia fecal	Requiere uso ocasional de pañales.	Requiere uso diario de pañales.	Síntomas graves. Intervención quirúrgica electiva indicada.	--	--
Proctitis	Incomodidad rectal, intervención no indicada.	Síntomas como incomodidad rectal, expulsión de sangre o moco. Intervención médica indicada.	Síntomas graves, urgencia o incontinencia fecal. Limitante para las AVD del autocuidado.	Consecuencias potencialmente mortales. Intervención urgente indicada.	Muerte.
Dolor rectal / anal	Dolor leve.	Dolor moderado.	Dolor grave.	--	--

TOXICIDAD GASTROINTESTINAL (continuación)

Grados de Severidad

Efecto Adverso	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Rectorragia / hemorragia anal	Leve. Intervención no indicada.	Síntomas moderados. Intervención médica o cauterización menor indicadas.	Indicación de transfusión, intervención quirúrgica electiva, endoscópica o radiológica.	Consecuencias potencialmente mortales. Intervención urgente indicada.	Muerte.
Úlcera, Fístula, Estenosis u Obstrucción rectal / anal	Asintomática. Solo observaciones clínicas o diagnósticas. Intervención no indicada.	Sintomática. Alteración de la función gastrointestinal (ej.: alteración de hábitos dietéticos, vómitos, diarrea).	Alteración grave de la función gastrointestinal. Nutrición, enteral, parenteral u hospitalización indicada. Intervención quirúrgica u endoscópica indicada.	Consecuencias potencialmente mortales. Intervención urgente indicada.	Muerte.
Necrosis rectal / anal	--	--	Nutrición enteral, parenteral u hospitalización indicadas. Intervención quirúrgica electiva, endoscópica o radiológica.	Consecuencias potencialmente mortales. Intervención urgente indicada.	Muerte.

4 Resultados

Entre el 28 de Abril de 2011 y el 29 de Julio de 2013, un total de 117 pacientes con diagnóstico de CaP localizado candidatos a tratamiento con RTE fueron incluidos en el protocolo de hipofraccionamiento. La mayor parte de los pacientes (n = 107, 91,4%) fueron remitidos desde los Servicios de Urología del HUGCDN y del Complejo Hospitalario Insular y Materno Infantil (CHUIMI), procediendo una menor proporción de pacientes de los Hospitales de Fuerteventura y Lanzarote. Sólo un paciente no pudo ser incluido en el análisis final al decidirse la interrupción del esquema hipofraccionado por toxicidad GI grado 2 tras 9 fracciones de tratamiento. La planificación de dicho paciente fue recalculada, recibiendo el resto de tratamiento con fraccionamiento convencional hasta una EQD2 de 76 Gy.

La mediana de seguimiento para la serie completa fue de 17 meses (rango completo: 2-36).

4.1 *Características clínicas de la cohorte*

En la tabla 7 se resumen las características clínicas y patológicas de los 116 pacientes evaluables. La mediana de edad en el momento de la primera evaluación clínica en el Servicio de Oncología Radioterápica del HUGCDN fue de 68 años (rango completo, 49-80).

En el momento de ser evaluados por primera vez 96 pacientes (82,8%) presentaban una o varias de las siguientes comorbilidades: HTA: 78 (67,2%), DM: 35 (30,2%), DLP: 40 (34,5%) y cardiopatía isquémica 26 (22,6%). El número de pacientes que presentaron 1, 2, 3 ó 4 de las anteriores condiciones fueron, respectivamente 41 (35%), 30 (25,9%), 22 (19,0%) y 3 (2,6%).

Respecto a la situación basal, se dispuso de datos de IPSS en 112 pacientes (96,6%), de ritmo intestinal en 102 (87,9%), de presencia de hemorroides y sangrado ano-rectal en 105 (90,5%), de función sexual en 109 (94,0%). La mediana de IPSS fue de 5 (rango: 0-30), con 13 pacientes (11,6%) presentando síntomas de prostatismo moderado o severo (IPSS \geq 15). La mediana de deposiciones diarias fue de 1 (rango: 1-3), con presencia de hemorroides y sangrado ano-rectal habitual en 29 (27,6%) y 23 (21,9%) pacientes, respectivamente. De los 109 pacientes de los que se dispuso de datos sobre función sexual, 58 (53,2%) presentaron una función sexual conservada antes del inicio del tratamiento radioterápico, 22 (20,2%) ya presentaban una DE parcial, y 29 (26,6%) una DE severa.

Tabla 7. Características clínicas y patológicas de los 116 pacientes. Abreviaturas: HTA: Hipertensión Arterial; DM: Diabetes Mellitus; DLP: Dislipemia; IPSS: *International Prostatic Symptom Score*; DE: Disfunción eréctil; TDA: Terapia de privación androgénica; PSA: Antígeno prostático específico; CTV: *Clinical Target Volume*; VSP: Vesículas seminales proximales; VSD: Vesículas seminales distales; 3D-CRT: Radioterapia Conformada Tridimensional; VMAT: Arcoterapia Volumétrica Modulada.

Variable	Cohorte completa (N = 116)	
Edad (años)	Mediana	68
	Rango	[49 – 80]
Seguimiento (meses)	Mediana	17
	Rango	[2 – 36]
Comorbilidades	HTA	78 (67,2%)
	DM	35 (30,2%)
	DLP	40 (34,5%)
	Cardiopatía Isquémica	26 (22,6%)
Situación basal (previa a la RTE)	IPSS	
	Mediana	5
	Rango	[0 – 30]
	≥ 15	13 (11,2%)
	Nº deposiciones/día	
	Mediana	1
	Rango	[1 – 3]
	Hemorroides	29 (25,0%)
	Sangrado rectal/anal	23 (19,8%)
	Función sexual	
	Normal	58 (50,0%)
	DE parcial	22 (19,0%)
	De severa	29 (25,0%)
Estadio T clínico	≤ T2a	54 (46,6%)
	T1b	1 (0,9%)
	T1c	47 (40,5%)
	T2a	6 (5,2%)
	T2b-T2c	48 (41,4%)
	T2b	22 (19,0%)
	T2c	26 (22,4%)
	≥ T3a	14 (12,1%)
	T3	7 (6,0%)
	T3a	2 (1,7%)

	T3b	4 (3,4%)
	T4	1 (0,9%)
Nivel de PSA (ng/ml)	Mediana	7,44
	Rango	[0,98 – 588,60]
	< 10	71 (61,2%)
	10-20	26 (22,4%)
	> 20	19 (16,4%)
<i>Gleason Score</i>	≤ 6	30 (25,9%)
	7	71 (61,2%)
	7 (3+4)	40 (34,5%)
	7 (4+3)	31 (26,7%)
	≥ 8	15 (12,9%)
	Patrón <i>Gleason 5</i>	10 (8,6%)
Porcentaje cilindros afectados	< 50%	51 (44,0%)
	≥ 50%	60 (51,7%)
Invasión Perineural	Presente	31 (26,7%)
Grupo de Riesgo	Muy Bajo / Bajo	9 (7,8%)
	Intermedio	72 (62,1%)
	Alto	35 (30,2%)
CTV tratado	CTV1 (Próstata + VSP)	116 (100%)
	CTV2 (Próstata + VSP + VSD)	106 (91,4%)
	CTV3 (Pelvis)	33 (28,4%)
Técnica RTE	3D-CRT	110 (94,8%)
	VMAT	6 (5,2%)
Dosis nominal	61,6 Gy a 2,8 Gy/fr.	8 (6,9%)
	64,4 Gy a 2,8 Gy/fr.	108 (93,1%)
Tiempo de RTE (días)	Mediana	33
	Rango completo	[30 – 44]
TDA	Sí	111 (95,7%)

El estadio T clínico fue determinado principalmente mediante tacto rectal realizado al diagnóstico por el urólogo remitente y recogido en la historia clínica de cada paciente. Dicho estadio pudo verse posteriormente corregido en función de pruebas de imagen (ecografía transrectal, TC y/o RMN) y los hallazgos patológicos de la biopsia. El TR fue positivo en 60 pacientes (51,7%) y negativo en 50 (43,1%), no siendo concluyente en 6 (5,2%). La ecografía

transrectal y la TC/RMN aportaron información adicional para la estadificación T en 39 (33,6%) y 2 (1,7%) pacientes, respectivamente. En 54 pacientes (46,6%) el estadio T clínico fue clasificado como \leq cT2a, en 48 (41,4%) como cT2b-T2c y en 14 (12,1%) como \geq cT3a. El estadio más frecuente fue el cT1c (47 pacientes, 40,5%). Un paciente (0,9%) fue estadificado como cT1b al ser diagnosticado como hallazgo incidental tras una RTU-P de un adenocarcinoma de próstata *Gleason Score* 9 (5+4) en el 9% del material. Dentro de la clasificación cT2, 6 pacientes (5,2%) pertenecían al subgrupo cT2a, 22 (19,0%) al cT2b y 26 (22,4%) al cT2c. Dentro de los pacientes localmente avanzados (\geq cT3a), 4 fueron estadificados como cT3b (3,4%) y 1 como cT4 (0,9%). En 7 pacientes (6,0%) el estadio T solo pudo ser clasificado como T3, sin ser posible su inclusión en ninguno de los 2 subgrupos.

La mediana de PSA al diagnóstico fue de 7,44 ng/ml (rango completo: 0,98-588,60). El PSA fue $<$ 10 ng/ml en 71 pacientes (61,2%), entre 10 y 20 ng/ml en 26 pacientes (22,4%) y $>$ 20 ng/ml en 19 (16,4%) pacientes.

Todos los pacientes obtuvieron la confirmación histológica de Adenocarcinoma mediante biopsia con aguja fina guiada por ecografía. En 30 pacientes (25,9%) el *Gleason Score* en la biopsia diagnóstica fue \leq 6, en 71 (61,2%) fue de 7 y en 15 (12,9%) fue \geq 8. La mediana de cilindros obtenidos en la biopsia fue de 10 (rango: 5-27), con una mediana de cilindros afectados de 4 (rango: 1-18). La mediana del porcentaje de afectación de los cilindros fue del 50% (rango: 8,3-100%), con 51 pacientes (44,0%) y 60 (51,7%) con afectaciones $<$ 50% y \geq 50%, respectivamente.

La gran mayoría de los pacientes (111, 95,7%) recibieron TDA con análogos LH-RH en esquema neoadyuvante, concomitante y adyuvante a la RTE. Las características de la TDA en la cohorte se detallan en la tabla 8. La mediana de tiempo de neoadyuvancia para los 111 pacientes fue de 3,1 meses (rango: 1,7-36,3). Para los pacientes de riesgo intermedio y alto la mediana de tiempo de neoadyuvancia fue de 2,8 (rango: 1,7-6,6) y 3,8 meses (rango: 1,7-36,3), respectivamente ($p < 0,0001$; prueba *U de Mann-Whitney*). En el momento del análisis de los datos, la mediana de duración de la TDA era de 6 meses (rango: 3-39), con 24 pacientes (21,6%) aún en tratamiento hormonal. De los 9 pacientes de bajo riesgo, 4 (44,4%) recibieron TDA, con una mediana de neoadyuvancia y duración total de 3,6 (rango: 2,6-4,6) y 6 meses (rango: 3-12), respectivamente.

Tabla 8. Terapia de Deprivación androgénica. Abreviaturas: AA: Antiandrógeno; aLHRH: Análogo de la LHRH; ND: No disponible.

Característica de la TDA		Cohorte N = 111
Sólo AA		0 (0%)
Sólo aLHRH		11 (9,9%)
AA + aLHRH		100 (90,1%)
AA utilizado	Bicalutamida 50	93 (93,0%)
	Bicalutamida 150	1 (1,0%)
	ND	6 (6,0%)
aLHRH utilizado	Leuprorelina	66 (59,5%)
	Triptorelina	32 (28,8%)
	Goserelina	6 (5,4%)
	ND	7 (6,3%)
Neoadyuvancia	Sí	110 (99,1%)
Tiempo Neoadyuvancia (meses)	Mediana	3,1
	Rango	[1,7 – 36,3]
Tiempo TDA (meses)	Mediana	6
	Rango	[3 – 39]
	En tratamiento	24 (21,6%)

4.2 Características dosimétricas y tratamiento radioterápico

Se dispuso de datos dosimétricos en 103 de los 116 pacientes evaluables. Los datos de 13 pacientes no pudieron ser recuperados por un error informático que impidió el acceso a los registros. Las características dosimétricas disponibles se resumen en la tabla 9.

Tabla 9. Características dosimétricas de las planificaciones de radioterapia externa en N = 103. Abrev.: HDV: Histograma dosis-volumen; PTV: Volumen Blanco Planificado; SD: Desviación estándar.

	Volúmenes (cc)			Parámetros de HDV (%)						
	PTV			Recto				Vejiga		
		Recto	Vejiga	V42	V50,4	V56	V61,6	V64,4	V61,6	V64,4
Mediana	137,0	82,1	145,7	35,2	20,8	14,3	7,4	0,6	13,2	0,8
Media	144,1	84,8	173,9	35,8	21,9	14,6	7,5	1,8	14,3	2,7
SD	40,3	25,0	97,3	10,4	8,1	5,6	4,2	2,5	7,9	3,8
Máximo	272,1	150,9	455,4	65,4	50,9	40,7	27,9	10,0	46,0	15,7
Mínimo	61,1	41,2	59,5	10,7	5,8	3,6	0,2	0,0	0,0	0,0

Todos los pacientes de los que se dispuso de datos dosimétricos cumplieron con los límites de dosis para la vejiga y 95 (92,2%) lo hicieron para el recto (variable dicotómica, analizada como “sí vs. no” para cada límite de dosis propuesto). Ocho pacientes (7,8%) no cumplieron con el límite $V42 < 50\%$, de los cuales dos (1,9%) además no cumplieron con el $V50,4 < 35\%$. Ni el tratamiento con “Pelvis + SIB”, ni el volumen de PTV, ni el de recto se asociaron significativamente con el no-cumplimiento de estos dos límites ($p > 0,05$ en todos los casos). La elección de la técnica de RTE (3D-CRT o VMAT tampoco influyó significativamente en el cumplimiento de los límites de dosis ($p = 0,605$), aunque debe tenerse en cuenta que solo 6 pacientes fueron planificados con VMAT.

Respecto al tratamiento radioterápico, 110 (94,8%) pacientes recibieron tratamiento con técnicas 3D-CRT y 6 (5,2%) con VMAT. De los 6 pacientes tratados con VMAT, 4 pertenecían al grupo de riesgo alto y 2 al de riesgo intermedio, 3 recibieron irradiación pélvica, 4 se trataron con técnica de SIB y 2 con técnica secuencial. De los 116 pacientes evaluables, 33 (28,4%) recibieron irradiación pélvica normofraccionada con SIB hipofraccionado según se indicaba en el protocolo, 3 de ellos (9,1%) con técnica VMAT. Todos los pacientes que recibieron este tratamiento pertenecían al grupo de alto riesgo. Ciento siete pacientes (92,2%) recibieron irradiación sobre las VSD, 73 (68,2%) a una dosis de 42 Gy a 2,8 Gy/fracción y 34 (31,8%) a 46 Gy a 2,0 Gy/fracción. De los 34 pacientes que recibieron RTE normofraccionada sobre las VSD, 33 (97,1%) lo hicieron dentro del CTV3 junto con los linfáticos pélvicos, y uno (2,9%) en el CTV2. Este último paciente recibió un tratamiento de 23 fracciones y SIB hipofraccionado con técnica VMAT. Ocho pacientes (6,9%) recibieron tratamiento únicamente en la próstata y las VSP a una dosis de 61,6 Gy en 22 fracciones de 2,8 Gy/fracción. Todos los pacientes que recibieron este tratamiento pertenecían al grupo de bajo riesgo. Dos pacientes de riesgo alto y 1 de riesgo bajo recibieron el protocolo de tratamiento para el riesgo intermedio, los dos primeros por alto riesgo de toxicidad abdominal en caso de irradiación pélvica y el último por motivo desconocido.

4.3 Resultados de toxicidad aguda

4.3.1 Toxicidad aguda genitourinaria, gastrointestinal alta, rectal y anal

Se dispuso de datos de toxicidad aguda GU, GI, Rectal y Anal en los 116 pacientes evaluables. Los resultados de toxicidad aguda GU, GI, Rectal y Anal se recogen en la tabla 10.

Tabla 10. Toxicidad aguda (durante la radioterapia hasta 6 meses) según la escala CTCAE 4.03. N = 116. Abreviaturas: GU: Genitourinaria; GI: Gastrointestinal alta.

Severidad	GU	GI	Rectal	Anal
Grado 0	13 (11,2%)	31 (26,7%)	42 (36,2%)	51 (44,0%)
Grado 1	75 (64,7%)	62 (53,4%)	32 (27,6%)	58 (50,0%)
Grado 2	28 (24,1%)	23 (19,8%)	42 (36,2%)	7 (6,0%)
Grado 3	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 5	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Ninguna característica clínica basal de la cohorte se relacionó significativamente con la aparición de toxicidad aguda, aunque se observó una mayor proporción de toxicidad aguda entre los pacientes con síntomas de prostatismo moderado-severo antes del tratamiento (tabla 11). Así, el 46,1% de los pacientes con IPSS ≥ 15 presentaron toxicidad aguda GU grado 2, frente al 21,2% de aquellos con IPSS < 15 ($p = 0,142$).

Tabla 11. Influencia de la situación basal en la aparición de toxicidad aguda grado 2. Abreviaturas: GU: Genitourinario; GI: Gastrointestinal; IPSS: *International Prostatic Symptom Score*. Todos los números en porcentaje. Prueba χ^2 para todas las comparaciones.

Toxic.	IPSS			Hemorroides			Rectorragia		
	<15 N = 99	≥ 15 N = 13	P	No N = 76	Sí N = 29	P	No N = 82	Sí N = 23	P
GU	21,2	46,1	0,142	--	--	--	--	--	--
Rectal	--	--	--	--	--	--	40,2	26,1	0,418
Anal	--	--	--	6,6	6,9	0,264	6,1	8,7	0,303

No se encontró ninguna asociación estadísticamente significativa entre el cumplimiento o no de los diferentes límites de dosis para recto y vejiga y la toxicidad aguda GU, GI, Rectal y Anal en los 103 pacientes en los que se dispuso de datos dosimétricos. Tampoco hubo asociación entre la toxicidad aguda GU y los límites de dosis para la vejiga analizados (V61,6 y V64,4, $p = 0,327$ y $0,640$, respectivamente; Prueba χ^2). Sin embargo sí se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre la toxicidad rectal aguda y 4 límites de dosis para el recto. Así, la aparición de toxicidad rectal aguda se asoció significativamente al porcentaje de volumen de recto que en la planificación recibía 50,4, 56, 61,6 y 64,4 Gy ($p = 0,012$, $0,007$, $0,011$ y $0,042$, respectivamente; Prueba *U de Mann-Whitney*). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que los límites de dosis proceden de los propuestos por QUANTEC, referidos a efectos tardíos y no agudos.

Para evaluar la asociación del tratamiento hipofraccionado con la aparición de toxicidad aguda, se analizaron de manera separada los 3 esquemas de irradiación: “Pelvis + SIB” en pacientes de alto riesgo, el tratamiento hipofraccionado de las VSD en pacientes de riesgo intermedio y el tratamiento sin VSD en pacientes de bajo riesgo. El análisis de los 3 esquemas de RTE en función del grupo de riesgo y la toxicidad aguda se recogen en la tabla 12. Se encontró una relación estadísticamente significativa entre la aparición de cualquier toxicidad aguda grado 2 y el tratamiento con “Pelvis + SIB”. Al analizar separadamente los pacientes que recibieron RTE sobre las VSD dentro del CTV3 (junto con la pelvis y por lo tanto a una dosis de 46 Gy a 2 Gy/fracción) frente a aquellos que recibieron dosis de 42 Gy a 2,8 Gy/fracción, se observó la misma relación estadísticamente significativa con la toxicidad grado 2, excepto en la toxicidad rectal en la que la diferencia no alcanzó la significación. La ausencia de diferencias significativas en las toxicidades G2 entre pacientes que recibieron RTE sobre las VSD frente a aquellos que no la recibieron, podría sugerir que la relación entre “Pelvis + SIB” y toxicidad grado 2 se debe a la irradiación del volumen pélvico y no a la inclusión o no de las VSD o al fraccionamiento utilizado. Sin embargo hay que tener en cuenta que solo 10 pacientes de la cohorte no recibieron tratamiento sobre las VSD.

Tabla 12. Influencia de los diferentes esquemas de tratamiento (dosis, volumen y fraccionamiento) en la aparición de toxicidad aguda grado 2. Abreviaturas: SIB: *Boost* Integrado Simultáneo; VSD: Vesículas Seminales Distales; GU: Genitourinario; GI: Gastrointestinal. Todos los números en porcentaje. Prueba Chi² para todas las comparaciones.

Toxic.	Pelvis + SIB			Dosis/Fracc. VSD (Gy)			RTE sobre las VSD		
	Si N=33	No N=83	p	46 N=33	42 N=73	p	Sí N=106	No N=10	p
GU	48,4	13,2	0,001	48,4	10,9	< 0,0001	22,6	30,0	0,700
GI	33,3	14,4	0,008	33,3	15,0	0,012	20,7	10,0	0,528
Rectal	54,5	28,9	0,034	54,5	30,1	0,053	37,7	20,0	0,466
Anal	15,2	2,4	0,007	15,2	1,3	0,004	5,7	10,0	0,743

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la administración del tratamiento hipofraccionado con 3D-CRT o VMAT en cuanto toxicidad aguda GU (p = 0,951), GI (p = 0,279), rectal (p = 0,278) o anal (p = 0,805).

4.3.2 Toxicidad aguda sexual

Se dispuso de datos de toxicidad aguda sexual en 85 pacientes de los 116 evaluables, 81 de ellos con datos sobre su función sexual basal. Un total de 10 pacientes (11,8%) mantuvieron una

función sexual normal, 8 (9,4%) presentaron una DE parcial y 67 (78,8%) una DE severa. Se observó un empeoramiento de la función sexual reportada en el 75% (30/40) de los pacientes con función sexual normal previa y en el 73,3% (11/15) de los pacientes con DE parcial previa, persistiendo sin cambios el 100% (26/26) de los pacientes con DE severa previa ($p = 0,001$).

