

Radioterapia conformada en pacientes con cáncer de próstata

Experiencia de tres años en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia

Conformal Radiotherapy in Patients with Prostate Cancer A Three-Year Study at the National Cancer Institute of Colombia

Rosalba Ospino Peña¹, Ilse Vásquez Aponte^{1,2}, Ricardo Cendales^{1,2}, Franz Usuga^{1,2}

¹ Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia.

² Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Resumen

Objetivo: Describir las características clínicas y demográficas y la supervivencia libre de cualquier evento y toxicidad en pacientes con cáncer localizado de próstata, tratados con radioterapia conformada en el Instituto Nacional de Cancerología. **Métodos:** Se revisaron los registros de pacientes tratados con radioterapia conformada entre enero del 2003 y diciembre del 2006. Se realizaron análisis descriptivos y se analizó la supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier. **Resultados:** Se trataron 196 pacientes y se incluyeron 114 en el análisis. La mediana de seguimiento fue de 14,4 meses. La supervivencia libre de enfermedad, a 30 meses, fue de 74%. Se presentaron seis eventos en el grupo de alto riesgo y tres en el de riesgo intermedio; no se presentaron eventos en el de bajo riesgo. La supervivencia libre de recaída fue de 100%, 73% y 63% para los riesgos bajo, intermedio y alto, respectivamente. La toxicidad crónica urinaria no preexistente de cualquier grado fue de 12,8%; la rectal, de 10,8%, y la sexual, de 18,3%. **Conclusiones:** El seguimiento fue corto y limita la posibilidad de hacer comparaciones con series internacionales. No se demostraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de recaída, según grupos de riesgo; sin embargo, los eventos se presentaron acordes con el riesgo. Un tamaño de muestra superior podría haber incrementado la potencia del estudio para detectar estas diferencias. La toxicidad rectal, sexual y urinaria no se midió de manera sistemática, por lo cual los resultados no son concluyentes. Se deben implementar guías para definir el manejo con hormonoterapia.

Palabras clave: neoplasias de la próstata, radioterapia conformal.

Abstract

Objective: To describe clinical and demographic characteristics, event free survival, and the toxicity in prostate cancer patients treated with conformal radiotherapy at the National Cancer Institute of Colombia. **Methods:** Case histories of patients treated with conformal radiotherapy between January, 2003 and December, 2006 were reviewed. Descriptive analyses were carried out and a survival analysis was performed with the Kaplan-Meier method. **Results:** One hundred and ninety-six patients were treated, 114 of whom were included in the analyses. Median follow-up was 14.4 months. Disease free survival at month 30 was 74%. Six events occurred in the high risk group,

Correspondencia

Rosalba Ospino, Grupo de Radioterapia, Instituto Nacional de Cancerología. Av. 1ª No. 9-85, Bogotá, Colombia.

Correo electrónico: rospino@cancer.gov.co.

Fecha de recepción: 8 de agosto de 2008. Fecha de aprobación: 14 de julio de 2009.

three in the intermediate risk group, and none in the low risk group. Relapse free survival was 100%, 73% and 67% for the low, intermediate, and high risk groups, respectively. Non pre-existent chronic toxicity of any degree was: 12.8%, urinary; 10.8%, rectal; and 18.3%, sexual.

Conclusions: Follow-up was short and the possibility of making comparisons with international series was limited. According to risk group, no statistically significant differences were shown for relapse free survival; however, events occurred in accordance with level of risk. A larger sample group could have enhanced the study's potential to detect these differences. Rectal, sexual and urinary toxicities were not measured systematically, hence the results are not conclusive. Guidelines should be adopted for the application of hormonotherapy.

Key words: Prostate neoplasia, conformal radiotherapy.

Introducción

A escala mundial, el cáncer de próstata es la segunda neoplasia más frecuente y la sexta causa de mortalidad para el género masculino. Según estadísticas americanas, ocupa el primer puesto entre los hombres y es la segunda causa de muerte después del cáncer de pulmón (1).

En Colombia, el cáncer de próstata ocupa el primer lugar en incidencia, con una tasa ajustada por edad de 45,8 por cada 100.000 habitantes, y corresponde a la tercera causa de mortalidad para el sexo masculino, con una tasa de 19,6 casos por cada 100.000 habitantes en el periodo comprendido entre 1995 y 1999 (2). En el 2006, el cáncer de próstata ocupó el segundo puesto entre los nuevos casos de cáncer en hombres en el Instituto Nacional de Cancerología (3).