La influencia de la TDA en el empeoramiento agudo de la función sexual no fue estadísticamente significativa ($p = 0,140$) debido a que sólo 3 pacientes con datos de toxicidad sexual aguda no fueron tratados con TDA. La duración de la neoadyuvancia tampoco mostró un impacto significativo en la toxicidad aguda sexual ($p = 0,976$; prueba *U de Mann-Whitney*), mientras que el tiempo total de TDA mostró una tendencia a la significación ($p = 0,054$; prueba *U de Mann-Whitney*). En los 8 pacientes que mantuvieron una función sexual normal, la media de tiempo de TDA fue de 7,1 meses (DE: 4,5), mientras que en los 51 pacientes que presentaron un DE completa la media de tiempo de TDA fue de 11,2 meses (DE: 7,9). La técnica de RTE (3D-CRT vs. VMAT) no se asoció significativamente con la toxicidad sexual aguda ($p = 0,490$).

4.4 Resultados de toxicidad tardía

4.4.1 Toxicidad tardía genitourinaria, gastrointestinal alta, rectal y anal

Se dispuso de datos de toxicidad tardía GU, GI y Anal en 106 pacientes y Rectal en 107 pacientes. Los resultados de toxicidad tardía GU, GI, Rectal y Anal se recogen en la tabla 13.

Tabla 13. Toxicidad tardía (> 6 meses) según la escala CTCAE 4.03. N = 105. Abreviaturas: GU: Genitourinaria; GI: Gastrointestinal alta. *N = 106 para datos de toxicidad rectal tardía.				
Severidad	GU	GI	Rectal*	Anal
Grado 0	68 (64,2%)	89 (84,0%)	72 (67,3%)	90 (84,9%)
Grado 1	30 (28,3%)	15 (14,1%)	20 (18,7%)	14 (13,2%)
Grado 2	7 (6,6%)	2 (1,9%)	14 (13,1%)	2 (1,9%)
Grado 3	1 (0,9%)	0 (0%)	1 (0,9%)	0 (0%)
Grado 4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 5	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Durante el seguimiento se produjeron dos casos de toxicidad tardía grado 3, uno GU (0,9%) y uno rectal (0,9%). El primero de ellos presentó un episodio de retención aguda de orina que precisó sondaje vesical 20,8 meses tras el fin de la RT, seguido de un segundo episodio consecuencia de una lesión uretral iatrogénica. El segundo paciente fue intervenido

quirúrgicamente 7,1 meses después del fin de la RT por un cuadro de obstrucción intestinal por adherencias, presentando en el postoperatorio episodio de hemorragia digestiva baja que precisó transfusión de hemoderivados. Tras la realización de una colonoscopia, se diagnosticó proctitis actínica y se realizó en un segundo tiempo tratamiento con láser-argón.

Tampoco se encontró ninguna característica clínica basal relacionada significativamente con la aparición de toxicidad tardía, salvo la presencia de síntomas de prostatismo moderado-severo antes del tratamiento (tabla 14). El 8,3% de los pacientes con IPSS ≥ 15 presentaron toxicidad GU tardía grado 2, frente al 6,7% de aquellos con IPSS < 15 ($p = 0,043$).

Tabla 14. Influencia de la situación basal en la aparición de toxicidad tardía grado 2.
Abreviaturas: GU: Genitourinario; GI: Gastrointestinal; IPSS: *International Prostatic Symptom Score*.
Todos los números en porcentaje. Prueba χ^2 para todas las comparaciones.
*N = 21 para toxicidad rectal tardía.

Toxic.	IPSS			Hemorroides			Rectorragia		
	<15 N=90	≥ 15 N=12	P	No N=70	Sí N=26	P	No N=76	Sí N=20*	P
GU	6,7	8,3	0,043	--	--	--	--	--	--
Rectal	--	--	--	--	--	--	13,2	14,3	0,961
Anal	--	--	--	0,0	3,8	0,247	0,0	5,0	0,140

No se encontró ninguna asociación estadísticamente significativa entre el cumplimiento o no de los diferentes límites de dosis para recto y vejiga y la toxicidad tardía GU, GI, Rectal y Anal en los 103 pacientes en los que se dispuso de datos dosimétricos. Sin embargo sí se hallaron asociaciones estadísticamente significativas entre la toxicidad GU y rectal tardía y algunos de los parámetros de HDV propuestos como límites de dosis para vejiga y recto, respectivamente (tablas 15 y 16). Así, la aparición de toxicidad GU tardía se asoció significativamente al porcentaje de volumen de vejiga que en la planificación recibía 64,4 Gy ($p = 0,029$), y la aparición de toxicidad rectal tardía se asoció significativamente con los porcentajes de volumen de recto que recibían en la planificación dosis de 50,4 y 56 Gy ($p = 0,034$ y $0,013$, respectivamente; Prueba *U de Mann-Whitney*). Las medianas de V50,4 para pacientes con toxicidad rectal tardía grado 0 y grado 2 fue de 20,5% y 28,1%, respectivamente. Del mismo modo, las medianas de V56 para pacientes con toxicidad rectal tardía grado 0 y grado 2 fue de 13,6% y 19,1% respectivamente (tabla 16).

Tabla 15. Asociación entre los parámetros de histograma dosis-volumen propuestos para la vejiga (porcentaje de volumen que recibe determinada dosis) y la aparición de toxicidad genitourinaria (GU) tardía ≤ 2 para N = 92. Prueba U de Mann-Whitney para todas las comparaciones.

Toxicidad	N	%	V61,1 < 50%	V64,4 < 35%
Grado 0	63	Mediana	12,4	0,2
		Rango	[0 – 36,7]	[0 – 11,3]
Grado 1	24	Mediana	15,6	3,4
		Rango	[5,7 – 29,0]	[0 – 15,7]
Grado 2	5	Mediana	22,4	0,4
		Rango	[0 – 25,3]	[0 – 3,9]
Valor de p			0,074	0,029

Tabla 16. Asociación entre los parámetros de histograma dosis-volumen propuestos para el recto (porcentaje de volumen que recibe determinada dosis) y la aparición de toxicidad rectal tardía ≤ 2 para N = 93. Prueba U de Mann-Whitney para todas las comparaciones.

Toxic.	N	%	V42 < 50%	V50,4 < 35%	V56 < 25%	V61,1 < 20%	V64,4 < 15%
Grado 0	64	Mediana	34,2	20,5	13,6	7,3	0,6
		Rango	[14,3-54,7]	[6,5-36,1]	[3,6-23,6]	[0,2-14,4]	[0-10]
Grado 1	19	Mediana	34,2	20,0	14,3	7,4	0,3
		Rango	[10,7-62,5]	[5,8-32,3]	[3,9-20,7]	[0,80-13,6]	[0-9,4]
Grado 2	10	Mediana	42,1	28,1	19,1	10,6	2,7
		Rango	[23,7-62,8]	[18,7-50,9]	[14,3-22,9]	[6,9-14,3]	[0,10-6,5]
Valor p			0,129	0,034	0,013	0,055	0,195

En cuanto al impacto del protocolo de tratamiento, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la toxicidad tardía GU entre pacientes tratados con “Pelvis + SIB” y aquellos que no recibieron irradiación pélvica ($p = 0,498$; Prueba Chi^2).

En el caso de la toxicidad tardía GI, aunque se observó una mayor toxicidad del tratamiento “Pelvis + SIB”, dicha diferencia no alcanzó la significación estadística ($p = 0,120$; Prueba Chi^2). Así, no se observó ninguna toxicidad tardía GI en el 75% de los pacientes tratados con “Pelvis + SIB” frente al 87,2% de los pacientes tratados sin pelvis. En ambos casos las toxicidades GI tardías presentes fueron grado 2 o menos.

En el caso de la toxicidad tardía rectal, no se observaron diferencias significativas entre la irradiación o no del volumen pélvico ($p = 0,083$; Prueba Chi^2), entre el tratamiento de las VSD normo o hipofraccionado ($p = 0,142$; Prueba Chi^2) ni entre la irradiación o no de las VSD ($p = 0,570$; Prueba Chi^2), aunque hay que tener en cuenta que solo 8 pacientes no recibieron tratamiento en las VSD.

Respecto a la toxicidad tardía anal, tampoco se observaron diferencias significativas entre la irradiación o no del volumen pélvico ($p = 0,524$; Prueba Chi^2), entre el tratamiento de las VSD normo o hipofraccionado ($p = 0,587$; Prueba Chi^2) ni entre la irradiación o no de las VSD ($p = 0,468$; Prueba Chi^2).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la administración del tratamiento hipofraccionado con 3D-CRT o VMAT en cuanto toxicidad tardía GU ($p = 0,402$), GI ($p = 0,606$), rectal ($p = 0,718$) o anal ($p = 0,627$).

Finalmente se llevó a cabo un test de correlación de Pearson para determinar si existía una correlación entre la toxicidad aguda y la tardía. En el caso de las toxicidades GU y anal, esta correlación no fue significativa, pero en el caso de las toxicidades GI y rectal se encontraron correlaciones positivas en ambos casos, con unos coeficientes de Pearson de 0,255 ($p = 0,008$) y 0,197 ($p = 0,041$), respectivamente.

4.4.2 Toxicidad tardía sexual

De los 116 pacientes de la cohorte, 95 fueron evaluables para toxicidad sexual tardía, 91 de los cuales tenían además datos sobre su función sexual basal. Un total de 15 pacientes (15,8%) reportaron una función sexual normal, 16 (16,8%) presentaron una DE parcial y 64 (67,4%) una DE severa. Se observó una asociación estadísticamente significativa entre el estatus sexual basal y la aparición de toxicidad sexual tardía ($p < 0,0001$). De 47 pacientes que partían con una función sexual normal, 33 (70,2%) presentaron un empeoramiento a DE parcial o severa; de 16 pacientes con DE parcial previa, 1 (6,3%) normalizó su función sexual reportada, 4 (25,0%) persistieron con DE parcial y 11 (68,7%) empeoraron a DE severa; finalmente, de 28 pacientes con DE severa previa, 1 (3,6%) reportó una mejoría a DE parcial, persistiendo el resto (96,4%) con DE severa.

Al igual que lo observado para la toxicidad sexual aguda, la influencia de la TDA en el empeoramiento tardío de la función sexual no fue estadísticamente significativa ($p = 0,570$), debido a que sólo 3 pacientes con datos de toxicidad sexual tardía no fueron tratados con TDA. La duración de la neoadyuvancia tampoco impactó significativamente en la toxicidad sexual tardía ($p = 0,970$; prueba *U de Mann-Whitney*), mientras que el tiempo total de TDA sí se asoció significativamente a la aparición de toxicidad sexual ($p = 0,045$, *U de Mann-Whitney*). En los 13 pacientes que mantuvieron una función sexual normal, la media de tiempo de TDA fue de 7,2 meses (SD: 3,4), mientras que en los 47 pacientes que presentaron un DE completa la media de tiempo de TDA fue de 11,9 meses (SD: 8,3). La técnica de RTE (3D-CRT vs. VMAT) no se asoció significativamente con la toxicidad sexual tardía ($p = 0,276$).

También en este caso se llevó a cabo un test de correlación de Pearson, para determinar la existencia o no de una correlación entre la toxicidad sexual aguda y tardía. El empeoramiento agudo de la función sexual se relacionó significativamente con la disfunción sexual tardía, con un coeficiente de correlación de 0,603 ($p < 0,0001$).

4.5 Resultados de eficacia

Se dispuso de datos de respuesta bioquímica en 112 pacientes, con una mediana de determinaciones de PSA de 4 (rango: 1-9). La mediana del nadir de PSA después del tratamiento fue de 0,02 ng/ml (rango: 0,00-1,794), con una mediana de tiempo al nadir de 6 meses (rango: 1-30). Cien pacientes (89,3%) alcanzaron un nadir $< 0,50$ ng/ml. Un total de 110 pacientes (98,2%) se encontraban libres de fallo bioquímico en el momento de su última evaluación en consulta. Los únicos 2 pacientes que presentaron recaída bioquímica pertenecían al grupo de riesgo alto, de forma que la tasa de SLFB fue del 100%, 100% y 94,1% en los grupos de riesgo bajo, intermedio y alto, respectivamente. La SLFB estimada a 3 años fue del 97,9% para la serie global, y de 100%, 100% y 92,6% para los grupos de riesgo bajo, intermedio y alto, respectivamente. La diferencia de SLFB no fue significativamente diferente entre los grupos de riesgo ($p = 0,078$; prueba *log-rank*); sin embargo al agrupar los grupos de riesgo bajo e intermedio y comparar su SLFB con el grupo de alto riesgo esta diferencia sí fue significativa ($p = 0,024$; prueba *log-rank*).

Respecto a la respuesta clínica, se dispuso de datos en 113 pacientes. Ningún paciente presentó fallo local, uno (0,9%) presentó recaída ganglionar regional (N1), uno (0,9%) presentó metástasis óseas y uno (0,9%) metástasis viscerales. La supervivencia libre de recaída clínica (SLRC, combinación de fallo local, ganglionar o a distancia) fue del 97,3% y la SLM fue del 98,2%. Aunque no estaba previsto en los objetivos iniciales, se llevó a cabo un análisis por subgrupos con objeto de determinar los factores clínicos y patológicos asociados con los diferentes resultados de eficacia del estudio. La asociación entre las diferentes variables clínicas y patológicas con el fallo bioquímico y clínico se recoge en la tabla 16.

Tabla 16. Asociación de variables clínicas y patológicas con la tasa de fallo bioquímico y clínico. El fallo clínico se definió como la ocurrencia de alguno o varios de los siguientes: fallo local, afectación ganglionar regional, metástasis ganglionares no regionales, óseas y viscerales. Abreviaturas: TDA: Terapia de privación androgénica; G-5: Patrón de Gleason 5. Todas las pruebas χ^2 excepto [§]variable continua, prueba U de Mann-Whitney.

Variable		Fallo Bioquímico			Fallo Clínico		
		Si N = 2	No N = 110	P	Si N = 3	No N = 110	P
Grupo Riesgo (%)	Bajo	0	7,3	0,097	0	7,3	0,028
	Interm.	0	63,6		0	64,5	
	Alto	94,1	29,1		8,6	28,2	
PSA inicial [§] (ng/ml)	Mediana	13,3	7,4	0,568	10,8	7,44	0,432
	Rango	6,9 – 19,8	1 – 588,6		6,9 – 19,8	1 – 588,6	
Gleason Score (%)	≤ 6	0	23,6	0,001	0	25	0,018
	7	0	64,6		1,4	63,4	
	≥ 8	13,3	11,8		13,3	11,6	
Patrón G-5 (%)	Si	50	8,2	0,171	33,3	3,6	0,239
	No	50	91,8		66,7	96,4	
Estadio cT (%)	≤ cT2a	50	46,4	0,235	0	46,4	0,038
	cT2b-2c	0	41,8		33,3	42,7	
	≥ cT3a	50	11,8		66,7	10,9	
% Cilindros+ [§]	Mediana	71,7	50	0,243	83,3	50	0,050
	Rango	8,3 – 83,3	8,3 – 100		8,3 – 100	8,3 – 100	
Inv. Perineural (%)	Si	50	26,4	0,484	66,7	26,4	0,188
	No	50	69,1		33,3	69,1	
TDA (%)	Sí	100	95,5	0,912	100	95,5	0,875
	No	0	4,5		0	4,5	
Tiempo Neo [§] (meses)	Mediana	3,9	3,1	0,350	4	3,1	0,151
	Rango	3,7 – 4,0	1,7 – 36,3		3,7 – 4,2	1,7 - 36,3	
Pelvis	Sí	100	27,3	0,080	9,1	26,4	0,022
	No	0	72,7		0	73,6	
Dosis/fracc. VSD	46/2,0	100	30,4	0,099	9,1	29,4	0,028
	42/2,8	0	69,6		0	70,6	
PSA nadir < 0,50 ng/ml	Sí	50	90	0,204	66,7	89,8	0,291
	No	50	10		33,3	10,2	
Tiempo a nadir [§] (meses)	Mediana	2,5	6	0,063	2	6	0,013
	Rango	2 – 3	5,8 – 30		2 – 3	1 – 30	

En cuanto a la SG y la SCE, se dispuso de datos de 115 pacientes. Un total de 4 pacientes murieron durante el seguimiento, sólo uno de ellos por CaP, con una SG del 96,5% y una SCE del 99,1%.

Los tres pacientes que presentaron recaída del CaP pertenecían al grupo de alto riesgo. El primero de ellos tenía 58 años y presentaba una enfermedad cT2c, *Gleason Score* 8 (4+4) con PSA inicial de 19,75 ng/ml. Este paciente presentó recaída bioquímica y recaída clínica por adenopatía iliaca externa única a los 10,9 y 15,8 meses tras la finalización de la RTE, respectivamente, mientras aún se encontraba en tratamiento con TDA. En la actualidad el paciente se encuentra en fase de resistencia a castración pendiente de linfadenectomía de rescate tras confirmarse mediante PET-Colina la no existencia de enfermedad a otro nivel. El segundo tenía 80 años y presentaba una enfermedad cT3, *Gleason Score* 9 (5+4) con PSA inicial de 6,89 ng/ml. Este paciente presentó recaída bioquímica y metástasis óseas a los 7,4 y 7,6 meses de la finalización de la RTE, respectivamente, mientras aún se encontraba en tratamiento con TDA. En la actualidad se encuentra en fase de resistencia a castración y pendiente de considerar quimioterapia por progresión ósea después de 6 meses de tratamiento hormonal de segunda línea con Acetato de Abiraterona. El tercero tenía 71 años y presentaba una enfermedad cT4, con una histología mixta de adenocarcinoma *Gleason Score* 7 (4+3) y células en anillo de sello que afectaba al 100% de los cilindros de biopsia, con invasión perineural y un PSA inicial de 10,80 ng/ml. Este paciente presentó progresión local con afectación rectal durante la TDA neoadyuvante a pesar de tener cifras de PSA indetectables. Sin fallo bioquímico previo fue diagnosticado de metástasis hepáticas y murió por la enfermedad 1,8 y 6,2 meses después de la RTE, respectivamente.

Finalmente 3 pacientes murieron durante el seguimiento por causas distintas a su CaP y sin fallo bioquímico previo (censurados a la fecha del último PSA para el cálculo de la SLFB y a la fecha de la muerte para la SG y SCE). El primer paciente presentaba HTA, cardiopatía isquémica y CaP clasificado como bajo riesgo (cT1c, *Gleason Score* 5 (2+3) y PSA inicial de 5,50 ng/ml). No obstante su bajo riesgo de recaída y sus comorbilidades el paciente recibió TDA al menos durante 6 meses, falleciendo 15,1 meses después de la RTE sin ninguna consulta de seguimiento ni poderse determinar la causa definitiva de la muerte para este estudio. El segundo paciente presentaba un CaP de alto riesgo por histología indiferenciada (cT1c, *Gleason Score* 8 (3+5) y PSA inicial de 4,10 ng/ml) y murió sin fallo bioquímico 20,8 meses tras el fin de la RTE por un cáncer de páncreas con metástasis hepáticas. El tercer paciente estaba clasificado como de riesgo intermedio (cT2c, *Gleason Score* 7 (3+4) y PSA inicial de 4,99 ng/ml) y murió sin fallo bioquímico 15,8 meses tras el fin de la RTE, también por un cáncer de páncreas localmente avanzado (T3N1).

5 Discusión

La elección de protocolos de hipofraccionamiento en el tratamiento del CaP representa una opción interesante en áreas con gran dispersión geográfica, donde los pacientes y sus acompañantes deben realizar largos desplazamientos para recibir su tratamiento radioterápico. Por tanto, el uso de protocolos de RTE igualmente eficaces pero más cortos que los convencionales supone una oportunidad para la optimización de recursos y el ahorro de costes, además de la conveniencia para el paciente y sus familiares. El Servicio de Oncología Radioterápica del HUGCDN recibe pacientes de CaP desde 4 servicios de Urología en 3 islas diferentes, lo que requiere a veces largos desplazamientos y estancias que suponen costes e inconvenientes para los pacientes y sus familias. El Servicio da cobertura a una población de 1.101.399 habitantes (Instituto Nacional de Estadística, 1 de Enero de 2014), lo que supuso una carga asistencial en 2012 de 2.293 pacientes nuevos ese año. Además, la dotación técnica en el momento del estudio era de 3 aceleradores lineales, uno de ellos obsoleto y solo uno con capacidades para administrar tratamientos VMAT. Por todo ello, un protocolo que mostrara al menos la misma eficacia y seguridad que los esquemas normofraccionados debería ser asumido siguiendo un criterio de optimización de recursos y conveniencia para el paciente. El fraccionamiento y la dosis nominal total elegida buscaban que el protocolo fuera equivalente en toxicidad al protocolo normofraccionado previo y supusiera una escalada de dosis biológica al tumor que se tradujera en mejores resultados oncológicos. El hipofraccionamiento moderado en CaP se ha venido utilizando desde hace años sin toxicidades relevantes, y los resultados procedentes de ensayos randomizados avalan su seguridad.

La comparación de los resultados del protocolo con los reportados por los ensayos fase III más relevantes puede ser compleja debido a la heterogeneidad en cuanto a volúmenes de tratamiento, fraccionamientos, dosis equivalentes, parámetros de HDV, límites de dosis, técnicas de RTE y escalas de toxicidad utilizados (tabla 17). Además y por regla general, los estudios que reportan resultados de toxicidad tanto aguda como tardía agrupan los diferentes síntomas de la esfera gastrointestinal bajo una misma variable (indistintamente “GI” o “rectal”). Nuestro protocolo consta de 3 esquemas de RTE diferentes en función del grupo de riesgo. La irradiación de los linfáticos pélvicos en pacientes de alto riesgo puede conllevar una mayor toxicidad GI alta y la aparición de síntomas como diarrea, meteorismo o dolor abdominal. Por otro lado, el hipofraccionamiento de las VSD en pacientes de riesgo intermedio puede conllevar la irradiación de un mayor volumen rectal, con la consiguiente aparición de síntomas de proctitis como tenesmo, emisión de moco o rectorragia. Además, los síntomas anales frecuentes como el escozor, apenas precisan tratamiento tópico con corticoides poco potentes; y otros como el sangrado hemorroidal externo a menudo pueden confundirse con rectorragias más relacionadas con el tratamiento, incrementando erróneamente las tasas de toxicidad rectal. Por

todo ello, se prefirió recoger la toxicidad GI de forma separada siguiendo el esquema anteriormente descrito.

Tabla 17. Ensayos Fase III de Hipofraccionamiento moderado en Cáncer de Próstata.

Abreviaturas: GS = *Gleason Score*; Normo = Brazo Normofraccionado; Hipo = Brazo Hipofraccionado. FU = Seguimiento; FB = Fallo Bioquímico; FL = Fallo Local; FD: Fallo a Distancia. IG-IMRT = IMRT Guiada por imagen (US y Fiduciales). *EQD2 calculado para un $\alpha/\beta = 1,5$ (excepto 2,5 en el brazo 20 x 3 Gy del CHHiP Trial (156)).[†]Mediana.