La radioterapia es una opción terapéutica de uso creciente en el manejo del cáncer de próstata (4). Existen varias técnicas para la planeación y administración del tratamiento. En la radioterapia convencional se delimita el volumen del tumor con base en límites óseos y anatómicos; se hace una planeación en dos dimensiones y se administra el tratamiento con haces de radiación, que asumen formas cuadradas o rectangulares con protecciones de formas geométricas simples. En la radioterapia conformada se delimita el tumor con base en imágenes de TAC, ello permite hacer una planeación tridimensional, donde se evalúan las dosis que reciben tanto el tumor como los órganos sanos circundantes. La forma como se administra el tratamiento en la radioterapia conformada también se modifica, puesto que los colimadores multihojas permiten hacer protecciones más versátiles, al esculpir el haz de radiación para que adquiera una forma similar a la del tumor.

La eficacia del tratamiento en términos de supervivencia libre de recaída bioquímica con la técnica conformada es semejante a la de la técnica convencional; sin embargo, la morbilidad crónica y aguda asociada con la técnica conformada es menor que la observada con la técnica convencional, particularmente en el área gastrointestinal (5,6). La combinación del uso de la técnica conformada asociada con un incremento en la dosis logra mejorar la supervivencia libre de recaída bioquímica, con un incremento discreto a moderado en la toxicidad aguda y crónica en el área rectal (7-10).

En el Instituto Nacional de Cancerología (INC), la radioterapia conformada se inició en el 2003, mediante un proyecto de cooperación con el Organismo Internacional de Energía Atómica, luego de adquirir un acelerador con colimador multihojas (MLC) y de cumplir con un periodo de entrenamiento previo. El objetivo de este artículo es presentar los resultados de la implementación de esta técnica en el Instituto Nacional de Cancerología, el cual, según nuestro conocimiento, constituye la primera publicación sobre resultados de este tipo de tratamiento en cáncer de próstata localizado en nuestro país.

Métodos

Se diseñó un estudio descriptivo retrospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes con cáncer de próstata localizado, sin evidencia de compromiso pélvico ganglionar, que fueron tratados con teleterapia conformada tridimensional en el servicio de radioterapia del Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá, entre el 1° de enero de 2003 y el 31 de diciembre de 2006. Los datos se recolectaron de manera retrospectiva con base en la revisión de la

historia clínica que se constituyó en la fuente primaria. La información se digitó en una base de datos no validada, diseñada en Excel, y se procesó con el *software* SPSS, versión 15.0. El estudio se consideró como de riesgo mínimo, de acuerdo con la resolución 8430 de 1993 (11) y, por lo tanto, no se obtuvo un consentimiento informado para poder revisar las historias clínicas. La financiación del estudio procedió de recursos propios de los investigadores y algunos recursos de funcionamiento del Instituto Nacional de Cancerología.

Se analizó la edad, la presencia de confirmación histopatológica de la enfermedad, el puntaje de Gleason, la estadificación basada en la clasificación de la AJCC/UICC de 2004 (American Joint Committee TNM Staging System for Prostate Cancer), los niveles de antígeno prostático específico, la clasificación según el riesgo de recaída, la dosis recibida, la técnica, el cumplimiento de las restricciones de dosis de tejidos sanos, la isodosis escogida y el tiempo hasta el último seguimiento o hasta la aparición de cualquier evento (recaída bioquímica, recaída local, progresión a distancia o muerte causada por la enfermedad). En cada evaluación de seguimiento se tomaron los datos de PSA y la morbilidad asociada con el tratamiento. La evaluación de los seguimientos incluía una anamnesis y un examen físico, pero no incluía de manera rutinaria la realización de imágenes para documentar progresión a distancia o recidiva local-regional; si había sospecha clínica de recaída local, siempre se solicitaba una TAC contrastada o, en algunas ocasiones, se solicitaba además una resonancia nuclear magnética sin antena endorrectal.