Variable	Lukka 2005	Yeoh 2006	Dearnaley 2012	Arcangeli 2012	Pollack 2013	Hoffman 2014	HUGCDN
Periodo	1995- 1998	1996- 2003	2002- 2006	2003- 2007	2002- 2006	2001- 2010	2011- 2013
Población	≤ T2c PSA < 40	≤ T2c N0	≤ T3a N0 PSA < 30 GS8 si < T3	Riesgo alto	Riesgo intermedio y alto	≤ T3a N0 PSA ≤ 20 GS8-9 si < T3	Riesgo bajo, intermedio y alto
N	466	108	153 / 151	83	151	102	116
Técnica RT	2D	2D/3D	IMRT	3D-CRT	IG-IMRT	IG-IMRT	3D-CRT
Dosis/fx (Gy)	2,625	2,75	3,0	3,1	2,7	2,4	2,8
Dosis Total (Gy)	52,5	55	60 / 57	62	70,2	72	64,4
EQD2* (Gy)	61,9	66,8	73,3	81,5	84,2	80,2	79,1
Tiempo RT (semanas)	4	4	4	5	5,5	6	4,4
FU [†] (años)	5,7	4	4,1	5,8	5,7	6	1,4
TDA (meses)	No	No	3-6 (3-4 Neo)	9 (2 Neo)	4-24 (≤ 4 Neo)	≤ 4	6-24 (2-3 Neo)

5.1 Toxicidad aguda genitourinaria y gastrointestinal

5.1.1 Comparación con la literatura

La toxicidad aguda (aparición en un periodo ≤ 6 meses desde el fin de la RTE) GU, GI, Rectal y Anal grado 2 fue del 24,1%, 19,8%, 36,2% y 6,0%, respectivamente, sin producirse ningún caso de toxicidad aguda grado ≥ 3. Estas cifras son similares o inferiores a las publicadas en la literatura (tabla 18).

De los 6 ensayos fase III más relevantes, 4 no son directamente comparables a nuestro protocolo por diferentes motivos: Lukka et al (159) solo reportaron toxicidades agudas GU y GI grado ≥ 3 y en el caso de Yeoh et al (161) estos resultados no están agrupados; además ambos utilizaron técnicas (2D) y dosis equivalentes (< 70 Gy) consideradas actualmente subóptimas. Los resultados publicados por el CHHiP Trial (156) no incluyeron toxicidad aguda, las dosis equivalentes fueron inferiores a nuestro protocolo y la técnica empleada fue IMRT. El ensayo del M.D. Anderson (157) tampoco publicó resultados de toxicidad aguda y aunque la dosis fue muy similar a la de nuestro estudio, utilizó IMRT con guía por imagen en cada fracción

(ecografía o marcadores fiduciales). Pollack et al (163) sí reportaron resultados de toxicidad GU y GI grado ≥ 2 del 48% y 6% durante la RTE y del 18% y 0% a los 3 meses de seguimiento, respectivamente, pero también utilizando IMRT con guía ecográfica diaria. Tal vez el ensayo que más se aproxima a nuestro protocolo por fraccionamiento, dosis equivalente y técnica empleada sea el de Arcangeli et al (162). La toxicidad GU y GI aguda grado ≥ 2 en este ensayo fue del 47% y 35%, respectivamente, y solo un paciente desarrolló toxicidad GU aguda grado 3. Finalmente cabe mencionar los excelentes resultados de la mayor serie prospectiva de hipofraccionamiento publicada: el estudio de Kupelian et al. (158, 342, 343). Esta serie reportó toxicidades agudas GU y rectal grado ≥ 2 del 19% y 9%, respectivamente, en 770 pacientes tratados con una dosis de 70 Gy en 28 fracciones de 2,5 Gy/fracción (EQD2: 80,3 Gy; α/β : 1,5), utilizando para ello IMRT con guía ecográfica diaria.

Tabla 18. Comparación de resultados de toxicidad aguda y tardía ≥ 2 entre el protocolo a estudio y los ensayos fase III de hipofraccionamiento moderado más relevantes, ordenados por dosis equivalente. Abrev.: EQD2: Dosis Total Normalizada a 2 Gy/fracción; GU: Genitourinaria; GI: Gastrointestinal. NCIC: National Cancer Institute of Canada; LENT-SOMA: Late Effects in Normal Tissues - Subjective, Objective, Management and Analytic; RTOG: Radiation Therapy Oncology Group toxicity criteria; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; m: Modificación.
*Cálculo de EQD2 para un $\alpha/\beta = 1,5$ excepto 2,5 para CHHiP Trial 3,0 Gy x 20 fracciones.

Referencia	N	EQD2* (Gy)	Escala Toxicidad	Toxicidad Aguda ≥ 2		Toxicidad Tardía ≥ 2	
				GU	GI	GU	GI
Lukka, 2005	466	61,9	NCIC	8,6% (≥ 3)	4,1% (≥ 3)	1,9% (≥ 3)	1,3% (≥ 3)
Yeoh, 2006	108	66,8	mLENT-SOMA	--	--	--	--
Dearnaley, 2012	153	73,3	RTOG	--	--	0%	1,4%
	151					2,2%	3,6%
HUGCDN	8	75,7	CTCAE 4.03	33,3%	22,2%	12,5%	0%
	108	79,1		23,4%	37,4%	7,1%	15,2%
Hoffman, 2014	102	80,2	mRTOG	--	--	15,8%	10%
Arcangeli, 2011	83	81,5	mLENT-SOMA	47%	35%	8%	14%
Pollack, 2013	151	84,2	mLENT-RTOG	48%	6%	21,5%	18,1%

En nuestra cohorte, las toxicidades se produjeron principalmente durante la administración de la RTE, remitiendo en la mayoría de los casos en el primer mes tras la irradiación. En el ensayo de Arcangeli et al (162), tanto la toxicidad GU como GI aparecieron significativamente antes en el brazo hipofraccionado, con una mediana de tiempo a la aparición de síntomas GU y GI de 15 y 22 días, respectivamente, pero también se recuperó antes. Dearnaley et al describieron ese mismo patrón temporal en la toxicidad aguda (4-5 semanas frente a 7-8 semanas en el brazo normofraccionado) (156). Aunque nuestro estudio no recoge específicamente esa evolución temporal, sí se ha percibido una aparición de toxicidad más

precoz a la habitual con fraccionamiento estándar. En esta fase, el 11,2%, 26,7%, 36,2% y 44% de los pacientes no presentaron ningún síntoma GU, GI, rectal o anal, respectivamente, y aunque la mayor parte de los pacientes presentaron uno o varios síntomas de toxicidad, la mayoría no requirieron intervención médica. La toxicidad aguda grado ≥ 2 más frecuente fue la rectal, en forma de tenesmo rectal y emisión de moco, seguida de la GU en forma de síntomas irritativos (disuria, polaquiuria e incremento de la frecuencia miccional nocturna). Estos síntomas fueron controlados habitualmente con esteroides tópicos y alfa-bloqueantes. El IPSS es un cuestionario de 7 preguntas y una puntuación máxima de 35 puntos, utilizado de forma rutinaria en la práctica clínica para valorar síntomas de función urinaria, y que se ha relacionado con la toxicidad aguda GU para braquiterapia (344-346) y también para RTE hipofraccionada (347). En nuestro estudio, la presencia previa de síntomas de prostatismo moderado-severo (IPSS ≥ 15) se relacionó de forma significativa con la aparición de toxicidad GU grado 2.

5.1.2 Parámetros de Histograma Dosis-Volumen

La toxicidad rectal aguda se relacionó significativamente con 4 parámetros de HDV elegidos como límites de dosis (V50,4, V56, V61,6 y V64,4). Aunque estos límites de dosis pueden resultar más útiles para predecir efectos tardíos que agudos, ya que resultan de la conversión mediante el modelo LQ de los propuestos por QUANTEC, la relación con efectos agudos resultó significativa en uno de los fase III. Relacionar la incidencia de eventos agudos con un HDV que refleja todo un curso de tratamiento puede considerarse ilógico y puede ser preferible tratar de relacionar dichos eventos con la dosis administrada antes de la aparición de los síntomas. Pero si se utiliza un conjunto estable de campos de tratamiento a lo largo de todo el curso del mismo (sin reducciones de campo), el HDV global podría ser representativo de las dosis administradas antes del inicio de los síntomas agudos (245). En un análisis preliminar de toxicidad aguda de su ensayo fase III, Pollack et al (163) observaron una relación entre la toxicidad GI aguda y el parámetro combinado V65/V50, estadísticamente significativa en el análisis multivariado.

5.1.3 Influencia del esquema de tratamiento y la irradiación pélvica

El esquema “Pelvis + SIB” ha sido calificada en un reciente artículo de revisión como “probablemente una de las técnicas más elegantes” de irradiación nodal profiláctica con hipofraccionamiento a la próstata cuando se usa con IMRT (348). Esta técnica permite la administración simultánea de diferentes niveles de dosis a diferentes volúmenes dentro de una

misma fracción de tratamiento, pero comporta algunos inconvenientes que aún no han sido resueltos, entre ellos el posible aumento de la toxicidad y el control del movimiento intrafracción de dos volúmenes blanco independientes (348). Sólo uno de los 6 ensayos fase III incluyó la irradiación pélvica para pacientes de alto riesgo en su protocolo (tabla 19).

En el estudio de Pollack et al (160) el CTV1 incluía la próstata y las VSP (9 mm para riesgo intermedio y > 9 mm para alto riesgo), el CTV2 incluía las VSD y el CTV3 los linfáticos pélvicos (iliacos externos, obturadores e iliacos internos proximales, hasta la bifurcación de los vasos iliacos comunes). En pacientes de riesgo intermedio solo se trataba el CTV1, mientras que en alto riesgo se trataban los 3 CTVs. Aunque el estudio de Pollack et al (163) no aporta datos de toxicidad aguda en relación a la irradiación de los linfáticos pélvicos, sí le atribuye parte del exceso de toxicidad aguda GU ≥ 2 reportado en los 100 primeros pacientes del estudio (48%) frente a la media reportada por otros autores (35%, rango: 28-56%).

Tabla 19. Comparación de volúmenes de tratamiento y técnicas empleadas entre el protocolo a estudio y los ensayos fase III de hipofraccionamiento moderado más relevantes. Abrev.: IGRT: Radioterapia guiada por imagen; CTV: Clinical target volume; PTV: Planning target volume; 3D-CRT: Radioterapia conformada tridimensional; IMRT: Radioterapia de intensidad modulada; SIB: *Boost* integrado simultáneo; P: Próstata; VSC: Vesículas seminales completas; VSP: Vesículas seminales proximales; VSD: Vesículas seminales distales; Eco: Ecografía transabdominal; FID: Marcadores fiduciales; EEC: Extensión extracapsular; RMN: Resonancia magnética nuclear. *Sólo en Alto Riesgo.

Referencia	Técnica	IGRT	CTV1	CTV2	CTV3	Márgenes (posterior)	Comentarios
Lukka, 2005	2D	NO	P	--	--	15(10)	PTV limitado a 1.000 cc
Yeoh, 2006	2D/3D	NO	P	--	--	15 a iso 95%	3D en 28,1%
Arcangeli, 2011	3D-CRT	NO	P+VSC	--	--	10 (6)	Recto y Vejiga sólo pared.
Dearnaley, 2012	IMRT (SIB)	NO	P	P	P+VSC	CTV1: 5 (0) CTV2: 10 (5) CTV3: 10	80% dosis a CTV1, 96% a CTV2 y 100% a CTV3
Pollack, 2013	IMRT (SIB)	Eco	P+EEC +VSP	CTV1 +VSD*	CTV2+ Pelvis*	7 (3)	Contorneo sobre RMN. VSP: 9 mm en Interm. y > 9 mm en Alto
Hoffman, 2014	IMRT	Eco / Fid	P+VSP	CTV1 + VSD	--	10-15 (4-8)	VSD si T3
HUGCDN	3D-CRT	NO	P+EEC +VSP	CTV1 + VSD	CTV2+ Pelvis*	10 (6)	

La mayor parte de los estudios que han explorado este tipo de tratamiento (349-356) cuentan con pocos pacientes, seguimientos cortos y son heterogéneos en cuanto a dosis a la pelvis, fraccionamientos y escalas de toxicidad empleadas (tabla 20), pero tienen en común la utilización de técnicas de alta precisión como IMRT y Tomoterapia y la utilización de dosis

equivalentes a la próstata muy elevadas. Sus resultados avalan la seguridad de la técnica en cuanto no presentan ninguna toxicidad aguda GU o GI grado 3-4 o estas son muy escasas.

Tabla 20. Comparación de resultados de toxicidad aguda y tardía grado 3-4 entre el protocolo de hipofraccionamiento y estudios prospectivos y retrospectivos de hipofraccionamiento moderado que incluyen irradiación pélvica, ordenados por dosis a la pelvis. Abrev.: mFU: Mediana de seguimiento; EQD2: Dosis Total Normalizada a 2 Gy/fracción; GU: Genitourinaria; GI: Gastrointestinal; NR: No reportado; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; LENT-SOMA: Late Effects in Normal Tissues - Subjective, Objective, Management and Analytic; NCI-CTC: National Cancer Institute Common Toxicity Criteria; RTOG: Radiation Therapy Oncology Group toxicity criteria; Tomo: Tomoterapia; IMRT: Radioterapia de Intensidad Modulada; m: Modificación. Modificado de: Kaidar-Person O, Roach M, 3rd, Crehan G. Whole-pelvic nodal radiation therapy in the context of hypofractionation for high-risk prostate cancer patients: a step forward. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;86(4):600-5.
*Cálculo de EQD2 para un $\alpha/\beta = 1,5$. † A 1,8-2,0 Gy/fracción.

Referencia	N	mFU (m)	Técnica RT	EQD2* (Gy)	Pelvis (Gy)	Escala Toxicidad	Toxicidad grado 3-4			
							Aguda GU	GI	Tardía GU	GI
Lim, 2008	66	18	IMRT	81	45	CTCAE	7,6%	0%	--	--
Pervez, 2010	60	3	Tomo	82	45	RTOG	0%	0%	--	--
Quon, 2011	97	39	3D/IMRT	81	45	RTOG / CTCAE	4,3%	0%	6%	0%
HUGCDN	33	15	3D-CRT	79,1	46	CTCAE 4.03	0%	0%	0%	3,4%
Fonteyne, 2009 y 2013	31	6	IMRT	84,6	50	RTOG / CTCAE / LENT-SOMA	6%	0%	6%	8%
McCammon, 2009	30	24	IMRT	88,6	50,4	CTCAE	0%	0%	0%	6,7%
Di Muzio, 2009	29	12	Tomo	88	51,8	RTOG	3,3%	0%	--	--
Adkinson, 2012	53	25	IMRT	80	56	RTOG / CTCAE	0%	0%	2%	0%
Hong, 2006	8	NR	Tomo	80	56	mRTOG NCI-CTC 3.0	0%	0%	--	--

Con una dosis a la pelvis considerada estándar (46 Gy), los pacientes tratados con “Pelvis + SIB” de nuestra cohorte (N = 33) obtuvieron los mismos resultados de toxicidad aguda a pesar de utilizarse 3D-CRT en la mayor parte de los tratamientos (90,1%). En el total de la cohorte, 23 pacientes (19,8%) presentaron síntomas GI grado 2 (aumento en el número de deposiciones o alteración de su consistencia), de los cuales 15 (65,2%) habían recibido irradiación pélvica. De hecho, el tratamiento con “Pelvis + SIB” fue el esquema peor tolerado del protocolo, relacionándose de forma significativa con todas las toxicidades grado 2 (GU, GI, Rectal y Anal). Esta relación fue casi idéntica a la encontrada entre las toxicidades agudas grado 2 y el tratamiento normofraccionado de las VSD, ya que salvo en un caso, todos los pacientes que recibieron 46 Gy sobre las VSD lo hicieron dentro del campo pélvico (CTV3), por lo que dicha

variable actúa como factor de confusión. Aunque solo 9 pacientes de la cohorte no recibieron RTE sobre las VSD, la ausencia de toxicidades G2 significativamente diferentes entre estos pacientes y el resto puede apuntar a la irradiación de la pelvis o a la combinación de ésta con el SIB como responsables de dicha asociación.

En el caso de la toxicidad rectal, en el total de la cohorte, 42 pacientes (36,2%) presentaron proctitis aguda grado 2, de los cuales 18 (54,5%) fueron tratados con “Pelvis + SIB” y 24 (28,9%) no recibieron irradiación pélvica. Una posible explicación a este hallazgo ha sido recientemente planteada por McDonald et al (357). El objetivo de su estudio fue investigar la toxicidad asociada a la “Pelvis + SIB” en 212 pacientes tratados con IMRT, VMAT o Tomoterapia a una dosis de 70 Gy en 28 fracciones de 2,5 Gy/fracción a la próstata (EQD2: 80,3 Gy; α/β : 1,5), 103 de los cuales recibieron de forma simultánea 50,4 Gy a 1,8 Gy/fracción a la pelvis. Estos autores reportaron una toxicidad aguda GI baja (diarrea o sangrado rectal) grado 2 del 37% en pacientes que recibieron irradiación pélvica frente al 17% en pacientes que no la recibieron ($p = 0,001$). Los pacientes tratados con irradiación pélvica presentaron medias significativamente más altas para cada parámetro de HDV analizado hasta V50. Para McDonald et al, la irradiación pélvica parece sensibilizar al recto a los puntos calientes de la dosimetría, por lo que aconsejan minimizar el volumen rectal que reciba el 100% de la dosis de prescripción.

5.1.4 Influencia de la técnica de RTE

Aunque posiblemente debido al escaso número de pacientes tratados con VMAT no se observaron diferencias estadísticamente significativas en toxicidad aguda entre la administración del tratamiento hipofraccionado con esta técnica o con 3D-CRT, parece lógico pensar que técnicas más sofisticadas puedan resultar en tasas de toxicidad más bajas, como así ha sido en varios de los estudios comentados (157, 158, 163). Datos de ensayos fase III han demostrado que tanto la técnica de tratamiento (28), el margen al PTV (202) como la dosis administrada (47, 55, 57, 202, 358) pueden afectar a los resultados de la RTE en CaP. Por lo tanto, una evaluación de los efectos biológicos de los protocolos de hipofraccionamiento que tenga sentido sólo puede llevarse a cabo mediante el control de estos otros factores. Nuestro protocolo utilizaba una estrategia de planificación de complejidad creciente, por lo que aquellos pacientes tratados con VMAT son aquellos en los que no se pudieron cumplir los límites de dosis en los OARs con técnicas 3D-CRT y diferentes conformaciones de campos, y por tanto aquellos más desfavorables para la planificación por diferentes motivos (llenado rectal, repleción vesical, volumen del PTV, etc.). Una planificación VMAT en todos los pacientes podría resultar en un mejor cumplimiento de todos los límites dosimétricos y por tanto en una

menor toxicidad esperada. Sin embargo, consideramos que tal objetivo sería difícilmente alcanzable sin el uso diario de técnicas de IGRT, posiblemente el factor que marca la diferencia.

5.2 Toxicidad tardía genitourinaria y gastrointestinal

5.2.1 Comparación con la literatura

Tras una mediana de seguimiento de 17 meses, la toxicidad tardía GU, GI, rectal y anal grado ≥ 2 fue del 7,5%, 1,9%, 14,0% y 1,9%. Al igual que para la toxicidad aguda, estas cifras son similares o inferiores a las reportadas por los fase III (tabla 18). Lukka et al (159) reportaron toxicidades tardías GU y GI grado 3-4 (> 5 meses) de 1,9% y 1,3%, respectivamente, pero como se ha visto, la dosis nominal de este estudio fue casi 20 Gy inferior a la de nuestro protocolo. En el CHHiP Trial (156) la toxicidad tardía (a 2 años) GU y GI grado ≥ 2 fue del 0% y 1,4% en el grupo de 57 Gy y del 2,2% y 3,6% en el grupo de 60 Gy, respectivamente. En el fase III de Arcangeli et al (162) la toxicidad GU y rectal tardía (≥ 6 meses tras la RTE) grado ≥ 2 fue del 8% y 14%, se produjo un caso de toxicidad rectal tardía G3 y uno de toxicidad urinaria tardía G4. Estos autores observaron que la incidencia de eventos rectales tardíos se incrementó con el tiempo, alcanzándose un *plateau* a los 20-26 meses tras la RTE. Las toxicidades actuariales a 3 años GU y GI grado ≥ 2 fueron del 11% y 14%, respectivamente. Pollack et al (160) reportaron una toxicidad GU y GI tardía (≥ 6 meses tras la RTE) grado ≥ 2 del 21,5% y del 18,1%, respectivamente. El ensayo fase III del M.D. Anderson (157) reportó una toxicidad tardía (≥ 90 días tras la RTE) GU y GI actuarial a 5 años grado ≥ 2 del 15,8% y 10%, respectivamente. La serie prospectiva de Kupelian et al. (158) reportó los mejores resultados de toxicidad tardía grado ≥ 2 , con un 5,2% (GU) y un 4,5% (rectal). La incidencia actuarial a 5 años de toxicidad GU y rectal grado ≥ 2 fue, en esta serie, del 7% y 6%, respectivamente.

Al contrario que en la toxicidad aguda, la mayor parte de los pacientes no presentaron ningún signo o síntoma de toxicidad tardía durante el seguimiento: el 64,2%, 84,0%, 67,3% y 84,9% no presentaron ninguna toxicidad GU, GI, rectal o anal, respectivamente. Esto refleja que el protocolo requiere más intervenciones médicas durante el tratamiento y en las semanas posteriores, pero dicha morbilidad no se mantiene a largo plazo. La toxicidad tardía de cualquier grado más frecuente fue la GU, habitualmente por aumento de la frecuencia miccional nocturna y urgencia ocasional, seguido de la anal de tipo hemorroidal, que no precisaron intervención médica en ningún caso. La toxicidad tardía grado ≥ 2 más frecuente fue la rectal, habitualmente en forma de emisión de moco y rectorragia, que precisaron tratamiento local con esteroides y en ocasiones cauterizaciones con láser-argón. La mayor parte de los casos de rectorragia remitidos

para tratamiento endoscópico precisaron más de un procedimiento para controlar el sangrado. También se consideró como grado ≥ 2 los hallazgos casuales de proctitis actínica por endoscopia aunque fueran asintomáticas. Al igual que para la toxicidad aguda, entre las características clínicas basales, sólo presentar un IPSS ≥ 15 se relacionó significativamente con la aparición de toxicidad tardía GU, hecho suficientemente documentado en la literatura tanto para braquiterapia (359) como para RTE (360) con puntos de corte de 10-15. Este hallazgo está en consonancia con Pollack et al (160), que situaron el punto de corte de IPSS en 12 (valor del cuartil superior de los pacientes de su ensayo) como predictor significativo de toxicidad GU grado ≥ 2 .

5.2.2 *Parámetros de Histograma Dosis-Volumen*

También resultaron significativas las asociaciones entre la toxicidad GU y rectal tardía y los parámetros V64,4 para la vejiga y V50,4 y V56 para el recto, respectivamente. Estos resultados están en consonancia con los de Pollack et al (160), que encontraron una relación significativa entre la toxicidad GU tardía y el exceso de volumen irradiado en relación con el V50 de la vejiga ($> 25\%$) y el V31 del recto ($> 35\%$). El ensayo del M.D. Anderson (157) no mostró relación entre ningún parámetro de HDV y la toxicidad GU tardía, pero sí mostró una asociación significativa entre los parámetros V36,9, V46,2, V64,6 y V73,9 y la toxicidad rectal tardía ≥ 2 . En el caso de la vejiga, la asociación encontrada en nuestro estudio no es tan lineal como para poder inferir una conclusión lógica, posiblemente debido a la distribución irregular de los pacientes con toxicidad GU grado 1 en torno a la mediana del V64,4. En cambio, en el caso del recto la asociación puede permitir extraer algunas conclusiones. Para cumplir con los límites de dosis, el volumen rectal que recibía la dosis de 50,4 y 56 Gy debía ser $< 35\%$ y $< 25\%$, respectivamente, objetivos alcanzados en el 97,1% y 99,0% de los pacientes de los que se dispuso de datos dosimétricos. Sin embargo, los pacientes con toxicidad rectal tardía grado 2 tuvieron medianas de V50,4 y V56 del 28,1% y 19,1%, respectivamente, valores inferiores a los límites propuestos, por lo que podría ser aconsejable reducir ambos límites de dosis para intentar reducir la tasa de toxicidad rectal grado 2 del protocolo. Una propuesta conservadora podría ser reducir el límite de V50,4 al 30% y el de V56 al 20%. Los parámetros significativos para el recto en nuestro estudio son los equivalentes al V60 y V65 ($\alpha/\beta = 3$), mientras que los observados en el ensayo del M.D. Anderson, fueron los equivalentes al V40, V50, V70 y V80, distintos a los de nuestro estudio ya que consideran un α/β para el recto de 5,4. En este estudio, las medianas de porcentaje de volumen rectal irradiado a esas dosis fueron de 40%, 30%, 16% y 8%, respectivamente. Kupelian et al (158, 342, 343) identificaron como predictor significativo de sangrado rectal el volumen absoluto de recto que recibe la dosis de prescripción (70 Gy),

aconsejando reducirlo al mínimo posible. En un análisis preliminar situaron el punto de corte para el V70 en 15 cc de volumen rectal, reportando una tasa actuarial a 18 meses de sangrado rectal para $V70 \leq 15$ cc vs. > 15 cc del 2% y 54%, respectivamente ($p < 0,001$) (342). Años más tarde situaron el punto de corte en 10 cc, reportando una tasa de toxicidad rectal grado ≥ 2 a 5 años para $V70 \leq 10$ cc vs. > 10 cc del 8% y 16%, respectivamente ($p < 0,001$) (343). Tras incorporar el V70 como parámetro de control, la tasa de rectorragia grado ≥ 2 se redujo significativamente pasando del 12% en el periodo 1998-2000 hasta el 7% en el periodo 2001-2005 (158).

5.2.3 Influencia del esquema de tratamiento y la irradiación pélvica

Ninguno de los tres esquemas del protocolo se relacionó significativamente con ninguna toxicidad tardía grado 2, y el impacto de la irradiación pélvica en la toxicidad tardía GI y rectal, fue menor que en el caso de los eventos agudos. Los síntomas agudos grado 2 asociados de forma significativa al esquema de tratamiento “Pelvis + SIB” no se tradujeron en un incremento significativo de la toxicidad tardía, y sólo para la toxicidad GI se observó una tendencia no significativa hacia una mayor toxicidad del tratamiento con pelvis. En el ensayo de Pollack et al (160) la irradiación de los linfáticos pélvicos sólo fue predictor significativo de toxicidad GU tardía grado ≥ 2 tanto en el análisis univariado como en el multivariado, con un HR de 2,44 (1,09 – 5,45; $p = 0,03$). Además de este fase III, los estudios más relevantes sobre irradiación pélvica y tratamiento hipofraccionado de la próstata que reportan resultados de toxicidad tardía se resumen en la tabla 20 (349, 354, 356, 361).

Al igual que para los efectos agudos, la toxicidad tardía de nuestro protocolo fue similar o inferior a los resultados publicados, a pesar del uso mayoritario de 3D-CRT. Cabría esperar una mayor toxicidad tardía GI alta (en forma de diarrea, meteorismo, dolor abdominal o crisis suboclusivas) en pacientes tratados con “Pelvis + SIB”, pero de 106 pacientes con datos de toxicidad tardía GI, solo 2 (1,9%) presentaron síntomas grado 2, ninguno de los cuales había recibido irradiación pélvica. McDonald et al (357), reportaron una toxicidad GI baja grado ≥ 2 actuarial a 3 años del 15,3% para pacientes que recibieron “Pelvis + SIB” frente al 5,3% para aquellos que no la recibieron ($p = 0,026$), siendo el volumen rectal y el parámetro V70 absoluto > 3 cc los únicos factores predictores de toxicidad GI baja tardía en estos pacientes. Estos autores atribuyen estos hallazgos a la influencia de las dosis intermedias aportadas por la irradiación pélvica que “sensibilizarían” el recto a las dosis altas recibidas con el *boost* concomitante. Por tanto, y para reducir la toxicidad de este esquema, aconsejan minimizar el volumen rectal que recibe el 100% de la dosis de prescripción. En nuestro estudio, la irradiación pélvica no se asoció de forma significativa a una mayor toxicidad rectal tardía. Así, de los 107

pacientes con datos de toxicidad rectal tardía, 15 (14%) presentaron proctitis grado ≥ 2 , de los cuales 4 (13,8%) fueron tratados con “Pelvis + SIB” y 11 (14,1%) no recibieron irradiación pélvica. Aunque la tasa de toxicidad rectal tardía en pacientes tratados con “Pelvis + SIB” es similar a la de McDonald et al, en pacientes sin irradiación pélvica la tasa es más del doble a la reportada para esos pacientes. Parece poco probable que las diferencias en la toxicidad rectal tardía en pacientes que no recibieron irradiación pélvica se deban al tratamiento hipofraccionado de las VSD, ya que en nuestro esquema la EQD2 para el recto es de 48,7 Gy ($\alpha/\beta = 3$), una dosis casi 8 Gy inferior a la utilizada para las vesículas seminales en el estudio de McDonald et al. Al disponer en nuestro estudio de un único paciente tratado con una dosis de 46 Gy normofraccionada a las VSD tampoco es posible discernir si esa diferencia de toxicidad rectal tardía se debe al hipofraccionamiento elegido. En la serie prospectiva de Kupelian et al (342, 343) se incluyeron las vesículas seminales completas dentro del volumen de tratamiento hipofraccionado (EQD2 para el recto: 77 Gy; α/β : 3) en todos los pacientes con enfermedad cT3 ó PSA > 10 ng/ml ó *Gleason Score* ≥ 7 . En el análisis multivariado el tratamiento de las vesículas seminales no fue una variable predictora significativa de toxicidad rectal tardía grado ≥ 2 ($p = 0,67$) (343).

5.2.4 *Influencia de la técnica de RTE*

Sí parece más relevante el hecho de que en el estudio de McDonald et al las técnicas empleadas fueran IMRT, VMAT o Tomoterapia con guía por imagen con *Cone-Beam CT* y alineamiento de la interfase próstata-recto antes de cada fracción. Aunque en nuestro estudio el uso de VMAT no se asoció a menores toxicidades tardías de ningún tipo, el número de pacientes tratados con esta técnica fue tan escaso que no permite extraer conclusiones válidas.

5.2.5 *Influencia de la toxicidad aguda en la toxicidad tardía*

Varios autores han encontrado una correlación significativa entre la toxicidad aguda y la tardía, siendo la primera predictora de la segunda (295, 342, 362, 363). En la serie de Kupelian et al (342) se mostró una tendencia no significativa hacia un mayor riesgo de rectorragia con mayores grados de toxicidad aguda rectal. Así, la tasa de rectorragia a 18 meses para pacientes con toxicidad aguda 1 y 2 fueron de 10% y 14%, respectivamente. Arcangeli et al (162) investigaron la correlación entre la toxicidad grado ≥ 2 aguda y tardía utilizando curvas ROC. En el brazo normofraccionado, la correlación entre toxicidad aguda y tardía fue estadísticamente significativa para la GI (área bajo la curva o AUC: 0,657; IC95%: 0,546-0,756) y de forma

marginal para la GU (AUC: 0,643; IC95%: 0,532-0,744). Sin embargo, en el brazo hipofraccionado no se encontró esa correlación significativa para GI ni para GU. Según estos autores cuando se utilizan dosis bajas por fracción, el componente reparable de la dosis, responsable de los daños tardíos, es mínimo, y el evento tóxico depende principalmente de la dosis total. Por lo tanto, con esquemas normofraccionados, un porcentaje significativo de pacientes con toxicidad aguda también desarrollarán complicaciones tardías. Sin embargo, al utilizar dosis más grandes por fracción, los mecanismos de reparación de los tejidos normales de respuesta rápida y lenta (responsables de la toxicidad aguda y tardía, respectivamente) son diferentes. De este modo, los principales mecanismos de recuperación de los tejidos de respuesta rápida y tardía fueron la repoblación celular, posible por el uso de un tiempo de tratamiento adecuado y la reparación más lenta, compensada por una reducción adecuada de la dosis total.

La toxicidad aguda GI podría minimizarse con esquemas hipofraccionados más prolongados, más aún cuando no se ha reportado repoblación acelerada durante la RT en CaP para cursos de tratamiento ≤ 9 semanas (364). Según diferentes cálculos propuestos para lograr niveles tolerables de reacciones agudas de la mucosa oral y faríngea en tumores de cabeza y cuello (365), la toxicidad aguda GI podría reducirse si las fracciones se administraran 4 veces por semana en lugar de 5. Además de explotar la repoblación acelerada de la mucosa (365), los esquemas hipofraccionados más prolongados también deberían maximizar la reparación del daño subletal entre cada fracción, sobre todo porque la reparación del daño en los tejidos normales podría ser más lenta de lo esperado (366). La estrategia de reducir la toxicidad aguda administrando 4 fracciones por semana ya fue testado por Arcangeli et al (162) en su ensayo fase III. Sin embargo, las toxicidades agudas GU y GI grado ≥ 2 en el brazo hipofraccionado fueron del 47% y 35%, respectivamente. Los autores argumentaron que tal vez la prolongación del tiempo total de tratamiento en 1 semana no fue suficiente para permitir la repoblación celular de la mucosa, planteándose incluso administrar 3 fracciones por semana en 6 semanas para incrementar la tolerancia aguda al esquema hipofraccionado sin afectar negativamente a los resultados de la enfermedad.

5.3 Toxicidad sexual

La DE es una morbilidad común después de RTE y braquiterapia en CaP, aunque lejos de la importancia que alcanza esta secuela con la PR (74). Los mecanismos que contribuyen a la DE tras la irradiación de la próstata incluyen la lesión de las bandeletas neurovasculares, de la vascularización del pene y del tejido estructural cavernoso (367, 368). La valoración de los resultados de toxicidad sexual es complicada en nuestro estudio debido principalmente a la

influencia que ejerce la TDA (369), mayoritaria en la cohorte, y al escaso seguimiento mediano. Algunos cuestionarios validados, como el Índice internacional de la función eréctil (IIEF), ayudan a evaluar todos los dominios de la función sexual (función eréctil, función orgásmica, deseo sexual, eyaculación, coito y satisfacción global) (370), pero el uso de esta herramienta no se incluyó en la evaluación clínica de los pacientes de nuestro protocolo. Aunque la escala IIEF es un instrumento fiable, a menudo conlleva dificultades de comprensión para los pacientes, sobre todo en los de mayor edad (371), incluso con la asistencia de personal sanitario. Los pacientes de nuestra cohorte presentaban una mediana de edad de 68 años y unas comorbilidades que empeoraban su función sexual basal (HTA, DM, DLP, tabaquismo, tratamientos médicos previos), por lo que el 46,8% de los pacientes con datos basales ya partía con una DE parcial o completa. Estos hallazgos son similares a los reportados por Yeoh et al (36%) y Dearnaley et al (43,6%) (156, 372). Hay que tener en cuenta que en el estudio de Yeoh et al, solo 25 de los 120 pacientes completaron el cuestionario de función sexual.

Respecto a la toxicidad aguda, sólo se recogieron datos en los registros clínicos en 85 pacientes, posiblemente debido a la importancia que adquieren los síntomas GU y GI durante el tratamiento radioterápico y a la castración que suponía la TDA, presente casi siempre durante los primeros 6 meses, y que hacía presuponer una situación de DE completa. Con los datos actuales de nuestro estudio no es posible determinar el impacto del hipofraccionamiento en la función sexual sin caer en especulaciones. En el estudio de Yeoh et al (372) el uso de TDA fue uno de los criterios de exclusión, apareciendo un empeoramiento en la función sexual 1 mes después de la RTE hasta situar la prevalencia de DE en el 52%. En el CHHiP Trial (156) la prevalencia de disfunción sexual aumentó significativamente con la TDA neoadyuvante hasta el 83,5%, sin diferencias entre fraccionamientos. Como era esperable, en nuestra cohorte la función sexual reportada empeoró en los primeros 6 meses de seguimiento en el 74,5% de los pacientes con función sexual normal o DE parcial, debido fundamentalmente al empleo de TDA neoadyuvante y concomitante a la RTE. De hecho, en los pocos casos que mantuvieron la erección en presencia de TDA, se investigó una posible mala administración del análogo LH-RH mediante la determinación de niveles de testosterona. De los 10 pacientes que reportaron una función sexual normal en los 6 primeros meses desde el inicio de la RTE, sólo 1 no recibió TDA y 1 se encontraba aún en tratamiento hormonal en el momento del análisis. La media de tiempo de TDA en los 8 restantes mostró una tendencia a la significación cuando se comparó con la media de los pacientes que presentaron empeoramiento, lo que podría indicar una recuperación de la testosterona y la función sexual en las semanas finales del primer semestre, teniendo en cuenta los 2-3 meses previos de neoadyuvancia.

Respecto a los efectos a largo plazo, el tiempo de seguimiento aún no permite explorar la influencia del hipofraccionamiento en la función sexual, debido al retraso en la aparición de la DE por el del daño vascular por radiación, y a la presencia aún de un 21,6% de pacientes aún

con TDA en el momento del análisis de datos. Los resultados sugieren que una mala función sexual no puede mejorar tras RTE y TDA y que una TDA larga conlleva peores resultados de función sexual. Así, en los 91 pacientes con datos basales y más de 6 meses tras la RTE, el estatus sexual basal y el tiempo total de TDA se relacionaron significativamente con la aparición de toxicidad sexual tardía. Debido al porcentaje de pacientes aún en tratamiento con TDA y a la recuperación lenta de la testosterona tras el uso prolongado de análogos de la LH-RH (373-375), las recuperaciones de la función sexual en nuestra serie han sido anecdóticas. Dearnaley et al (156) reportaron una recuperación parcial de la función sexual 24 meses después de la RTE, pasando la prevalencia de DE del 83,5% al 75,4%, sin diferencias entre normo e hipofraccionamiento.

5.4 Resultados bioquímicos, clínicos y de supervivencia

El resultado más importante para un estudio que busque incrementar la dosis biológica efectiva al tumor debe ser la SCE, pero dada la larga historia natural del CaP deben aceptarse surrogados como el FB o el FL como predictores de metástasis a distancia y finalmente de muerte por CaP. Sin embargo, debido al corto periodo de seguimiento del estudio (mediana: 17 meses) y al escaso número de eventos ocurridos (3 pacientes que acumulan 2 recaídas bioquímicas y 3 clínicas), no es posible llevar a cabo una discusión profunda sobre los resultados bioquímicos, clínicos y de supervivencia global y cáncer-específica.

Los resultados de los ensayos fase III sobre hipofraccionamiento moderado que reportan resultados de eficacia se resumen en la tabla 21, comparativamente con los resultados del protocolo.

Durante el seguimiento sólo se produjeron 2 recaídas bioquímicas (ambos pacientes de alto riesgo) y 3 fallos clínicos (FC), considerados como la ocurrencia de uno o varios de los siguientes eventos: fallo local, afectación ganglionar regional, metástasis ganglionares no regionales, óseas y viscerales. Todos los eventos se produjeron en 3 pacientes. Los FC fueron una recaída ganglionar regional, un caso de metástasis óseas y uno de metástasis viscerales, presentando los 2 primeros un FB previo.

Tabla 21. Comparación de resultados bioquímicos y clínicos entre el protocolo a estudio y los ensayos fase III de hipofraccionamiento moderado más relevantes, ordenados por dosis equivalente. Abrev.: mFU: Mediana de seguimiento; EQD2: Dosis Total Normalizada a 2 Gy/fracción; Def. FB: Definición de Fallo Bioquímico; FB: Fallo Bioquímico; FL: Fallo Local; FD: Fallo a distancia. Definición ASTRO: Ascenso de 3 PSAs de forma consecutiva. Definición de Phoenix: Nadir de PSA + 2. *Cálculo de EQD2 para un $\alpha/\beta = 1,5$ excepto 2,5 para CHHiP Trial 3,0 Gy x 20 fracciones.

Referencia	N	Población	mFU (años)	EQD2* (Gy)	Def. FB	FB	FL	FD
Lukka, 2005	466	≤ T2c PSA < 40	5,7	61,9	ASTRO	47%	< 1%	2%
Yeoh, 2006	108	≤ T2c N0	4	66,8	ASTRO	34,3%	--	--
HUGCDN	116	Riesgo bajo, intermedio y alto	1,4	75,7 79,1	Phoenix	1,8%	0%	1,8%
Arcangeli, 2011	83	Riesgo alto	5,8	81,5	Phoenix	15,7%	8,4%	10,8%
Pollack, 2013	151	Riesgo intermedio y alto	5,7	84,2	ASTRO modif.	19,0%	3,3%	5,3%

En nuestro estudio solo el *Gleason Score* mostró una asociación estadísticamente significativa con el FB. Respecto al fallo clínico, las variables con significación estadística fueron: el grupo de riesgo, el *Gleason Score*, el estadio T clínico, el tratamiento “Pelvis + SIB”, las dosis de 46 Gy a las VSD y el tiempo al nadir. El porcentaje de cilindros afectos, analizado como variable continua, rozó la significación estadística. La potencia del *Gleason Score* como predictor de FB y FC es algo ampliamente documentado en la literatura para diferentes tratamientos (RTE normofraccionada, Braquiterapia, Prostatectomía Radical), al igual que el nivel de PSA pretratamiento, el estadio T clínico y la clasificación por grupos de riesgo como combinación de los tres anteriores (6, 16-19, 270-272). En nuestra cohorte el PSA al diagnóstico (mediana: 7,44 ng/ml) no fue predictor significativo de FB ni FC, posiblemente por el escaso número de eventos y el corto tiempo de seguimiento. Parece claro que tanto el tratamiento de la pelvis como las dosis de 46 Gy a las VSD son co-lineales y traducen en realidad el efecto del grupo de riesgo, ya que salvo en un caso, dichos tratamientos se administraron a pacientes de alto riesgo. Las variables identificadas de forma significativa en los ensayos fase III que reportan resultados de eficacia están en consonancia con nuestros hallazgos. Yeoh et al (161) identificaron la técnica 3D-CRT y el PSA basal < 10 ng/ml como predictores independientes de un menor riesgo de fallo bioquímico y/o clínico FBC. En el ensayo de Arcangeli et al (155) el tipo de fraccionamiento, el nivel de PSA inicial, el *Gleason Score* $\geq 4+3$ y el estadio T clínico $\geq T2c$ fueron variables independientes predictoras de FB, el estadio T clínico $\geq T2c$ fue predictor independiente de FL, y el nivel de PSA inicial y el *Gleason Score* $\geq 4+3$ se relacionaron significativamente con un mayor riesgo de fallo a distancia (FD). Finalmente Pollack et al (160) identificó como variables significativas para FBC el estadio T clínico (T3 vs. T1), el *Gleason Score* (7 vs. 6 y 8-10 vs. 6), el PSA inicial (10-20

vs. < 10 y > 20 vs. < 20) y la duración de la TDA (> 6,5 meses vs. no TDA, sólo con definición de Phoenix).

Otro factor que puede suponer una ventaja radiobiológica para los protocolos hipofraccionados es el acortamiento del tiempo total de tratamiento y la aceleración que supone. D'Ambrosio et al en un estudio sobre 1.796 pacientes observaron que la ratio de días de no tratamiento (NTDR, cociente entre el número de días que el paciente no se trata y el tiempo total de tratamiento en días) era predictor estadísticamente significativo de SLFB a 10 años para todos los grupos de riesgo. Así, cuando la NTDR era < 33% la SLFB era del 68% frente al 58% cuando dicha ratio era > 33%. En el análisis por subgrupos esta asociación sólo fue significativa en pacientes de bajo riesgo (82% vs 57%, $p = 0,019$). Thames et al en un estudio retrospectivo multicéntrico sobre 4.338 pacientes mostraron que, para pacientes de riesgo bajo e intermedio y sólo cuando se administran dosis ≥ 70 Gy se pierde un 6% de SLFB por cada semana que aumente el tiempo total de tratamiento, situando el punto de corte en < 52 días vs. ≥ 52 días ($p < 0,0005$). En este mismo estudio los autores concluyen que parte de la pérdida de control tumoral puede compensarse con un incremento de la dosis total, reduciendo un 15% la tasa de FB por cada incremento de 6 Gy, con un equivalente de dosis de proliferación de 0,24 Gy/día. Comparativamente con los ensayos Fase III que presentan una EQD2 similar (155, 157), nuestro protocolo puede administrarse en 31 días (4,4 semanas), lo que supone una mayor aceleración, una mejor optimización de recursos y mayores ventajas para los pacientes. Aunque Arcangeli et al utilizan un fraccionamiento superior (3,1 Gy) solo administra 4 fracciones por semana para compensar el posible incremento de toxicidad, por lo que el tiempo total se sitúa en 5 semanas; Hoffman et al utilizan un fraccionamiento inferior (2,4 Gy) y el tiempo total se alarga hasta las 6 semanas. En nuestro estudio la mediana de tiempo total de tratamiento fue de 33 días para la serie completa y de 34 para los pacientes que recibieron la dosis de 64,4 Gy en 23 fracciones (N = 108). Para este último subgrupo, el tiempo de tratamiento óptimo con el fraccionamiento elegido a 5 fracciones por semana habría sido de 31 días, tiempo que sólo se cumplió en 20 pacientes (18,5%). Dicho de otro modo, el 81,5% de los pacientes experimentaron algún retraso indebido por días no laborables o paradas de las unidades de tratamiento (programadas o averías), con un 13,9% de los pacientes con retrasos ≥ 5 días (1 semana natural). Aunque el tiempo total de tratamiento es mucho menor que el del esquema normofraccionado previo sin escalada de dosis (74 Gy en 37 fracciones, tiempo total óptimo 51 días), este es un punto de mejora del protocolo, dependiente del estado de los aceleradores lineales del Servicio.