La *recaída bioquímica exclusiva* se definió, de acuerdo con el consenso de ASTRO (12), como la aparición de tres elevaciones consecutivas del antígeno prostático específico luego de alcanzar el nadir, sin la presencia de manifestaciones clínicas o imaginológicas de la enfermedad. Se empleó esta definición de recaída a pesar de que la definición actual es la del consenso de Phoenix (13), pues a los pacientes con recaída bioquímica, según la primera definición, se les ofreció hormonoterapia de rescate y, en consecuencia, se modificó la progresión de los niveles de PSA. La recaída local exclusiva se definió clínicamente o por imágenes como la presencia de un volumen tumoral a escala local-regional sin

enfermedad a distancia asociada; todas las sospechas de recaída local-regional debían ser confirmadas por biopsia. La progresión a distancia de la enfermedad se definió como la presencia de metástasis a distancia confirmadas por medio de estudios diagnósticos complementarios. Para identificar las muertes debidas a la enfermedad se revisó, además de la historia clínica, la base de datos de mortalidad institucional, para identificar las causas directas y la causa básica de la defunción, con el fin de clasificar la muerte como debida a la enfermedad o debida a otras causas. Las complicaciones agudas y tardías se recolectaron de acuerdo con la clasificación de SOMA (14).

Para cada uno de los eventos descritos, con excepción de las muertes, se asumieron censuras de intervalo; en consecuencia, el tiempo hasta el evento se calculó como el tiempo transcurrido entre la finalización del tratamiento y la mitad del periodo transcurrido entre el último control al que asistió sano el paciente y el control en el que se detectó la recaída o la progresión. En aquellos casos en los que se presentó más de un evento (por ejemplo, un paciente con recaída bioquímica que luego tuvo progresión a distancia) se calculó el tiempo hasta el primer evento.

Para la descripción de variables numéricas se emplearon medidas de tendencia central y dispersión; para las variables categóricas se utilizaron frecuencias y porcentajes. Se valoraron algunas asociaciones entre variables categóricas, por medio de la prueba χ^2 o la prueba de Fisher, cuando no se cumplían los supuestos para la prueba χ^2 . Se generaron las curvas de supervivencia a partir del método de Kaplan Meier y se compararon las funciones de supervivencia por medio de la prueba de rango logarítmico o de Tarone-Ware. En todos los casos se utilizaron pruebas a dos colas y se consideró significativo un valor p inferior a 0,05.

Todos los pacientes fueron simulados en decúbito supino, con inmovilizador popliteo, mediante una TAC en posición de tratamiento, en una mesa adaptada a la geometría de la camilla del acelerador. Se utilizó un espesor de 5 mm para cada corte. Las imágenes tomográficas obtenidas se adquirieron mediante el *software* Eclipse. Se delinearon los contornos de la próstata, y cuando el riesgo de compromiso de las vesículas seminales o los ganglios pélvicos era

mayor al 15%, de acuerdo con la fórmula de Roach (15) o las tablas de Partin (16), éstos también se delinearón; el volumen tumoral grueso (GTV) se definió como la próstata, el volumen tumoral clínico (CTV) como próstata y/o vesículas seminales, según el caso. También, se delineó la vejiga y el recto como estructuras a riesgo. Para construir el volumen tumoral planeado (PTV) se dio un margen de 10 mm en los sentidos anterior, lateral y cefalo-caudal; en el sentido posterior se dio un margen de 5 mm. Se diseñaron protecciones personalizadas con el colimador multihojas y se dio un margen adicional de 0,6 mm para contemplar la penumbra. El tratamiento conformado se administró a través de cuatro campos coplanares y dos no coplanares. Se construyeron histogramas dosis-volumen para los órganos en riesgo, con el fin de determinar la conveniencia de la planeación obtenida. En todos los casos se utilizó un acelerador lineal dual con fotones de 18 megavoltios.

Se hicieron placas verificadoras en los campos anteroposterior y laterales, y se compararon con las placas reconstruidas digitalmente, obtenidas a partir de la TAC, simulación al inicio del tratamiento y luego cada dos semanas, hasta la finalización de éste. La dosis total calculada al centro de cruzamiento de los haces en la próstata punto ICRU fue de 72 Gy para riesgo bajo, 74 Gy para riesgo intermedio y 76 Gy en el grupo de riesgo alto, en fraccionamiento de 2 Gy diarios, durante cinco días a la semana. En aquellos pacientes con un riesgo calculado de compromiso ganglionar pélvico mayor al 15% se trató la pelvis con cuatro campos en fraccionamiento de 1,8 a 2 Gy diarios, cinco veces a la semana, hasta 45 o 46 Gy, respectivamente. Cuando el riesgo calculado de compromiso de vesículas seminales era mayor al 15%, de acuerdo con la fórmula de Roach o las tablas de Partin, se trataron las vesículas seminales con seis campos, hasta una dosis de 54 Gy en fraccionamiento de 2 Gy diarios. En todos los casos se continuó con este esquema de fraccionamiento hasta completar la dosis total planeada sobre la próstata, de acuerdo con el grupo de riesgo.