El nadir de PSA y el tiempo al nadir después de RTE sin TDA son dos predictores conocidos de SLFB y SLM en todos los categorías de riesgo clínico (238). Además el tiempo al nadir se relaciona con la SLFB y la SLM independientemente del nadir de PSA alcanzado. También se sabe que dosis más altas de RTE se asocian a nadires de PSA más bajos, a tiempos

al nadir más largos y a mejores SLFB y SLM a 8 años (238). Los puntos de corte de PSA nadir y tiempo al nadir se resumen en la tabla 22.

En nuestro estudio la mediana del nadir de PSA después del tratamiento fue de 0,02 ng/ml (rango: 0,00-1,794), con casi un 90% de los pacientes alcanzando un nadir < 0,50 ng/ml y una mediana de tiempo al nadir de 6 meses (rango: 1-30). Sin embargo estas cifras podrían estar influidas por la TDA, administrada al más del 95% de los pacientes con datos bioquímicos durante el seguimiento, tanto en el valor del nadir como en la rapidez en alcanzarlo. No obstante lo anterior, el tiempo al nadir se relacionó significativamente con el FC. Este hallazgo debe tomarse con cautela, debido al escaso número de eventos ocurridos.

Tabla 22. Influencia del nadir de PSA y el Tiempo al Nadir en la Supervivencia Libre de Fallo Bioquímico (SLFB) y la Supervivencia Libre de Metástasis (SLM) en pacientes tratados con Radioterapia radical sin deprivación androgénica.

Fuente: Ray ME, Thames HD, Levy LB, Horwitz EM, Kupelian PA, Martinez AA, et al. PSA nadir predicts biochemical and distant failures after external beam radiotherapy for prostate cancer: a multi-institutional analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64(4):1140-50.

Variable	Punto de corte	SLFB a 8 años	SLM a 8 años
Nadir de PSA	< 0,5 ng/ml	75%	97%
	≥ 0,5 < 1,0 ng/ml	52%	96%
	≥ 1,0 < 2,0 ng/ml	40%	91%
	≥ 2 ng/ml	17%	73%
Tiempo al Nadir	< 6 meses	27%	66%
	≥ 6 < 12 meses	31%	85%
	≥ 12 < 24 meses	42%	94%
	≥ 24 meses	75%	99%

Finalmente, mencionar la aparición incidental de dos cánceres de páncreas letales en la cohorte de 116 pacientes, un tumor con una tasa de incidencia estandarizada por edad de 5,1 por 100.000 en los países desarrollados (1).

6 Conclusiones

1. El protocolo de hipofraccionamiento moderado a 2,8 Gy/fracción con dos niveles de dosis (61,6 Gy en 22 fracciones y 64,4 Gy en 23 fracciones) es seguro en términos de toxicidad aguda y tardía en los dominios GU, GI, rectal y anal.
2. Los factores asociados significativamente a la aparición de toxicidad aguda fueron los parámetros V50,4, V56, V61,6 y V64,4 Gy para el recto y el esquema “Pelvis + SIB”.
3. Los factores asociados significativamente a la aparición de toxicidad tardía fueron el IPSS ≥ 15 previo al tratamiento, el estatus sexual basal, el parámetro V64,4 para la vejiga, los parámetros V50,4 y V56 para el recto, la duración total de la TDA y la aparición de toxicidad aguda GI, rectal y sexual.
4. Aunque la tolerancia del tratamiento de “Pelvis + SIB” fue peor que la del tratamiento sin irradiación de pélvica, ésta se ajustó a lo previsible y en todo caso coincide con lo publicado por otros autores. Este hecho no se tradujo en un incremento de la toxicidad tardía con este esquema de tratamiento.
5. Para mejorar la seguridad del protocolo se propone reducir los límites de dosis de los parámetros rectales V50,4 y V56 y la utilización diaria de métodos de guía por imagen.
6. Aunque el tiempo de seguimiento es corto, los resultados oncológicos de SLFB, SLRC, SLM, SG y SCE son prometedores, como así lo son indicadores indirectos de respuesta como el nadir de PSA o el tiempo al nadir.
7. La única variable asociada significativamente a la aparición de recaída bioquímica fue el *Gleason Score* de la biopsia.
8. Las variables asociadas significativamente a la aparición de recaída clínica fueron el *Gleason Score* de la biopsia, el estadio T clínico, el grupo de riesgo y el tiempo al nadir de PSA.

CONCLUSIONES FINALES

PRIMERA: La 3D-CRT es una excelente alternativa terapéutica en CaP localizado, con una buena tolerancia y excelentes resultados de eficacia y seguridad. Aunque puedan considerarse como alternativa en pacientes con características anatómicas determinadas, en general y a dosis convencionales de 70 Gy, las configuraciones multi-campo no aportan mejoras clínicamente significativas respecto a configuraciones más sencillas.

SEGUNDA: La IMRT se ha convertido en el nuevo estándar en el tratamiento con RTE en el CaP localizado. Dado que el movimiento interno prostático es prevalente y variable, el uso de sistemas de IGRT en el posicionamiento diario debe considerarse una exigencia para una administración segura y eficaz del tratamiento, sobre todo en un contexto de escalada de dosis.

TERCERA: La utilización de dosis escaladas en el tratamiento del CaP localizado no supone un incremento de la toxicidad respecto a las dosis convencionales si se administran con IMRT y un sistema de guía por imagen diario. Al contrario, un protocolo de escalada de dosis hasta 78 Gy con IMRT y guía por imagen ecográfica diaria fue capaz de disminuir la toxicidad aguda GU y mejorar los resultados bioquímicos, fundamentalmente en los grupos de riesgo intermedio y alto, manteniendo niveles similares de toxicidad tardía.

CUARTA: El hipofraccionamiento moderado administrado con 3D-CRT o VMAT como método de escalada de dosis biológica al tumor y optimización de recursos, permite administrar una dosis equivalente a 79 Gy acortando la duración del tratamiento de 8 a 4,5 semanas. Este esquema es seguro si se cumplen las restricciones de dosis-volumen propuestas, con niveles de toxicidad aguda y tardía similares a los publicados en la literatura para dosis equi-efectivas.

QUINTA: Las variables clínico-patológicas clásicas (nivel de PSA inicial, estadio T clínico y puntuación de Gleason), tanto de forma individual como formando parte de fórmulas predictivas, se correlacionan con los resultados de eficacia tras radioterapia externa a dosis convencionales, escaladas e hipofraccionadas. Del mismo modo, factores ya conocidos como la situación clínica basal, el cumplimiento de ciertos límites de dosis para los órganos de riesgo y la aparición de toxicidad aguda se asociaron a la incidencia de toxicidad tardía.

SEXTA: La utilización de técnicas ultra-conformadas con modulación de la intensidad y guía por imagen, junto con la reducción de los límites de dosis para los órganos de riesgo en determinados parámetros del HDV suponen el siguiente paso en la optimización de la ratio terapéutica en el tratamiento del CaP localizado con radioterapia externa hipofraccionada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(2):69-90. Epub 2011/02/08.
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(1):10-29. Epub 2012/01/13.
3. Roach M, 3rd. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol.* 1993;150(6):1923-4.
4. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Schnall M, Tomaszewski JE, et al. A multivariate analysis of clinical and pathological factors that predict for prostate specific antigen failure after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol.* 1995;154(1):131-8. Epub 1995/07/01.
5. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA.* 1997;277(18):1445-51. Epub 1997/05/14.
6. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 1998;280(11):969-74. Epub 1998/09/28.
7. Zelefsky MJ, Hollister T, Raben A, Matthews S, Wallner KE. Five-year biochemical outcome and toxicity with transperineal CT-planned permanent I-125 prostate implantation for patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47(5):1261-6. Epub 2000/07/13.
8. Blasko JC, Grimm PD, Sylvester JE, Badiozamani KR, Hoak D, Cavanagh W. Palladium-103 brachytherapy for prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;46(4):839-50. Epub 2000/03/08.
9. Chism DB, Hanlon AL, Horwitz EM, Feigenberg SJ, Pollack A. A comparison of the single and double factor high-risk models for risk assignment of prostate cancer treated with 3D conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;59(2):380-5. Epub 2004/05/18.
10. National Comprehensive Cancer Network. Prostate Cancer (Version 1.2013). 2013 [March 9,2013]; Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.
11. Cooperberg MR, Pasta DJ, Elkin EP, Litwin MS, Latini DM, Du Chane J, et al. The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *J Urol.* 2005;173(6):1938-42. Epub 2005/05/10.
12. Roach M, 3rd, Marquez C, Yuo HS, Narayan P, Coleman L, Nseyo UO, et al. Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994;28(1):33-7. Epub 1994/01/01.
13. Partin AW, Yoo J, Carter HB, Pearson JD, Chan DW, Epstein JI, et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol.* 1993;150(1):110-4.
14. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology.* 2001;58(6):843-8.

15. Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, Mangold LA, Walsh PC, Epstein JI, et al. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology*. 2007;69(6):1095-101. Epub 2007/06/19.
16. Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, Bianco FJ, Jr., Dotan ZA, Fearn PA, et al. Preoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(10):715-7. Epub 2006/05/18.
17. Kattan MW, Potters L, Blasko JC, Beyer DC, Fearn P, Cavanagh W, et al. Pretreatment nomogram for predicting freedom from recurrence after permanent prostate brachytherapy in prostate cancer. *Urology*. 2001;58(3):393-9. Epub 2001/09/11.
18. Kattan MW, Zelefsky MJ, Kupelian PA, Scardino PT, Fuks Z, Leibel SA. Pretreatment nomogram for predicting the outcome of three-dimensional conformal radiotherapy in prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18(19):3352-9. Epub 2000/10/03.
19. Zelefsky MJ, Kattan MW, Fearn P, Fearon BL, Stasi JP, Shippy AM, et al. Pretreatment nomogram predicting ten-year biochemical outcome of three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Urology*. 2007;70(2):283-7. Epub 2007/09/11.
20. Cooperberg MR, Broering JM, Carroll PR. Time trends and local variation in primary treatment of localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(7):1117-23. Epub 2010/02/04.
21. Bracarda S, de Cobelli O, Greco C, Prayer-Galetti T, Valdagni R, Gatta G, et al. Cancer of the prostate. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005;56(3):379-96. Epub 2005/11/29.
22. Mottet N, Bastian PJ, Bellmunt J, van den Bergh RCN, Bolla M, van Casteren NJ, et al. The European Association of Urology (EAU) Guidelines on Prostate Cancer. 2014 [2014/04/20]; Available from: [http://www.uroweb.org/gls/pdf/09 Prostate Cancer LRLV2.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/09_Prostate_Cancer_LRLV2.pdf).
23. DiBiase SJ, Roach M. External beam radiation therapy for localized prostate cancer. In: Ross EM, editor. *UpToDate*. Waltham, Massachusetts 2014.
24. Pollack JM. Radiation therapy options in the treatment of prostate cancer. *Cancer investigation*. 2000;18(1):66-77. Epub 2000/03/04.
25. Michalski JM, Purdy JA, Winter K, Roach M, 3rd, Vijayakumar S, Sandler HM, et al. Preliminary report of toxicity following 3D radiation therapy for prostate cancer on 3DOG/RTOG 9406. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;46(2):391-402. Epub 2000/02/08.
26. Stephenson JA, Wiley AL, Jr. Current techniques in three-dimensional CT simulation and radiation treatment planning. *Oncology (Williston Park)*. 1995;9(11):1225-32, 35; discussion 35-40. Epub 1995/11/01.
27. Morris DE, Emami B, Mauch PM, Konski AA, Tao ML, Ng AK, et al. Evidence-based review of three-dimensional conformal radiotherapy for localized prostate cancer: an ASTRO outcomes initiative. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;62(1):3-19. Epub 2005/04/27.
28. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, Meyer L, Nahum A, Tait D, et al. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9149):267-72. Epub 1999/02/03.

29. Koper PC, Stroom JC, van Putten WL, Korevaar GA, Heijmen BJ, Wijnmaalen A, et al. Acute morbidity reduction using 3DCRT for prostate carcinoma: a randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;43(4):727-34. Epub 1999/03/31.
30. Hanlon AL, Watkins Bruner D, Peter R, Hanks GE. Quality of life study in prostate cancer patients treated with three-dimensional conformal radiation therapy: comparing late bowel and bladder quality of life symptoms to that of the normal population. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;49(1):51-9. Epub 2001/02/13.
31. Michalski JM, Bae K, Roach M, Markoe AM, Sandler HM, Ryu J, et al. Long-term toxicity following 3D conformal radiation therapy for prostate cancer from the RTOG 9406 phase I/II dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(1):14-22. Epub 2009/07/07.
32. Nutting CM, Convery DJ, Cosgrove VP, Rowbottom C, Padhani AR, Webb S, et al. Reduction of small and large bowel irradiation using an optimized intensity-modulated pelvic radiotherapy technique in patients with prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48(3):649-56. Epub 2000/10/06.
33. De Neve W, Claus F, Van Houtte P, Derycke S, De Wagter C. [Intensity modulated radiotherapy with dynamic multileaf collimator. Technique and clinical experience]. *Cancer radiotherapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique.* 1999;3(5):378-92. Epub 1999/11/26. La modulation d'intensite en radiotherapie par collimateur multilame dynamique. Technique et experience clinique.
34. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Jackson A, et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70(4):1124-9. Epub 2008/03/04.
35. Jani AB, Su A, Correa D, Gratzle J. Comparison of late gastrointestinal and genitourinary toxicity of prostate cancer patients undergoing intensity-modulated versus conventional radiotherapy using localized fields. *Prostate cancer and prostatic diseases.* 2007;10(1):82-6. Epub 2006/09/20.
36. Sheets NC, Goldin GH, Meyer AM, Wu Y, Chang Y, Sturmer T, et al. Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. *JAMA.* 2012;307(15):1611-20. Epub 2012/04/19.
37. Bauman G, Rumble RB, Chen J, Loblaw A, Warde P. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of prostate cancer. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain)).* 2012;24(7):461-73. Epub 2012/06/08.
38. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol.* 2014;65(1):124-37. Epub 2013/11/12.
39. Sanguineti G, Cavey ML, Endres EJ, Brandon GG, Bayouth JE. Is IMRT needed to spare the rectum when pelvic lymph nodes are part of the initial treatment volume for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64(1):151-60. Epub 2005/10/04.
40. Wang L, Hoban P, Paskalev K, Yang J, Li J, Chen L, et al. Dosimetric advantage and clinical implication of a micro-multileaf collimator in the treatment of prostate with intensity-modulated radiotherapy. *Medical dosimetry : official*

- journal of the American Association of Medical Dosimetrists. 2005;30(2):97-103. Epub 2005/06/01.
41. Wang-Chesebro A, Xia P, Coleman J, Akazawa C, Roach M, 3rd. Intensity-modulated radiotherapy improves lymph node coverage and dose to critical structures compared with three-dimensional conformal radiation therapy in clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66(3):654-62. Epub 2006/10/03.
 42. Michalski JM, Yan Y, Watkins-Bruner D, Bosch WR, Winter K, Galvin JM, et al. Preliminary toxicity analysis of 3-dimensional conformal radiation therapy versus intensity modulated radiation therapy on the high-dose arm of the Radiation Therapy Oncology Group 0126 prostate cancer trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;87(5):932-8. Epub 2013/10/12.
 43. De Neve W, De Gersem W, Madani I. Rational use of intensity-modulated radiation therapy: the importance of clinical outcome. *Semin Radiat Oncol.* 2012;22(1):40-9. Epub 2011/12/20.
 44. Michalski J, Purdy JA, Gaspar L, Souhami L, Ballow M, Bradley J, et al. Radiation Therapy Oncology Group. Research Plan 2002-2006. Image-Guided Radiation Therapy Committee. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51(3 Suppl 2):60-5. Epub 2001/10/20.
 45. Singh J, Greer PB, White MA, Parker J, Patterson J, Tang CI, et al. Treatment-related morbidity in prostate cancer: a comparison of 3-dimensional conformal radiation therapy with and without image guidance using implanted fiducial markers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85(4):1018-23. Epub 2012/10/09.
 46. Zelefsky MJ, Kollmeier M, Cox B, Fidaleo A, Sperling D, Pei X, et al. Improved clinical outcomes with high-dose image guided radiotherapy compared with non-IGRT for the treatment of clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(1):125-9. Epub 2012/02/15.
 47. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, et al. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70(1):67-74. Epub 2007/09/04.
 48. Zietman AL, Bae K, Slater JD, Shipley WU, Efstathiou JA, Coen JJ, et al. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/american college of radiology 95-09. *J Clin Oncol.* 2010;28(7):1106-11. Epub 2010/02/04.
 49. Heemsbergen WD, Al-Mamgani A, Slot A, Dielwart MF, Lebesque JV. Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: Impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival. *Radiother Oncol.* 2014;110(1):104-9. Epub 2013/11/20.
 50. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, Aird EG, Bottomley D, Cowan RA, et al. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2007;8(6):475-87. Epub 2007/05/08.
 51. Beckendorf V, Guerif S, Le Prise E, Cosset JM, Bougnoux A, Chauvet B, et al. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80(4):1056-63. Epub 2010/12/15.
 52. Pollack A, Zagars GK, Smith LG, Lee JJ, von Eschenbach AC, Antolak JA, et al. Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing

- 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18(23):3904-11. Epub 2000/12/01.
53. Storey MR, Pollack A, Zagars G, Smith L, Antolak J, Rosen I. Complications from radiotherapy dose escalation in prostate cancer: preliminary results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;48(3):635-42.
 54. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Antolak JA, Lee JJ, Huang E, et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;53(5):1097-105.
 55. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, Rossi CJ, Jr., Miller DW, Adams JA, et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294(10):1233-9. Epub 2005/09/15.
 56. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, van Putten WL, Slot A, Dielwart MF, et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol*. 2006;24(13):1990-6. Epub 2006/05/02.
 57. Al-Mamgani A, van Putten WL, Heemsbergen WD, van Leenders GJ, Slot A, Dielwart MF, et al. Update of Dutch multicenter dose-escalation trial of radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72(4):980-8. Epub 2008/05/23.
 58. Beckendorf V, Guerif S, Le Prise E, Cosset JM, Lefloch O, Chauvet B, et al. The GETUG 70 Gy vs. 80 Gy randomized trial for localized prostate cancer: feasibility and acute toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;60(4):1056-65. Epub 2004/11/03.
 59. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74(5):1405-18. Epub 2009/07/21.
 60. Horwitz EM, Efstathiou E. Prostate Cancer: Dose, Volume and Fractionation. Educational Session #204. 2011 Annual Meeting - ASTRO; October 2-6, 2011; Miami Beach Convention Center, Miami Beach, Florida 2011.
 61. Kupelian P, Kuban D, Thames H, Levy L, Horwitz E, Martinez A, et al. Improved biochemical relapse-free survival with increased external radiation doses in patients with localized prostate cancer: the combined experience of nine institutions in patients treated in 1994 and 1995. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;61(2):415-9. Epub 2005/01/26.
 62. Xu N, Rossi PJ, Jani AB. Toxicity analysis of dose escalation from 75.6 Gy to 81.0 Gy in prostate cancer. *American journal of clinical oncology*. 2011;34(1):11-5. Epub 2010/01/27.
 63. Eade TN, Hanlon AL, Horwitz EM, Buyyounouski MK, Hanks GE, Pollack A. What dose of external-beam radiation is high enough for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68(3):682-9. Epub 2007/04/03.
 64. Krauss D, Kestin L, Ye H, Brabbins D, Ghilezan M, Gustafson G, et al. Lack of benefit for the addition of androgen deprivation therapy to dose-escalated radiotherapy in the treatment of intermediate- and high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;80(4):1064-71. Epub 2010/06/30.
 65. Kupelian PA, Ciezki J, Reddy CA, Klein EA, Mahadevan A. Effect of increasing radiation doses on local and distant failures in patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71(1):16-22. Epub 2007/11/13.

66. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA*. 2008;299(3):289-95. Epub 2008/01/24.
67. Asbell SO, Krall JM, Pilepich MV, Baerwald H, Sause WT, Hanks GE, et al. Elective pelvic irradiation in stage A2, B carcinoma of the prostate: analysis of RTOG 77-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1988;15(6):1307-16. Epub 1988/12/01.
68. Leibel SA, Fuks Z, Zelefsky MJ, Whitmore WF, Jr. The effects of local and regional treatment on the metastatic outcome in prostatic carcinoma with pelvic lymph node involvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994;28(1):7-16. Epub 1994/01/01.
69. Lawton CA, DeSilvio M, Roach M, 3rd, Uhl V, Kirsch R, Seider M, et al. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69(3):646-55. Epub 2007/05/29.
70. Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, Richaud P, Lesaunier F, Le Prise E, et al. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. *J Clin Oncol*. 2007;25(34):5366-73. Epub 2007/12/01.
71. Seaward SA, Weinberg V, Lewis P, Leigh B, Phillips TL, Roach M, 3rd. Improved freedom from PSA failure with whole pelvic irradiation for high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;42(5):1055-62. Epub 1998/12/30.
72. Lawton CA, Michalski J, El-Naqa I, Kuban D, Lee WR, Rosenthal SA, et al. Variation in the definition of clinical target volumes for pelvic nodal conformal radiation therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74(2):377-82. Epub 2008/10/25.
73. Potosky AL, Davis WW, Hoffman RM, Stanford JL, Stephenson RA, Penson DF, et al. Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the prostate cancer outcomes study. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(18):1358-67. Epub 2004/09/16.
74. Resnick MJ, Koyama T, Fan KH, Albertsen PC, Goodman M, Hamilton AS, et al. Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(5):436-45. Epub 2013/02/01.
75. D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, Renshaw AA, DellaCrocce A, Kantoff PW. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292(7):821-7. Epub 2004/08/19.
76. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, Sandler HM, Northouse L, Hembroff L, et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med*. 2008;358(12):1250-61. Epub 2008/03/21.
77. Nguyen PL, D'Amico AV, Lee AK, Suh WW. Patient selection, cancer control, and complications after salvage local therapy for postradiation prostate-specific antigen failure: a systematic review of the literature. *Cancer*. 2007;110(7):1417-28. Epub 2007/08/19.
78. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol*. 2009;181(3):956-62. Epub 2009/01/27.

79. Bolla M, van Poppel H, Tombal B, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet*. 2012;380(9858):2018-27. Epub 2012/10/23.
80. Wiegel T, Bottke D, Bartkowiak D, Bronner C, Steiner U, Siegmann A, et al. Phase III results of adjuvant radiotherapy (RT) versus wait-and-see (WS) in patients with pT3 prostate cancer following radical prostatectomy (RP)(ARO 96-02/AUO AP 09/95): Ten years follow-up. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 2013;31(6_suppl):4.
81. Bolla M, van Poppel H, Collette L, van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet*. 2005;366(9485):572-8. Epub 2005/08/16.
82. Thompson IM, Jr., Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2006;296(19):2329-35. Epub 2006/11/16.
83. Wiegel T, Bottke D, Steiner U, Siegmann A, Golz R, Storkel S, et al. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol*. 2009;27(18):2924-30. Epub 2009/05/13.
84. Daly T, Hickey BE, Lehman M, Francis DP, See AM. Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy for prostate cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011(12):CD007234. Epub 2011/12/14.
85. King CR. The timing of salvage radiotherapy after radical prostatectomy: a systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(1):104-11. Epub 2012/07/17.
86. Feng M, Hanlon AL, Pisansky TM, Kuban D, Catton CN, Michalski JM, et al. Predictive factors for late genitourinary and gastrointestinal toxicity in patients with prostate cancer treated with adjuvant or salvage radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68(5):1417-23. Epub 2007/04/10.
87. King CR. Adjuvant radiotherapy after prostatectomy: does waiting for a detectable prostate-specific antigen level make sense? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;80(1):1-3. Epub 2011/02/01.
88. D'Amico AV, Chen MH, Sun L, Lee WR, Mouraviev V, Robertson CN, et al. Adjuvant versus salvage radiation therapy for prostate cancer and the risk of death. *BJU Int*. 2010;106(11):1618-22. Epub 2010/06/18.
89. D'Amico AV. Adjuvant versus salvage post-prostatectomy radiation therapy: a critical review of the evidence. *J Urol*. 2013;190(2):450-1. Epub 2013/05/22.
90. Siegmann A, Bottke D, Faehndrich J, Brachert M, Lohm G, Miller K, et al. Salvage radiotherapy after prostatectomy - what is the best time to treat? *Radiother Oncol*. 2012;103(2):239-43. Epub 2011/11/29.
91. Thompson IM, Valicenti R, Albertsen PC, Davis B, Goldenberg SL, Klein EA, et al. Adjuvant and Salvage Radiotherapy after Prostatectomy: ASTRO/AUA Guideline. 2013 [2013/07/16]; Available from: <http://www.auanet.org/common/pdf/education/clinical-guidance/Radiation-After-Prostatectomy.pdf>.
92. Thompson IM, Valicenti RK, Albertsen P, Davis BJ, Goldenberg SL, Hahn C, et al. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: AUA/ASTRO Guideline. *J Urol*. 2013;190(2):441-9. Epub 2013/05/28.

93. Stamey TA, Kabalin JN, McNeal JE, Johnstone IM, Freiha F, Redwine EA, et al. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. *J Urol*. 1989;141(5):1076-83. Epub 1989/05/01.
94. Valicenti RK, Thompson I, Jr., Albertsen P, Davis BJ, Goldenberg SL, Wolf JS, et al. Adjuvant and salvage radiation therapy after prostatectomy: American Society for Radiation Oncology/American Urological Association guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;86(5):822-8. Epub 2013/07/13.
95. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Dotan ZA, Bianco FJ, Jr., Lilja H, et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol*. 2006;24(24):3973-8. Epub 2006/08/22.
96. Amling CL, Bergstralh EJ, Blute ML, Slezak JM, Zincke H. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? *J Urol*. 2001;165(4):1146-51. Epub 2001/03/21.
97. Partin AW, Pearson JD, Landis PK, Carter HB, Pound CR, Clemens JQ, et al. Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. *Urology*. 1994;43(5):649-59. Epub 1994/05/01.
98. Roach M, 3rd, Hanks G, Thames H, Jr., Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65(4):965-74. Epub 2006/06/27.
99. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*. 1999;281(17):1591-7. Epub 1999/05/11.
100. Lange PH, Ercole CJ, Lightner DJ, Fraley EE, Vessella R. The value of serum prostate specific antigen determinations before and after radical prostatectomy. *J Urol*. 1989;141(4):873-9. Epub 1989/04/01.
101. Trapasso JG, deKernion JB, Smith RB, Dorey F. The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol*. 1994;152(5 Pt 2):1821-5. Epub 1994/11/01.
102. Briganti A, Joniau S, Gontero P, Abdollah F, Passoni NM, Tombal B, et al. Identifying the best candidate for radical prostatectomy among patients with high-risk prostate cancer. *Eur Urol*. 2012;61(3):584-92. Epub 2011/12/14.
103. Moul JW. Prostate specific antigen only progression of prostate cancer. *J Urol*. 2000;163(6):1632-42. Epub 2000/05/08.
104. Boorjian SA, Thompson RH, Tollefson MK, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Blute ML, et al. Long-term risk of clinical progression after biochemical recurrence following radical prostatectomy: the impact of time from surgery to recurrence. *Eur Urol*. 2011;59(6):893-9. Epub 2011/03/11.
105. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2014;65(2):467-79. Epub 2013/12/11.
106. Slovin SF, Wilton AS, Heller G, Scher HI. Time to detectable metastatic disease in patients with rising prostate-specific antigen values following surgery or radiation therapy. *Clin Cancer Res*. 2005;11(24 Pt 1):8669-73. Epub 2005/12/20.

107. Rouviere O, Vitry T, Lyonnet D. Imaging of prostate cancer local recurrences: why and how? *European radiology*. 2010;20(5):1254-66. Epub 2009/11/19.
108. Sciarra A, Panebianco V, Salciccia S, Osimani M, Lisi D, Ciccariello M, et al. Role of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance (MR) imaging and proton MR spectroscopic imaging in the detection of local recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *Eur Urol*. 2008;54(3):589-600. Epub 2008/01/30.
109. Cirillo S, Petracchini M, Scotti L, Gallo T, Macera A, Bona MC, et al. Endorectal magnetic resonance imaging at 1.5 Tesla to assess local recurrence following radical prostatectomy using T2-weighted and contrast-enhanced imaging. *European radiology*. 2009;19(3):761-9. Epub 2008/10/01.
110. Casciani E, Poletti E, Carmenini E, Floriani I, Masselli G, Bertini L, et al. Endorectal and dynamic contrast-enhanced MRI for detection of local recurrence after radical prostatectomy. *AJR American journal of roentgenology*. 2008;190(5):1187-92. Epub 2008/04/24.
111. Liauw SL, Pitroda SP, Eggener SE, Stadler WM, Pelizzari CA, Vannier MW, et al. Evaluation of the prostate bed for local recurrence after radical prostatectomy using endorectal magnetic resonance imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;85(2):378-84. Epub 2012/06/22.
112. Veas H, Buchegger F, Albrecht S, Khan H, Husarik D, Zaidi H, et al. 18F-choline and/or 11C-acetate positron emission tomography: detection of residual or progressive subclinical disease at very low prostate-specific antigen values (<1 ng/mL) after radical prostatectomy. *BJU Int*. 2007;99(6):1415-20. Epub 2007/04/13.
113. Sella T, Schwartz LH, Swindle PW, Onyebuchi CN, Scardino PT, Scher HI, et al. Suspected local recurrence after radical prostatectomy: endorectal coil MR imaging. *Radiology*. 2004;231(2):379-85. Epub 2004/04/06.
114. Hayes SB, Pollack A. Parameters for treatment decisions for salvage radiation therapy. *J Clin Oncol*. 2005;23(32):8204-11. Epub 2005/11/10.
115. Beresford MJ, Gillatt D, Benson RJ, Ajithkumar T. A systematic review of the role of imaging before salvage radiotherapy for post-prostatectomy biochemical recurrence. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*. 2010;22(1):46-55. Epub 2009/12/02.
116. Gomez P, Manoharan M, Kim SS, Soloway MS. Radionuclide bone scintigraphy in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy: when is it indicated? *BJU Int*. 2004;94(3):299-302. Epub 2004/08/05.
117. Kane CJ, Amling CL, Johnstone PA, Pak N, Lance RS, Thrasher JB, et al. Limited value of bone scintigraphy and computed tomography in assessing biochemical failure after radical prostatectomy. *Urology*. 2003;61(3):607-11. Epub 2003/03/18.
118. Zhou P, Chen MH, McLeod D, Carroll PR, Moul JW, D'Amico AV. Predictors of prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. *J Clin Oncol*. 2005;23(28):6992-8. Epub 2005/09/30.
119. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC, et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA*. 2005;294(4):433-9. Epub 2005/07/28.
120. Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, Pisansky TM, Slawin KM, Klein EA, et al. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol*. 2007;25(15):2035-41. Epub 2007/05/22.

121. Mengual Cloquell JL, Escolar Perez PP, Casana Giner M, Chust Vicente ML, Guinot Rodriguez JL, Arribas Alpuente L. [Adjuvant and salvage radiotherapy after radical prostatectomy]. *Actas Urol Esp.* 2005;29(6):553-61. Epub 2005/08/12. Tratamiento adyuvante y de rescate tras prostatectomía radical.
122. Trock BJ, Han M, Freedland SJ, Humphreys EB, DeWeese TL, Partin AW, et al. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA.* 2008;299(23):2760-9. Epub 2008/06/19.
123. Boorjian SA, Karnes RJ, Crispen PL, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Blute ML. Radiation therapy after radical prostatectomy: impact on metastasis and survival. *J Urol.* 2009;182(6):2708-14. Epub 2009/10/20.
124. Stephenson AJ, Shariat SF, Zelefsky MJ, Kattan MW, Butler EB, Teh BS, et al. Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *JAMA.* 2004;291(11):1325-32. Epub 2004/03/18.
125. Pfister D, Bolla M, Briganti A, Carroll P, Cozzarini C, Joniau S, et al. Early Salvage Radiotherapy Following Radical Prostatectomy. *Eur Urol.* 2014;65(6):1034-43. Epub 2013/08/27.
126. Wiegel T, Lohm G, Bottke D, Hocht S, Miller K, Siegmann A, et al. Achieving an undetectable PSA after radiotherapy for biochemical progression after radical prostatectomy is an independent predictor of biochemical outcome--results of a retrospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73(4):1009-16. Epub 2008/10/31.
127. Bernard JR, Jr., Buskirk SJ, Heckman MG, Diehl NN, Ko SJ, Macdonald OK, et al. Salvage radiotherapy for rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy for prostate cancer: dose-response analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3):735-40. Epub 2009/05/26.
128. Buskirk SJ, Pisansky TM, Schild SE, Macdonald OK, Wehle MJ, Kozelsky TF, et al. Salvage radiotherapy for isolated prostate specific antigen increase after radical prostatectomy: evaluation of prognostic factors and creation of a prognostic scoring system. *J Urol.* 2006;176(3):985-90. Epub 2006/08/08.
129. Cremers RG, van Lin EN, Gerrits WL, van Tol-Geerdink JJ, Kiemeny LA, Vergunst H, et al. Efficacy and tolerance of salvage radiotherapy after radical prostatectomy, with emphasis on high-risk patients suited for adjuvant radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2010;97(3):467-73. Epub 2010/09/08.
130. Goenka A, Magsanoc JM, Pei X, Schechter M, Kollmeier M, Cox B, et al. Long-term outcomes after high-dose postprostatectomy salvage radiation treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(1):112-8. Epub 2012/02/04.
131. Pazona JF, Han M, Hawkins SA, Roehl KA, Catalona WJ. Salvage radiation therapy for prostate specific antigen progression following radical prostatectomy: 10-year outcome estimates. *J Urol.* 2005;174(4 Pt 1):1282-6. Epub 2005/09/08.
132. Pisansky TM, Kozelsky TF, Myers RP, Hillman DW, Blute ML, Buskirk SJ, et al. Radiotherapy for isolated serum prostate specific antigen elevation after prostatectomy for prostate cancer. *J Urol.* 2000;163(3):845-50. Epub 2000/02/25.
133. Siegmann A, Bottke D, Faehndrich J, Lohm G, Miller K, Bartkowiak D, et al. Dose escalation for patients with decreasing PSA during radiotherapy for elevated PSA after radical prostatectomy improves biochemical progression-free survival: results of a retrospective study. *Strahlenther Onkol.* 2011;187(8):467-72. Epub 2011/07/26.
134. Soto DE, Passarelli MN, Daignault S, Sandler HM. Concurrent androgen deprivation therapy during salvage prostate radiotherapy improves treatment

- outcomes in high-risk patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(3):1227-32. Epub 2011/05/10.
135. King CR, Spiotto MT. Improved outcomes with higher doses for salvage radiotherapy after prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;71(1):23-7. Epub 2008/01/22.
 136. Shelan M, Abo-Madyan Y, Welzel G, Bolenz C, Kosakowski J, Behnam N, et al. Dose-escalated salvage radiotherapy after radical prostatectomy in high risk prostate cancer patients without hormone therapy: outcome, prognostic factors and late toxicity. *Radiat Oncol.* 2013;8:276. Epub 2013/11/28.
 137. Sassowsky M, Gut P, Holscher T, Hildebrandt G, Muller AC, Najafi Y, et al. Use of EORTC target definition guidelines for dose-intensified salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer: results of the quality assurance program of the randomized trial SAKK 09/10. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;87(3):534-41. Epub 2013/08/27.
 138. Goenka A, Magsanoc JM, Pei X, Schechter M, Kollmeier M, Cox B, et al. Improved toxicity profile following high-dose postprostatectomy salvage radiation therapy with intensity-modulated radiation therapy. *Eur Urol.* 2011;60(6):1142-8. Epub 2011/08/23.
 139. Ost P, Lumen N, Goessaert AS, Fonteyne V, De Troyer B, Jacobs F, et al. High-dose salvage intensity-modulated radiotherapy with or without androgen deprivation after radical prostatectomy for rising or persisting prostate-specific antigen: 5-year results. *Eur Urol.* 2011;60(4):842-9. Epub 2011/04/26.
 140. Michalski JM, Lawton C, El Naqa I, Ritter M, O'Meara E, Seider MJ, et al. Development of RTOG consensus guidelines for the definition of the clinical target volume for postoperative conformal radiation therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(2):361-8. Epub 2009/04/28.
 141. Khoo VS, Pollack A, Cowen D, Joon DL, Patel N, Terry NH, et al. Relationship of Ki-67 labeling index to DNA-ploidy, S-phase fraction, and outcome in prostate cancer treated with radiotherapy. *Prostate.* 1999;41(3):166-72. Epub 1999/10/12.
 142. Haustermans KM, Hofland I, Van Poppel H, Oyen R, Van de Voorde W, Begg AC, et al. Cell kinetic measurements in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37(5):1067-70. Epub 1997/03/15.
 143. Duchesne GM, Peters LJ. What is the alpha/beta ratio for prostate cancer? Rationale for hypofractionated high-dose-rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;44(4):747-8. Epub 1999/07/01.
 144. Miralbell R, Roberts SA, Zubizarreta E, Hendry JH. Dose-fractionation sensitivity of prostate cancer deduced from radiotherapy outcomes of 5,969 patients in seven international institutional datasets: $\alpha/\beta = 1.4$ (0.9-2.2) Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(1):e17-24. Epub 2011/02/18.
 145. Dasu A, Toma-Dasu I. Prostate alpha/beta revisited -- an analysis of clinical results from 14 168 patients. *Acta Oncol.* 2012;51(8):963-74. Epub 2012/09/13.
 146. Brenner DJ. Fractionation and late rectal toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60(4):1013-5. Epub 2004/11/03.
 147. Tucker SL, Thames HD, Michalski JM, Bosch WR, Mohan R, Winter K, et al. Estimation of alpha/beta for late rectal toxicity based on RTOG 94-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(2):600-5. Epub 2011/03/08.
 148. Brenner DJ, Hall EJ. The origins and basis of the linear-quadratic model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;23(1):252-3. Epub 1992/01/01.

149. Fowler JF, Stern BE. Dose-rate effects: some theoretical and practical considerations. *The British journal of radiology*. 1960;33:389-95. Epub 1960/06/01.
150. Barendsen GW. Dose fractionation, dose rate and iso-effect relationships for normal tissue responses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1982;8(11):1981-97. Epub 1982/11/01.
151. Fowler JF. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *The British journal of radiology*. 1989;62(740):679-94. Epub 1989/08/01.
152. Dale RG, Jones B. The assessment of RBE effects using the concept of biologically effective dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;43(3):639-45. Epub 1999/03/17.
153. Fowler JF. 21 years of biologically effective dose. *The British journal of radiology*. 2010;83(991):554-68. Epub 2010/07/07.
154. Withers HR, Thames HD, Jr., Peters LJ. A new isoeffect curve for change in dose per fraction. *Radiother Oncol*. 1983;1(2):187-91. Epub 1983/11/01.
155. Arcangeli S, Strigari L, Gomellini S, Saracino B, Petrongari MG, Pinnaro P, et al. Updated results and patterns of failure in a randomized hypofractionation trial for high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(5):1172-8. Epub 2012/04/28.
156. Dearnaley D, Syndikus I, Sumo G, Bidmead M, Bloomfield D, Clark C, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: preliminary safety results from the CHHiP randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(1):43-54. Epub 2011/12/16.
157. Hoffman KE, Voong KR, Pugh TJ, Skinner H, Levy LB, Takiar V, et al. Risk of late toxicity in men receiving dose-escalated hypofractionated intensity modulated prostate radiation therapy: results from a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;88(5):1074-84. Epub 2014/03/26.
158. Kupelian PA, Willoughby TR, Reddy CA, Klein EA, Mahadevan A. Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: Cleveland Clinic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68(5):1424-30. Epub 2007/06/05.
159. Lukka H, Hayter C, Julian JA, Warde P, Morris WJ, Gospodarowicz M, et al. Randomized trial comparing two fractionation schedules for patients with localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(25):6132-8. Epub 2005/09/02.
160. Pollack A, Walker G, Horwitz EM, Price R, Feigenberg S, Konski AA, et al. Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(31):3860-8. Epub 2013/10/09.
161. Yeoh EE, Holloway RH, Fraser RJ, Botten RJ, Di Matteo AC, Butters J, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiation therapy for prostate carcinoma: updated results of a phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;66(4):1072-83. Epub 2006/09/13.
162. Arcangeli G, Fowler J, Gomellini S, Arcangeli S, Saracino B, Petrongari MG, et al. Acute and late toxicity in a randomized trial of conventional versus hypofractionated three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79(4):1013-21. Epub 2010/05/08.
163. Pollack A, Hanlon AL, Horwitz EM, Feigenberg SJ, Konski AA, Movsas B, et al. Dosimetry and preliminary acute toxicity in the first 100 men treated for prostate cancer on a randomized hypofractionation dose escalation trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64(2):518-26. Epub 2005/10/26.

164. Lee WR. Prostate cancer and the hypofractionation hypothesis. *J Clin Oncol.* 2013;31(31):3849-51. Epub 2013/10/09.
165. King CR, Collins S, Fuller D, Wang PC, Kupelian P, Steinberg M, et al. Health-related quality of life after stereotactic body radiation therapy for localized prostate cancer: results from a multi-institutional consortium of prospective trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;87(5):939-45. Epub 2013/10/15.
166. King CR, Freeman D, Kaplan I, Fuller D, Bolzicco G, Collins S, et al. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: pooled analysis from a multi-institutional consortium of prospective phase II trials. *Radiother Oncol.* 2013;109(2):217-21. Epub 2013/09/26.
167. Yu JB, Cramer LD, Herrin J, Soulos PR, Potosky AL, Gross CP. Stereotactic body radiation therapy versus intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer: comparison of toxicity. *J Clin Oncol.* 2014;32(12):1195-201. Epub 2014/03/13.
168. ASTRO Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) Model Policy. 2013 [updated 2013/04/17; cited 2014 08/08]; Available from: http://www.astro.org/uploadedFiles/Main_Site/Practice_Management/Reimbursement/2013HPcoding_guidelines_SBRT_Final.pdf.
169. Tree AC, Khoo VS, Eeles RA, Ahmed M, Dearnaley DP, Hawkins MA, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. *Lancet Oncol.* 2013;14(1):e28-37. Epub 2013/01/02.
170. Kwon ED, Drake CG, Scher HI, Fizazi K, Bossi A, van den Eertwegh AJ, et al. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(7):700-12. Epub 2014/05/17.
171. Talcott JA, Rossi C, Shipley WU, Clark JA, Slater JD, Niemierko A, et al. Patient-reported long-term outcomes after conventional and high-dose combined proton and photon radiation for early prostate cancer. *JAMA.* 2010;303(11):1046-53. Epub 2010/03/18.
172. Yu JB, Soulos PR, Herrin J, Cramer LD, Potosky AL, Roberts KB, et al. Proton versus intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: patterns of care and early toxicity. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(1):25-32. Epub 2012/12/18.
173. Coen JJ, Zietman AL, Rossi CJ, Grocela JA, Efstathiou JA, Yan Y, et al. Comparison of high-dose proton radiotherapy and brachytherapy in localized prostate cancer: a case-matched analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(1):e25-31. Epub 2011/04/08.
174. Allen AM, Pawlicki T, Dong L, Fourkal E, Buyyounouski M, Cengel K, et al. An evidence based review of proton beam therapy: the report of ASTRO's emerging technology committee. *Radiother Oncol.* 2012;103(1):8-11. Epub 2012/03/13.
175. Kanski A, James J, Hartsell W, Leibenhaut MH, Janjan N, Curran W, et al. Economic analysis of radiation therapy oncology group 97-14: multiple versus single fraction radiation treatment of patients with bone metastases. *American journal of clinical oncology.* 2009;32(4):423-8. Epub 2009/06/24.
176. Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, Scarantino CW, Ivker RA, Roach M, 3rd, et al. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(11):798-804. Epub 2005/06/02.

177. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fossa SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013;369(3):213-23. Epub 2013/07/19.
178. Morote J, Orsola A, Planas J, Trilla E, Raventos CX, Cecchini L, et al. Redefining clinically significant castration levels in patients with prostate cancer receiving continuous androgen deprivation therapy. *J Urol*. 2007;178(4 Pt 1):1290-5. Epub 2007/08/19.
179. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, DiPaola RS, et al. Survival following primary androgen deprivation therapy among men with localized prostate cancer. *JAMA*. 2008;300(2):173-81. Epub 2008/07/10.
180. Stock RG, Yalamanchi S, Hall SJ, Stone NN. Impact of hormonal therapy on intermediate risk prostate cancer treated with combination brachytherapy and external beam irradiation. *J Urol*. 2010;183(2):546-50. Epub 2009/12/17.
181. Edelman S, Liauw SL, Rossi PJ, Cooper S, Jani AB. High-dose radiotherapy with or without androgen deprivation therapy for intermediate-risk prostate cancer: cancer control and toxicity outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83(5):1473-9. Epub 2012/01/17.
182. Castle KO, Hoffman KE, Levy LB, Lee AK, Choi S, Nguyen QN, et al. Is androgen deprivation therapy necessary in all intermediate-risk prostate cancer patients treated in the dose escalation era? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;85(3):693-9. Epub 2012/07/28.
183. Zumsteg ZS, Spratt DE, Pei X, Yamada Y, Kalikstein A, Kuk D, et al. Short-term androgen-deprivation therapy improves prostate cancer-specific mortality in intermediate-risk prostate cancer patients undergoing dose-escalated external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;85(4):1012-7. Epub 2012/09/18.
184. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;61(5):1285-90. Epub 2005/04/09.
185. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol*. 2010;11(11):1066-73. Epub 2010/10/12.
186. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, Amin MB, Chetner MP, Bruner DW, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(2):107-18. Epub 2011/07/15.
187. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, Joseph D, Turner S, Matthews J, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(5):451-9. Epub 2011/03/29.
188. Roach M, 3rd, Bae K, Speight J, Wolkov HB, Rubin P, Lee RJ, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol*. 2008;26(4):585-91. Epub 2008/01/04.
189. Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, Porter A, Grignon DJ, Brereton HD, 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):2497-504. Epub 2008/04/17.

190. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, Van den Bergh AC, Oddens J, Poortmans PM, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2009;360(24):2516-27. Epub 2009/06/12.
191. Nanda A, Chen M-H, Moran BJ, Braccioforte MH, D'Amico AV. Intermediate versus short-course hormone therapy and mortality in men with high-risk prostate cancer treated with radiation therapy. *ASCO Meeting Abstracts.* 2013;31(6_suppl):83.
192. Nabid A, Carrier N, Martin A-G, Bahary J-P, Souhami L, Duclos M, et al. Duration of androgen deprivation therapy in high-risk prostate cancer: A randomized trial. *ASCO Meeting Abstracts.* 2013;31(18_suppl):LBA4510.
193. Bolla M. Words of wisdom: Re: High-risk prostate cancer treated with pelvic radiotherapy and 36 versus 18 months of androgen blockade: results of a phase III randomized study [abstract 3]. *Eur Urol.* 2013;64(3):513. Epub 2013/08/07.
194. Peña Sánchez C. Tipos de toxicidad y escalas de valoración. *Oncología (Barcelona).* 2005;28:24-9.
195. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31(5):1341-6. Epub 1995/03/30.
196. Samper Ots PM, Pérez-Escutia MA, Cabezas MA. Toxicidad en tratamientos de abdomen y pelvis: tipo de toxicidad y escalas de valoración. *Oncología (Barcelona).* 2005;28:35-41.
197. Barnett GC, West CML, Dunning AM, Elliott RM, Coles CE, Pharoah PDP, et al. Normal tissue reactions to radiotherapy: towards tailoring treatment dose by genotype. *Nature reviews Cancer.* 2009;9(2):134-42.
198. Ahmad SS, Duke S, Jena R, Williams MV, Burnet NG. *Advances in radiotherapy* 2012 2012-12-04 11:39:17.
199. Talcott JA, Rieker P, Clark JA, Propert KJ, Weeks JC, Beard CJ, et al. Patient-reported symptoms after primary therapy for early prostate cancer: results of a prospective cohort study. *J Clin Oncol.* 1998;16(1):275-83. Epub 1998/01/24.
200. Shipley WU, Zietman AL, Hanks GE, Coen JJ, Caplan RJ, Won M, et al. Treatment related sequelae following external beam radiation for prostate cancer: a review with an update in patients with stages T1 and T2 tumor. *J Urol.* 1994;152(5 Pt 2):1799-805. Epub 1994/11/01.
201. Haddock MG, Sloan JA, Bollinger JW, Soori G, Steen PD, Martenson JA. Patient assessment of bowel function during and after pelvic radiotherapy: results of a prospective phase III North Central Cancer Treatment Group clinical trial. *J Clin Oncol.* 2007;25(10):1255-9. Epub 2007/04/03.
202. Dearnaley DP, Hall E, Lawrence D, Huddart RA, Eeles R, Nutting CM, et al. Phase III pilot study of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: PSA control and side effects. *British journal of cancer.* 2005;92(3):488-98. Epub 2005/02/03.
203. Ryu JK, Winter K, Michalski JM, Purdy JA, Markoe AM, Earle JD, et al. Interim report of toxicity from 3D conformal radiation therapy (3D-CRT) for prostate cancer on 3DOG/RTOG 9406, level III (79.2 Gy). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;54(4):1036-46. Epub 2002/11/07.
204. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, Lee HJ, Lombardi D, Ling CC, et al. High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *J Urol.* 2001;166(3):876-81.

205. Hamilton AS, Stanford JL, Gilliland FD, Albertsen PC, Stephenson RA, Hoffman RM, et al. Health outcomes after external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Clin Oncol*. 2001;19(9):2517-26. Epub 2001/05/02.
206. Potosky AL, Legler J, Albertsen PC, Stanford JL, Gilliland FD, Hamilton AS, et al. Health outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(19):1582-92. Epub 2000/10/06.
207. Chen RC, Clark JA, Talcott JA. Individualizing quality-of-life outcomes reporting: how localized prostate cancer treatments affect patients with different levels of baseline urinary, bowel, and sexual function. *J Clin Oncol*. 2009;27(24):3916-22. Epub 2009/07/22.
208. Elliott SP, Meng MV, Elkin EP, McAninch JW, Duchane J, Carroll PR. Incidence of urethral stricture after primary treatment for prostate cancer: data From CaPSURE. *J Urol*. 2007;178(2):529-34; discussion 34. Epub 2007/06/16.
209. Lawton CA, Won M, Pilepich MV, Asbell SO, Shipley WU, Hanks GE, et al. Long-term treatment sequelae following external beam irradiation for adenocarcinoma of the prostate: analysis of RTOG studies 7506 and 7706. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;21(4):935-9. Epub 1991/09/01.
210. McLaughlin PW, Troyer S, Berri S, Narayana V, Meirowitz A, Roberson PL, et al. Functional anatomy of the prostate: implications for treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63(2):479-91. Epub 2005/09/20.
211. Merrick GS, Wallner KE, Butler WM. Permanent interstitial brachytherapy for the management of carcinoma of the prostate gland. *J Urol*. 2003;169(5):1643-52. Epub 2003/04/11.
212. Vainshtein J, Abu-Isa E, Olson KB, Ray ME, Sandler HM, Normolle D, et al. Randomized phase II trial of urethral sparing intensity modulated radiation therapy in low-risk prostate cancer: implications for focal therapy. *Radiat Oncol*. 2012;7:82. Epub 2012/06/12.
213. Choe KS, Jani AB, Liauw SL. External beam radiotherapy for prostate cancer patients on anticoagulation therapy: how significant is the bleeding toxicity? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3):755-60. Epub 2009/05/26.
214. Alemozaffar M, Regan MM, Cooperberg MR, Wei JT, Michalski JM, Sandler HM, et al. Prediction of erectile function following treatment for prostate cancer. *JAMA*. 2011;306(11):1205-14. Epub 2011/09/22.
215. Mantz CA, Song P, Farhangi E, Nautiyal J, Awan A, Ignacio L, et al. Potency probability following conformal megavoltage radiotherapy using conventional doses for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;37(3):551-7. Epub 1997/02/01.
216. Roach M, 3rd, Nam J, Gagliardi G, El Naqa I, Deasy JO, Marks LB. Radiation dose-volume effects and the penile bulb. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3 Suppl):S130-4. Epub 2010/03/05.
217. Fisch BM, Pickett B, Weinberg V, Roach M. Dose of radiation received by the bulb of the penis correlates with risk of impotence after three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer. *Urology*. 2001;57(5):955-9. Epub 2001/05/19.
218. Roach M, Winter K, Michalski JM, Cox JD, Purdy JA, Bosch W, et al. Penile bulb dose and impotence after three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer on RTOG 9406: findings from a prospective, multi-institutional,

- phase I/II dose-escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60(5):1351-6. Epub 2004/12/14.
219. Wernicke AG, Valicenti R, Dieva K, Houser C, Pequignot E. Radiation dose delivered to the proximal penis as a predictor of the risk of erectile dysfunction after three-dimensional conformal radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60(5):1357-63. Epub 2004/12/14.
 220. Rivin del Campo E, Thomas K, Weinberg V, Roach M, 3rd. Erectile dysfunction after radiotherapy for prostate cancer: a model assessing the conflicting literature on dose-volume effects. *International journal of impotence research.* 2013;25(5):161-5. Epub 2013/06/21.
 221. Buyyounouski MK, Horwitz EM, Price RA, Hanlon AL, Uzzo RG, Pollack A. Intensity-modulated radiotherapy with MRI simulation to reduce doses received by erectile tissue during prostate cancer treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;58(3):743-9. Epub 2004/02/18.
 222. Incrocci L, Koper PC, Hop WC, Slob AK. Sildenafil citrate (Viagra) and erectile dysfunction following external beam radiotherapy for prostate cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51(5):1190-5. Epub 2001/12/01.
 223. Incrocci L, Slagter C, Slob AK, Hop WC. A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study to assess the efficacy of tadalafil (Cialis) in the treatment of erectile dysfunction following three-dimensional conformal external-beam radiotherapy for prostatic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66(2):439-44. Epub 2006/09/13.
 224. Watkins Bruner D, James JL, Bryan CJ, Pisansky TM, Rotman M, Corbett T, et al. Randomized, double-blinded, placebo-controlled crossover trial of treating erectile dysfunction with sildenafil after radiotherapy and short-term androgen deprivation therapy: results of RTOG 0215. *The journal of sexual medicine.* 2011;8(4):1228-38. Epub 2011/01/18.
 225. Yang L, Qian S, Liu L, Pu C, Yuan H, Han P, et al. Phosphodiesterase-5 inhibitors could be efficacious in the treatment of erectile dysfunction after radiotherapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Urologia internationalis.* 2013;90(3):339-47. Epub 2012/12/12.
 226. Pisansky TM, Pugh SL, Greenberg RE, Pervez N, Reed DR, Rosenthal SA, et al. Tadalafil for prevention of erectile dysfunction after radiotherapy for prostate cancer: the Radiation Therapy Oncology Group [0831] randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311(13):1300-7. Epub 2014/04/03.
 227. Harrington C, Campbell G, Wynne C, Atkinson C. Randomised, placebo-controlled, crossover trial of sildenafil citrate in the treatment of erectile dysfunction following external beam radiation treatment of prostate cancer. *Journal of medical imaging and radiation oncology.* 2010;54(3):224-8. Epub 2010/07/06.
 228. Potosky AL, Knopf K, Clegg LX, Albertsen PC, Stanford JL, Hamilton AS, et al. Quality-of-life outcomes after primary androgen deprivation therapy: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Clin Oncol.* 2001;19(17):3750-7. Epub 2001/09/05.
 229. Teloken PE, Ohebshalom M, Mohideen N, Mulhall JP. Analysis of the impact of androgen deprivation therapy on sildenafil citrate response following radiation therapy for prostate cancer. *J Urol.* 2007;178(6):2521-5. Epub 2007/10/17.
 230. Danjoux C, Gardner S, Fitch M. Prospective evaluation of fatigue during a course of curative radiotherapy for localised prostate cancer. *Supportive care in cancer :*

- official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 2007;15(10):1169-76. Epub 2007/03/03.
231. Truong PT, Berthelet E, Lee JC, Petersen R, Lim JT, Gaul CA, et al. Prospective evaluation of the prevalence and severity of fatigue in patients with prostate cancer undergoing radical external beam radiotherapy and neoadjuvant hormone therapy. *The Canadian journal of urology*. 2006;13(3):3139-46. Epub 2006/07/04.
 232. Windsor PM, Nicol KF, Potter J. A randomized, controlled trial of aerobic exercise for treatment-related fatigue in men receiving radical external beam radiotherapy for localized prostate carcinoma. *Cancer*. 2004;101(3):550-7. Epub 2004/07/27.
 233. Segal RJ, Reid RD, Courneya KS, Sigal RJ, Kenny GP, Prud'Homme DG, et al. Randomized controlled trial of resistance or aerobic exercise in men receiving radiation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(3):344-51. Epub 2008/12/10.
 234. Igdem S, Alco G, Ercan T, Barlan M, Ganiyusufoglu K, Unalan B, et al. Insufficiency fractures after pelvic radiotherapy in patients with prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;77(3):818-23. Epub 2009/11/03.
 235. Murray L, Henry A, Hoskin P, Siebert FA, Venselaar J. Second primary cancers after radiation for prostate cancer: a systematic review of the clinical data and impact of treatment technique. *Radiother Oncol*. 2014;110(2):213-28. Epub 2014/02/04.
 236. Chaplin BJ, Wildhagen MF, Schroder FH, Kirkels WJ, Bangma CH. Digital rectal examination is no longer necessary in the routine follow-up of men with undetectable prostate specific antigen after radical prostatectomy: the implications for follow-up. *Eur Urol*. 2005;48(6):906-10. Epub 2005/08/30.
 237. Horwitz EM, Thames HD, Kuban DA, Levy LB, Kupelian PA, Martinez AA, et al. Definitions of biochemical failure that best predict clinical failure in patients with prostate cancer treated with external beam radiation alone: a multi-institutional pooled analysis. *J Urol*. 2005;173(3):797-802. Epub 2005/02/16.
 238. Ray ME, Thames HD, Levy LB, Horwitz EM, Kupelian PA, Martinez AA, et al. PSA nadir predicts biochemical and distant failures after external beam radiotherapy for prostate cancer: a multi-institutional analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64(4):1140-50. Epub 2005/10/04.
 239. Hancock SL, Cox RS, Bagshaw MA. Prostate specific antigen after radiotherapy for prostate cancer: a reevaluation of long-term biochemical control and the kinetics of recurrence in patients treated at Stanford University. *J Urol*. 1995;154(4):1412-7. Epub 1995/10/01.
 240. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, Yamada Y, Marion C, Ling CC, et al. High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;53(5):1111-6. Epub 2002/07/20.
 241. Cheung R, Tucker SL, Ye JS, Dong L, Liu H, Huang E, et al. Characterization of rectal normal tissue complication probability after high-dose external beam radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58(5):1513-9.
 242. ICRU 50 - Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy. Bethesda, Md, USA: International Commission on Radiation Units and Measurements, 1993.
 243. ICRU 62 - Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50). Bethesda, Md, USA: International Commission on Radiation Units and Measurements, 1999.

244. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;21(1):109-22. Epub 1991/05/15.
245. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constone LS, Eisbruch A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 Suppl):S10-9. Epub 2010/03/05.
246. Martín Rincón C. Cáncer de Próstata: Planificación y dosimetría clínica con radioterapia externa. In: Rodríguez Melcón JI, Martín Rincón C, Egea Morote JC, editors. *Avances Clínicos y Terapéuticos en el Cáncer de Próstata*. Primera ed: Asociación Española de Técnicos en Radiología (A.E.T.R.); Octubre 2013.
247. al-Abany M, Helgason AR, Cronqvist AK, Svensson C, Wersall P, Steineck G. Long-term symptoms after external beam radiation therapy for prostate cancer with three or four fields. *Acta Oncol.* 2002;41(6):532-42.
248. Bedford JL, Khoo VS, Oldham M, Dearnaley DP, Webb S. A comparison of coplanar four-field techniques for conformal radiotherapy of the prostate. *Radiother Oncol.* 1999;51(3):225-35.
249. Crooks SM, Pugachev A, King C, Xing L. Examination of the effect of increasing the number of radiation beams on a radiation treatment plan. *Phys Med Biol.* 2002;47(19):3485-501.
250. Fiorino C, Reni M, Cattaneo GM, Bolognesi A, Calandrino R. Comparing 3-, 4- and 6-fields techniques for conformal irradiation of prostate and seminal vesicles using dose-volume histograms. *Radiother Oncol.* 1997;44(3):251-7.
251. Haraf DJ, Kuchnir FT, Watson-Bullock S, Brachman D, Dougherty M, Rubin S, et al. A dosimetric study comparing three-, four-, and six- field plans for treatment of carcinoma of the prostate. *Medical dosimetry : official journal of the American Association of Medical Dosimetrists.* 1992;17(4):191-8.
252. Khoo VS, Bedford JL, Webb S, Dearnaley DP. An evaluation of three-field coplanar plans for conformal radiotherapy of prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2000;55(1):31-40.
253. Koswig S, Dinges S, Buchali A, Bohmer D, Salk J, Rosenthal P, et al. [Comparison of different 3-dimensional irradiation techniques in local radiotherapy of prostatic carcinoma]. *Strahlenther Onkol.* 1999;175(1):10-6.
254. Lennernas B, Rikner G, Letocha H, Nilsson S. External beam radiotherapy of localized prostatic adenocarcinoma. Evaluation of conformal therapy, field number and target margins. *Acta Oncol.* 1995;34(7):953-8.
255. Magrini SM, Cellai E, Rossi F, Pertici M, Compagnucci A, Biti GP. Comparison of the conventional 'box technique' with two different 'conformal' beam arrangements for prostate cancer treatment. *Cancer radiotherapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique.* 1999;3(3):215-20.
256. Neal AJ, Oldham M, Dearnaley DP. Comparison of treatment techniques for conformal radiotherapy of the prostate using dose-volume histograms and normal tissue complication probabilities. *Radiother Oncol.* 1995;37(1):29-34.
257. Pickett B, Roach M, 3rd, Horine P, Verhey L, Phillips TL. Optimization of the oblique angles in the treatment of prostate cancer during six-field conformal radiotherapy. *Medical dosimetry : official journal of the American Association of Medical Dosimetrists.* 1994;19(4):237-54.
258. Soffen EM, Hanks GE, Hunt MA, Epstein BE. Conformal static field radiation therapy treatment of early prostate cancer versus non-conformal techniques: a reduction in acute morbidity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;24(3):485-8.

259. Stasi M, Baiotto B, Palamara F, Gabriele P, Scielzo G. Effective penumbra and scalloping effect: a dosimetric study in multifield radiotherapy with multileaf collimator for prostate cancer treatment. *Tumori*. 2001;87(1):30-5.
260. Balter JM, Lam KL, Sandler HM, Littles JF, Bree RL, Ten Haken RK. Automated localization of the prostate at the time of treatment using implanted radiopaque markers: technical feasibility. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;33(5):1281-6. Epub 1995/12/01.
261. Bentel GC, Marks LB, Sherouse GW, Spencer DP, Anscher MS. The effectiveness of immobilization during prostate irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31(1):143-8.
262. Fiorino C, Reni M, Bolognesi A, Bonini A, Cattaneo GM, Calandrino R. Set-up error in supine-positioned patients immobilized with two different modalities during conformal radiotherapy of prostate cancer. *Radiother Oncol*. 1998;49(2):133-41.
263. Song PY, Washington M, Vaida F, Hamilton R, Spelbring D, Wyman B, et al. A comparison of four patient immobilization devices in the treatment of prostate cancer patients with three dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;34(1):213-9.
264. Lee SP, Leu MY, Smathers JB, McBride WH, Parker RG, Withers HR. Biologically effective dose distribution based on the linear quadratic model and its clinical relevance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;33(2):375-89.
265. Schultheiss TE, Lee WR, Hunt MA, Hanlon AL, Peter RS, Hanks GE. Late GI and GU complications in the treatment of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;37(1):3-11.
266. Vijayakumar S, Myriantopoulos LC, Dabrowski J, Pelizzari CA, Rosengarten J, Nguyen A, et al. In the radiotherapy of prostate cancer, technique determines the doses to the penile structures. *The British journal of radiology*. 1999;72(861):882-8.
267. Vaarkamp J, Malde R, Dixit S, Hamilton CS. A comparison of conformal and intensity modulated treatment planning techniques for early prostate cancer. *Journal of medical imaging and radiation oncology*. 2009;53(3):310-7. Epub 2009/07/25.
268. Karlsdottir A, Johannessen DC, Muren LP, Wentzel-Larsen T, Dahl O. Acute morbidity related to treatment volume during 3D-conformal radiation therapy for prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2004;71(1):43-53.
269. International Union Against Cancer (UICC) - The TNM Classification of Malignant Tumours, 7th Edition. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors: Wiley-Blackwell; 2009. 336 p.
270. Kattan MW, Zelefsky MJ, Kupelian PA, Cho D, Scardino PT, Fuks Z, et al. Pretreatment nomogram that predicts 5-year probability of metastasis following three-dimensional conformal radiation therapy for localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21(24):4568-71. Epub 2003/12/16.
271. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Cote K, Loffredo M, Schultz D, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate carcinoma in the prostate specific antigen era. *Cancer*. 2002;95(2):281-6. Epub 2002/07/19.
272. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Fondurulia J, Chen MH, Kaplan I, et al. Pretreatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17(1):168-72. Epub 1999/08/24.