Resultados

Entre enero de 2003 y diciembre de 2006 el Instituto Nacional de Cancerología atendió un total de 196 pacientes con cáncer de próstata localizado,

tratados con radioterapia tridimensional conformada. Se excluyeron del análisis 42 pacientes que formaron parte de la curva de aprendizaje en la que todavía debían estandarizarse la delimitación de volúmenes, la adecuación del *software* y la generación e interpretación de histogramas dosis volumen; también se excluyeron 35 pacientes en quienes se brindó la radioterapia conformada con finalidad de rescate (este subgrupo de pacientes será reportado en un artículo independiente), 3 pacientes que no tuvieron seguimientos después del tratamiento y 2 que se programaron, pero no iniciaron el tratamiento, para un total de 114 casos elegibles. Para el análisis de histogramas de dosis volumen y de toxicidad se excluyeron 18 pacientes adicionales, pues no existían histogramas dosis volumen en la historia clínica.

La mediana de seguimiento entre quienes no tuvieron eventos fue de 14,4 meses, con un rango de 0,03 a 31,6 meses. Entre quienes tuvieron algún evento, la mediana de tiempo hasta este evento fue de 16,3 meses, con un rango de 4,5 a 27,3 meses. La mediana de edad fue de 67 años, con un rango de 51 a 80 años y una desviación estándar de 6,7 años. Todos los pacientes tuvieron confirmación histológica de adenocarcinoma de próstata mediante biopsia transrectal. Al 48,2% de los pacientes se les realizó linfadenectomía, el 8,8% tenía antecedente de resección transuretral previa y al 50% se les clasificó como de alto riesgo (Tabla 1).

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes

Variable	Niveles de la variable	n	%
PSA	≤ 10	42	36,8
	10,1-20	35	30,7
	> 20	37	32,5
T	T1-T2a	50	43,9
	T2b	20	17,5
	≥ T2c	43	37,7
	Tx	1	0,9
Gleason	≤ 6	73	64,0
	7	33	28,9
	≥ 8	7	6,1
	No disponible	1	0,9
Riesgo de recaída	Riesgo bajo	26	22,8
	Riesgo intermedio	31	27,2
	Riesgo alto	57	50

Al 61,4% de los pacientes se les realizó tratamiento con radioterapia conformada exclusiva con técnica de seis campos, en fracciones de 1,8 a 2 Gy diarios, cinco veces por semana, con dosis totales administradas entre 72 y 76 Gy. Al 38,6% de los pacientes se les realizó tratamiento de refuerzo; estos pacientes habían recibido una dosis por radioterapia externa convencional, entre 44 y 54 Gy a la pelvis, y un refuerzo con técnica conformada, entre 20 y 30 Gy. La dosis total administrada fue de 73 a 74 Gy en el 71,9% de los pacientes. La mayoría de los pacientes no recibió ningún esquema de hormonoterapia. Siete pacientes (6,1%) de alto riesgo recibieron tratamiento con hormonoterapia neoadyuvante, concomitante y adyuvante. El 91,1% de los pacientes completó el tratamiento antes de nueve semanas, un paciente se demoró quince semanas en completar el tratamiento (Tabla 2).

Tabla 2. Características del tratamiento recibido

Variable	Nivel	n	%
Tipo de tratamiento	Exclusivo	70	61,4
	Refuerzo	44	38,6
Dosis de radioterapia exclusiva (Gy)	72	26	37,1
	74	42	60,0
	76	2	2,9
Dosis de radioterapia convencional (Gy)	44-46	40	35,1
	54	4	3,5
Dosis del refuerzo (Gy)	20	4	9,1
	26	2	4,5
	28	34	77,3
	29-30	4	9,1
Dosis total de la radioterapia (Gy)	72	29	25,4
	73-74	82	71,9
	76	3	2,6
Duración total del tratamiento de radioterapia (semanas)	Media	7,95	
	Mediana	7,74	
	Mínimo	6,4	
	Máximo	15,4	
Linfadenectomía	No	57	50,0
	Sí	55	48,2
	Sin información	2	1,8
Hormonoterapia	No recibió HT	61	53,5
	HT-N†	19	16,7
	HT-NC‡	9	7,9
	HT-NA‡	15	13,2
	HT-CA∞	3	2,6
	HT_NCA↗	7	6,1

†neoadyuvante, ‡neoadyuvante y concomitante, †neoadyuvante y adyuvante, ∞concomitante y adyuvante, ↗neoadyuvante, concomitante y adyuvante.