273. Nguyen PL, Chen MH, Hoffman KE, Katz MS, D'Amico AV. Predicting the risk of pelvic node involvement among men with prostate cancer in the contemporary era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74(1):104-9. Epub 2009/03/17.
274. Yu JB, Makarov DV, Gross C. A new formula for prostate cancer lymph node risk. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80(1):69-75. Epub 2010/07/03.
275. Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, Bianco FJ, Jr., Dotan ZA, DiBlasio CJ, et al. Postoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Clin Oncol.* 2005;23(28):7005-12. Epub 2005/09/30.
276. Kattan MW, Cuzick J, Fisher G, Berney DM, Oliver T, Foster CS, et al. Nomogram incorporating PSA level to predict cancer-specific survival for men with clinically localized prostate cancer managed without curative intent. *Cancer.* 2008;112(1):69-74. Epub 2007/11/15.
277. D'Amico AV, Cote K, Loffredo M, Renshaw AA, Schultz D. Determinants of prostate cancer-specific survival after radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20(23):4567-73. Epub 2002/11/28.
278. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Bianco FJ, Jr., Yossepowitch O, Vickers AJ, et al. Prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy for patients treated in the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol.* 2009;27(26):4300-5. Epub 2009/07/29.
279. Sountoulides P, Koletsas N, Kikidakis D, Paschalidis K, Sofikitis N. Secondary malignancies following radiotherapy for prostate cancer. *Therapeutic advances in urology.* 2010;2(3):119-25. Epub 2011/07/27.
280. Kim DW, Chung WK, Shin D, Hong S, Park SH, Park SY, et al. Risk of second cancer from scattered radiation of intensity-modulated radiotherapies with lung cancer. *Radiat Oncol.* 2013;8:47. Epub 2013/03/05.
281. Staffurth J. A review of the clinical evidence for intensity-modulated radiotherapy. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain)).* 2010;22(8):643-57. Epub 2010/08/03.
282. Suit H, Goldberg S, Niemierko A, Ancukiewicz M, Hall E, Goitein M, et al. Secondary carcinogenesis in patients treated with radiation: a review of data on radiation-induced cancers in human, non-human primate, canine and rodent subjects. *Radiation research.* 2007;167(1):12-42. Epub 2007/01/12.
283. Veldeman L, Madani I, Hulstaert F, De Meerleer G, Mareel M, De Neve W. Evidence behind use of intensity-modulated radiotherapy: a systematic review of comparative clinical studies. *Lancet Oncol.* 2008;9(4):367-75. Epub 2008/04/01.
284. Chandra A, Dong L, Huang E, Kuban DA, O'Neill L, Rosen I, et al. Experience of ultrasound-based daily prostate localization. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;56(2):436-47. Epub 2003/05/10.
285. Poli ME, Parker W, Patrocínio H, Souhami L, Shenouda G, Campos LL, et al. An assessment of PTV margin definitions for patients undergoing conformal 3D external beam radiation therapy for prostate cancer based on an analysis of 10,327 pretreatment daily ultrasound localizations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67(5):1430-7. Epub 2007/01/09.
286. Intensity-modulated radiotherapy: current status and issues of interest. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51(4):880-914. Epub 2001/11/13.
287. Pollack A, Hanlon A, Horwitz EM, Feigenberg S, Uzzo RG, Price RA. Radiation therapy dose escalation for prostate cancer: a rationale for IMRT. *World J Urol.* 2003;21(4):200-8. Epub 2003/09/10.

288. Balter JM, Sandler HM, Lam K, Bree RL, Lichter AS, ten Haken RK. Measurement of prostate movement over the course of routine radiotherapy using implanted markers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31(1):113-8.
289. Lattanzi J, McNeeley S, Hanlon A, Schultheiss TE, Hanks GE. Ultrasound-based stereotactic guidance of precision conformal external beam radiation therapy in clinically localized prostate cancer. *Urology.* 2000;55(1):73-8.
290. Little DJ, Dong L, Levy LB, Chandra A, Kuban DA. Use of portal images and BAT ultrasonography to measure setup error and organ motion for prostate IMRT: implications for treatment margins. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;56(5):1218-24. Epub 2003/07/23.
291. van Herk M, Bruce A, Kroes AP, Shouman T, Touw A, Lebesque JV. Quantification of organ motion during conformal radiotherapy of the prostate by three dimensional image registration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;33(5):1311-20. Epub 1995/12/01.
292. Powell TM, Van den Heuvel F, Kahn M, Forman JD. Independent prostate motion as measured by daily BAT ultrasound and electronic portal imaging [Abstract]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51(3, Suppl 1):215.
293. Chen G, Sharp G. A review of image-guided radiotherapy. *Radiol Phys Technol.* 2009;2:1-12.
294. Speight JL, Roach M, 3rd. Radiotherapy in the management of clinically localized prostate cancer: evolving standards, consensus, controversies and new directions. *J Clin Oncol.* 2005;23(32):8176-85. Epub 2005/11/10.
295. Teh BS, Mai WY, Uhl BM, Augspurger ME, Grant WH, 3rd, Lu HH, et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for prostate cancer with the use of a rectal balloon for prostate immobilization: acute toxicity and dose-volume analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;49(3):705-12. Epub 2001/02/15.
296. Lattanzi J, McNeeley S, Pinover W, Horwitz E, Das I, Schultheiss TE, et al. A comparison of daily CT localization to a daily ultrasound-based system in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;43(4):719-25.
297. Lattanzi J, McNeeley S, Donnelly S, Palacio E, Hanlon A, Schultheiss TE, et al. Ultrasound-based stereotactic guidance in prostate cancer--quantification of organ motion and set-up errors in external beam radiation therapy. *Comput Aided Surg.* 2000;5(4):289-95.
298. Trichter F, Ennis RD. Prostate localization in prostate IMRT, advantage of bat over daily EPID [Abstract]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51(3, Suppl 1):214.
299. Morr J, DiPetrillo T, Tsai JS, Engler M, Wazer DE. Implementation and utility of a daily ultrasound-based localization system with intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;53(5):1124-9. Epub 2002/07/20.
300. Langen KM, Pouliot J, Anezinos C, Aubin M, Gottschalk AR, Hsu IC, et al. Evaluation of ultrasound-based prostate localization for image-guided radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;57(3):635-44. Epub 2003/10/08.
301. Trichter F, Ennis RD. Prostate localization using transabdominal ultrasound imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;56(5):1225-33. Epub 2003/07/23.
302. Silverman J, Horwitz E. IGRT in Prostate Cancer: Focus on BAT Ultrasound. In: Valicenti R, Dicker A, Jaffray D, editors. *Image-Guided Radiation Therapy of Prostate Cancer.* New York: Informa Healthcare USA, Inc.; 2008. p. 103-11.
303. McNair HA, Mangar SA, Coffey J, Shoulders B, Hansen VN, Norman A, et al. A comparison of CT- and ultrasound-based imaging to localize the prostate for

- external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65(3):678-87. Epub 2006/06/06.
304. Feigenberg SJ, Paskalev K, McNeeley S, Horwitz EM, Konski A, Wang L, et al. Comparing computed tomography localization with daily ultrasound during image-guided radiation therapy for the treatment of prostate cancer: a prospective evaluation. *Journal of applied clinical medical physics / American College of Medical Physics.* 2007;8(3):2268. Epub 2007/08/23.
 305. Prostate cancer. NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN.* 2004;2(3):224-48. Epub 2004/05/01.
 306. Michalski JM, Winter K, Purdy JA, Wilder RB, Perez CA, Roach M, et al. Preliminary evaluation of low-grade toxicity with conformal radiation therapy for prostate cancer on RTOG 9406 dose levels I and II. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;56(1):192-8. Epub 2003/04/16.
 307. Antolak JA, Rosen, II, Childress CH, Zagars GK, Pollack A. Prostate target volume variations during a course of radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;42(3):661-72.
 308. Catton C, Craig T. Target and Organ Motion Considerations. In: Valicenti R, Dicker A, Jaffray D, editors. *Image-Guided Radiation Therapy of Prostate Cancer.* New York: Informa Healthcare USA, Inc.; 2008. p. 51-64.
 309. Huang E, Dong L, Chandra A, Kuban DA, Rosen, II, Evans A, et al. Intrafraction prostate motion during IMRT for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;53(2):261-8. Epub 2002/05/23.
 310. Orton NP, Tome WA. The impact of daily shifts on prostate IMRT dose distributions. *Med Phys.* 2004;31(10):2845-8. Epub 2004/11/17.
 311. Serago CF, Chungbin SJ, Buskirk SJ, Ezzell GA, Collie AC, Vora SA. Initial experience with ultrasound localization for positioning prostate cancer patients for external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;53(5):1130-8. Epub 2002/07/20.
 312. Jani AB, Gratzle J, Muresan E, Farrey K, Martel MK. Analysis of acute toxicity with use of transabdominal ultrasonography for prostate positioning during intensity-modulated radiotherapy. *Urology.* 2005;65(3):504-8. Epub 2005/03/23.
 313. Zerini D, Jereczek-Fossa BA, Vavassori A, Bossi-Zanetti I, Mauro R, Ivaldi GB, et al. 3D-conformal hypofractionated radiotherapy for prostate cancer with daily transabdominal ultrasonography prostate localization: toxicity and outcome of a pilot study. *Tumori.* 2010;96(6):941-6. Epub 2011/03/11.
 314. McGahan JP, Ryu J, Fogata M. Ultrasound probe pressure as a source of error in prostate localization for external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60(3):788-93. Epub 2004/10/07.
 315. Dobler B, Mai S, Ross C, Wolff D, Wertz H, Lohr F, et al. Evaluation of possible prostate displacement induced by pressure applied during transabdominal ultrasound image acquisition. *Strahlenther Onkol.* 2006;182(4):240-6. Epub 2006/04/20.
 316. Latorzeff I, Mazurier J, Boutry C, Dudouet P, Richaud P, de Crevoisier R. [Benefit of intensity modulated and image-guided radiotherapy in prostate cancer]. *Cancer radiotherapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique.* 2010;14(6-7):479-87. Epub 2010/08/28. Apports de la radiotherapie avec modulation d'intensite guidee par l'image dans les cancers prostatiques.
 317. D'Ambrosio DJ, Pollack A, Harris EE, Price RA, Jr., Verhey LJ, Roach M, 3rd, 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):671-7. Epub 2008/02/12.
318. Hummel S, Simpson EL, Hemingway P, Stevenson MD, Rees A. Intensity-modulated radiotherapy for the treatment of prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2010;14(47):1-108, iii-iv. Epub 2010/10/30.
 319. Zelefsky MJ, Chan H, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Amols H. Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2006;176(4 Pt 1):1415-9. Epub 2006/09/06.
 320. Cahlon O, Zelefsky MJ, Shippy A, Chan H, Fuks Z, Yamada Y, et al. Ultra-high dose (86.4 Gy) IMRT for localized prostate cancer: toxicity and biochemical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;71(2):330-7. Epub 2008/01/01.
 321. Jani AB, Gratzle J, Muresan E, Martel MK. Impact on late toxicity of using transabdominal ultrasound for prostate cancer patients treated with intensity modulated radiotherapy. *Technol Cancer Res Treat.* 2005;4(1):115-20. Epub 2005/01/15.
 322. De Meerleer G, Vakaet L, Meersschout S, Villeirs G, Verbaeys A, Oosterlinck W, et al. Intensity-modulated radiotherapy as primary treatment for prostate cancer: acute toxicity in 114 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60(3):777-87. Epub 2004/10/07.
 323. De Meerleer GO, Fonteyne VH, Vakaet L, Villeirs GM, Denoyette L, Verbaeys A, et al. Intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer: late morbidity and results on biochemical control. *Radiother Oncol.* 2007;82(2):160-6. Epub 2007/01/16.
 324. Alicikus ZA, Yamada Y, Zhang Z, Pei X, Hunt M, Kollmeier M, et al. Ten-year outcomes of high-dose, intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Cancer.* 2011;117(7):1429-37. Epub 2011/03/23.
 325. Spratt DE, Pei X, Yamada J, Kollmeier MA, Cox B, Zelefsky MJ. Long-term survival and toxicity in patients treated with high-dose intensity modulated radiation therapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85(3):686-92. Epub 2012/07/17.
 326. Cahlon O, Hunt M, Zelefsky MJ. Intensity-modulated radiation therapy: supportive data for prostate cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2008;18(1):48-57. Epub 2007/12/18.
 327. Vora SA, Wong WW, Schild SE, Ezzell GA, Halyard MY. Analysis of biochemical control and prognostic factors in patients treated with either low-dose three-dimensional conformal radiation therapy or high-dose intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68(4):1053-8. Epub 2007/04/03.
 328. Vora SA, Wong WW, Schild SE, Ezzell GA, Andrews PE, Ferrigni RG, et al. Outcome and toxicity for patients treated with intensity modulated radiation therapy for localized prostate cancer. *J Urol.* 2013;190(2):521-6. Epub 2013/02/19.
 329. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? *J Urol.* 2003;169(3):849-54. Epub 2003/02/11.
 330. Cheng L, Zincke H, Blute ML, Bergstralh EJ, Scherer B, Bostwick DG. Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis. *Cancer.* 2001;91(1):66-73.

331. van der Kwast TH, Lopes C, Santonja C, Pihl CG, Neetens I, Martikainen P, et al. Guidelines for processing and reporting of prostatic needle biopsies. *Journal of clinical pathology*. 2003;56(5):336-40. Epub 2003/04/30.
332. Zelefsky MJ, Pei X, Chou JF, Schechter M, Kollmeier M, Cox B, et al. Dose escalation for prostate cancer radiotherapy: predictors of long-term biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. *Eur Urol*. 2011;60(6):1133-9. Epub 2011/09/06.
333. Ritter M, Forman J, Kupelian P, Lawton C, Petereit D. Hypofractionation for prostate cancer. *Cancer J*. 2009;15(1):1-6. Epub 2009/02/07.
334. Higgins GS, McLaren DB, Kerr GR, Elliott T, Howard GC. Outcome analysis of 300 prostate cancer patients treated with neoadjuvant androgen deprivation and hypofractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65(4):982-9. Epub 2006/06/06.
335. Livsey JE, Cowan RA, Wylie JP, Swindell R, Read G, Khoo VS, et al. Hypofractionated conformal radiotherapy in carcinoma of the prostate: five-year outcome analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;57(5):1254-9. Epub 2003/11/25.
336. Martin JM, Rosewall T, Bayley A, Bristow R, Chung P, Crook J, et al. Phase II trial of hypofractionated image-guided intensity-modulated radiotherapy for localized prostate adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69(4):1084-9. Epub 2007/07/04.
337. Tsuji H, Yanagi T, Ishikawa H, Kamada T, Mizoe JE, Kanai T, et al. Hypofractionated radiotherapy with carbon ion beams for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63(4):1153-60. Epub 2005/07/02.
338. Fowler JF, Ritter MA, Chappell RJ, Brenner DJ. What hypofractionated protocols should be tested for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;56(4):1093-104. Epub 2003/06/28.
339. Macias V, Biete A. Hypofractionated radiotherapy for localised prostate cancer. Review of clinical trials. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*. 2009;11(7):437-45. Epub 2009/07/04.
340. de Boer HC, Heijmen BJ. A protocol for the reduction of systematic patient setup errors with minimal portal imaging workload. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50(5):1350-65. Epub 2001/08/03.
341. de Boer JC, Heijmen BJ. A new approach to off-line setup corrections: combining safety with minimum workload. *Med Phys*. 2002;29(9):1998-2012. Epub 2002/09/28.
342. Kupelian PA, Reddy CA, Klein EA, Willoughby TR. Short-course intensity-modulated radiotherapy (70 GY at 2.5 GY per fraction) for localized prostate cancer: preliminary results on late toxicity and quality of life. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51(4):988-93. Epub 2001/11/13.
343. Kupelian PA, Thakkar VV, Khuntia D, Reddy CA, Klein EA, Mahadevan A. Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: long-term outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63(5):1463-8. Epub 2005/09/20.
344. Keyes M, Miller S, Moravan V, Pickles T, McKenzie M, Pai H, et al. Predictive factors for acute and late urinary toxicity after permanent prostate brachytherapy: long-term outcome in 712 consecutive patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;73(4):1023-32. Epub 2008/12/30.

345. Terk MD, Stock RG, Stone NN. Identification of patients at increased risk for prolonged urinary retention following radioactive seed implantation of the prostate. *J Urol*. 1998;160(4):1379-82. Epub 1998/09/29.
346. Kollmeier MA, Zelefsky MJ. Brachytherapy for clinically localized prostate cancer: optimal patient selection. *Archivos espanoles de urologia*. 2011;64(8):847-57. Epub 2011/11/05.
347. Arcangeli S, Strigari L, Soete G, De Meerleer G, Gomellini S, Fonteyne V, et al. Clinical and dosimetric predictors of acute toxicity after a 4-week hypofractionated external beam radiotherapy regimen for prostate cancer: results from a multicentric prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;73(1):39-45. Epub 2008/06/10.
348. Kaidar-Person O, Roach M, 3rd, Crehange G. Whole-pelvic nodal radiation therapy in the context of hypofractionation for high-risk prostate cancer patients: a step forward. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;86(4):600-5. Epub 2013/03/26.
349. Adkison JB, McHaffie DR, Bentzen SM, Patel RR, Khuntia D, Petereit DG, et al. Phase I trial of pelvic nodal dose escalation with hypofractionated IMRT for high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(1):184-90. Epub 2010/12/18.
350. Di Muzio N, Fiorino C, Cozzarini C, Alongi F, Broggi S, Mangili P, et al. Phase I-II study of hypofractionated simultaneous integrated boost with tomotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74(2):392-8. Epub 2008/12/06.
351. Fonteyne V, De Gersem W, De Neve W, Jacobs F, Lumen N, Vandecasteele K, et al. Hypofractionated intensity-modulated arc therapy for lymph node metastasized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;75(4):1013-20. Epub 2009/04/24.
352. Hong TS, Tome WA, Jaradat H, Raisbeck BM, Ritter MA. Pelvic nodal dose escalation with prostate hypofractionation using conformal avoidance defined (H-CAD) intensity modulated radiation therapy. *Acta Oncol*. 2006;45(6):717-27. Epub 2006/08/30.
353. Lim TS, Cheung PC, Loblaw DA, Morton G, Sixel KE, Pang G, et al. Hypofractionated accelerated radiotherapy using concomitant intensity-modulated radiotherapy boost technique for localized high-risk prostate cancer: acute toxicity results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72(1):85-92. Epub 2008/03/22.
354. McCammon R, Rusthoven KE, Kavanagh B, Newell S, Newman F, Raben D. Toxicity assessment of pelvic intensity-modulated radiotherapy with hypofractionated simultaneous integrated boost to prostate for intermediate- and high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;75(2):413-20. Epub 2009/04/14.
355. Pervez N, Small C, MacKenzie M, Yee D, Parliament M, Ghosh S, et al. Acute toxicity in high-risk prostate cancer patients treated with androgen suppression and hypofractionated intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(1):57-64. Epub 2009/04/28.
356. Quon H, Cheung PC, Loblaw DA, Morton G, Pang G, Szumacher E, et al. Hypofractionated concomitant intensity-modulated radiotherapy boost for high-risk prostate cancer: late toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(2):898-905. Epub 2011/01/18.
357. McDonald AM, Baker CB, Popple RA, Shekar K, Yang ES, Jacob R, et al. Different rectal toxicity tolerance with and without simultaneous conventionally-

- fractionated pelvic lymph node treatment in patients receiving hypofractionated prostate radiotherapy. *Radiat Oncol.* 2014;9:129. Epub 2014/06/05.
358. Syndikus I, Morgan RC, Sydes MR, Graham JD, Dearnaley DP. Late gastrointestinal toxicity after dose-escalated conformal radiotherapy for early prostate cancer: results from the UK Medical Research Council RT01 trial (ISRCTN47772397). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77(3):773-83. Epub 2009/10/20.
 359. Locke J, Ellis W, Wallner K, Cavanagh W, Blasko J. Risk factors for acute urinary retention requiring temporary intermittent catheterization after prostate brachytherapy: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52(3):712-9. Epub 2002/02/19.
 360. Malik R, Jani AB, Liauw SL. External beam radiotherapy for prostate cancer: urinary outcomes for men with high International Prostate Symptom Scores (IPSS). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80(4):1080-6. Epub 2010/07/21.
 361. Fonteyne V, Lumen N, Ost P, Van Praet C, Vandecasteele K, De Gersem Ir W, et al. Hypofractionated intensity-modulated arc therapy for lymph node metastasized prostate cancer: early late toxicity and 3-year clinical outcome. *Radiother Oncol.* 2013;109(2):229-34. Epub 2013/09/11.
 362. Yeoh EE, Botten R, Russo A, McGowan R, Fraser R, Roos D, et al. Chronic effects of therapeutic irradiation for localized prostatic carcinoma on anorectal function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47(4):915-24. Epub 2000/06/23.
 363. O'Brien PC, Franklin CI, Poulsen MG, Joseph DJ, Spry NS, Denham JW. Acute symptoms, not rectally administered sucralfate, predict for late radiation proctitis: longer term follow-up of a phase III trial--Trans-Tasman Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;54(2):442-9. Epub 2002/09/24.
 364. Fowler JF, Chappell RJ, Ritter MA. The prospects for new treatments for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52(1):3-5. Epub 2002/01/05.
 365. Fowler JF, Harari PM, Leborgne F, Leborgne JH. Acute radiation reactions in oral and pharyngeal mucosa: tolerable levels in altered fractionation schedules. *Radiother Oncol.* 2003;69(2):161-8. Epub 2003/12/04.
 366. Orton CG. High-dose-rate brachytherapy may be radiobiologically superior to low-dose rate due to slow repair of late-responding normal tissue cells. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;49(1):183-9. Epub 2001/02/13.
 367. van der Wielen GJ, Mulhall JP, Incrocci L. Erectile dysfunction after radiotherapy for prostate cancer and radiation dose to the penile structures: a critical review. *Radiother Oncol.* 2007;84(2):107-13. Epub 2007/08/21.
 368. Stember DS, Mulhall JP. The concept of erectile function preservation (penile rehabilitation) in the patient after brachytherapy for prostate cancer. *Brachytherapy.* 2012;11(2):87-96. Epub 2012/02/15.
 369. Ahmadi H, Daneshmand S. Androgen deprivation therapy: evidence-based management of side effects. *BJU Int.* 2013;111(4):543-8. Epub 2013/01/29.
 370. Hatzimouratidis K, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Moncada I, Salonia A, et al. The European Association of Urology (EAU) Guidelines on Male Sexual Dysfunction: Erectile dysfunction and premature ejaculation. 2014 [2014/08/30]; Available from: http://www.uroweb.org/gls/pdf/14_Male_Sexual_Dysfunction_LR.pdf.
 371. Bayraktar Z, Atun AI. Despite some comprehension problems the International Index of Erectile Function is a reliable questionnaire in erectile dysfunction. *Urologia internationalis.* 2012;88(2):170-6. Epub 2012/01/31.

372. Yeoh EE, Fraser RJ, McGowan RE, Botten RJ, Di Matteo AC, Roos DE, et al. Evidence for efficacy without increased toxicity of hypofractionated radiotherapy for prostate carcinoma: early results of a Phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55(4):943-55. Epub 2003/02/28.
373. Murthy V, Norman AR, Shahidi M, Parker CC, Horwich A, Huddart RA, et al. Recovery of serum testosterone after neoadjuvant androgen deprivation therapy and radical radiotherapy in localized prostate cancer. *BJU Int.* 2006;97(3):476-9. Epub 2006/02/14.
374. Bong GW, Clarke HS, Jr., Hancock WC, Keane TE. Serum testosterone recovery after cessation of long-term luteinizing hormone-releasing hormone agonist in patients with prostate cancer. *Urology.* 2008;71(6):1177-80. Epub 2008/02/19.
375. Wilke DR, Parker C, Andonowski A, Tsuji D, Catton C, Gospodarowicz M, et al. Testosterone and erectile function recovery after radiotherapy and long-term androgen deprivation with luteinizing hormone-releasing hormone agonists. *BJU Int.* 2006;97(5):963-8. Epub 2006/03/18.