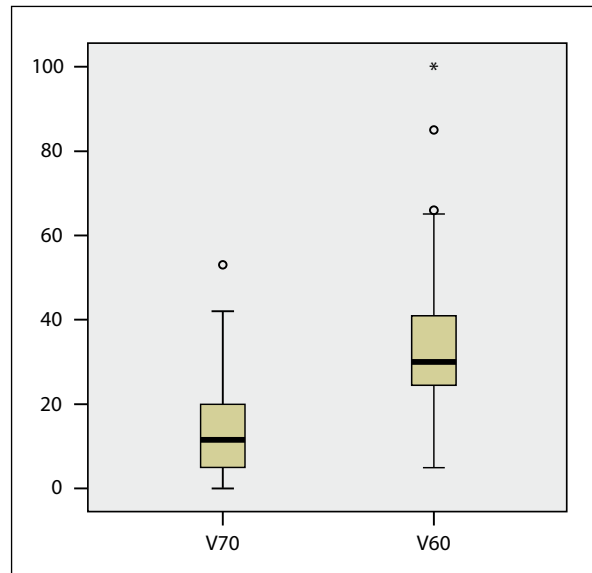


Figura 1. Porcentaje del volumen de recto que recibió una dosis de 70 y 60 Gy

En la figura 1 se describe el porcentaje del volumen de recto que recibió una dosis de 70 Gy, el cual tuvo una mediana de 12%, con valores que oscilaron entre 0% y 53%; el porcentaje del volumen de recto que recibió una dosis de 60 Gy, el cual tuvo una mediana de 30%, con valores que oscilaron entre el 5 y el 100%. El 95,8% de los pacientes cumplió la restricción de que menos del 30% del volumen del recto recibiera una dosis de 70 Gy; el 69,8% de los pacientes cumplió la restricción de que menos del 40% del recto recibiera una dosis de 60 Gy (17).

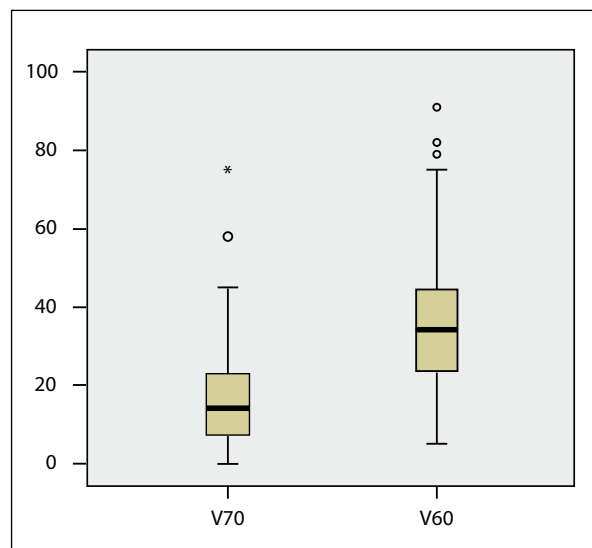


Figura 2. Porcentaje del volumen de vejiga que recibió una dosis de 70 y 60 Gy

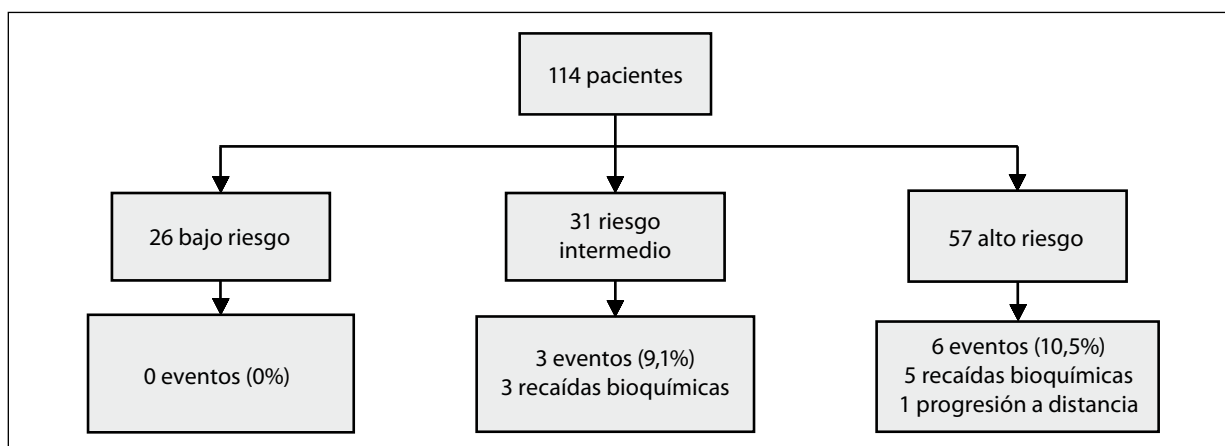


Figura 3. Resumen de los eventos según el grupo de riesgo.

La figura 2 describe el porcentaje del volumen de vejiga que recibió una dosis de 70 Gy, el cual tuvo una mediana del 14%, con valores que oscilaron entre el 0% y el 75%; el porcentaje del volumen de vejiga que recibió una dosis de 60 Gy, el cual tuvo una mediana de 34%, con valores que oscilaron entre el 5% y el 91%. El 90,6% de los pacientes cumplió la restricción de que menos del 30% del volumen de la vejiga recibiera una dosis de 70 Gy; el 64,6% de los pacientes cumplió la restricción de que menos del 40% de la vejiga recibiera una dosis de 60 Gy (17).

Entre los 114 pacientes elegibles para el análisis se presentaron nueve eventos: ocho recaídas bioquímicas y una progresión de la enfermedad a distancia como primer evento (figura 3). Éstos se presentaron con mayor frecuencia en el grupo de alto riesgo. La única recaída a distancia ocurrió en el grupo de alto riesgo y ésta se detectó cinco meses después de haber finalizado el tratamiento. Entre las recaídas bioquímicas, una se presentó antes de haber cumplido un año de terminación del tratamiento y siete, en el segundo año. Entre los pacientes del grupo de bajo riesgo no se presentaron eventos. No se documentó ninguna muerte debida a la enfermedad o a otras causas.

De acuerdo con el análisis de Kaplan Meier, la supervivencia libre de cualquier evento a los 30 meses de seguimiento fue del 74%. Este mismo desenlace en función del grupo de riesgo de recaída fue de 100%, 73% y 63%, respectivamente, para los grupos de riesgo bajo, intermedio y alto; estas diferencias no fueron significativas desde el punto de vista estadístico, $p = 0,12$ (Figura 4).

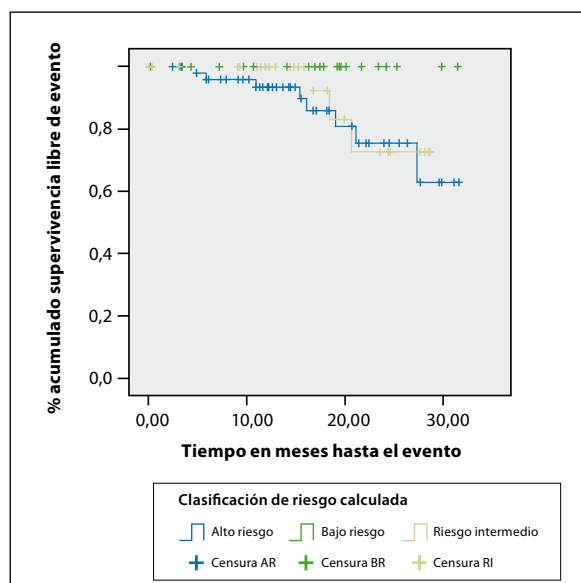


Figura 4. Supervivencia libre de cualquier evento estimada mediante el método de Kaplan Meier, según la clasificación de riesgo de la enfermedad.

Las estimaciones de probabilidad acumulada libre de cualquier evento obtenidas a partir del método actuarial se detallan en la Tabla 3.

Tabla 3. Probabilidad acumulada de supervivencia libre de cualquier evento calculada de acuerdo con el método actuarial

	0 meses	12 meses	24 meses
Población a riesgo	114	70	22
Eventos	3	7	1
Probabilidad acumulada de supervivencia	0,97	0,83	0,76

La evaluación de toxicidad urinaria aguda se registró en la historia clínica en un 76% de los casos; la crónica se registró en un 69,8%; 24,4% de los pacientes desarrollaron toxicidad urinaria aguda; mientras que 12,8% de los pacientes desarrollaron toxicidad crónica. La evaluación de la toxicidad rectal aguda se registró en el 59,4% de los casos; la crónica, en el 53,1%; el 26,2% de los pacientes desarrolló toxicidad rectal aguda, y el 10,8%, crónica. La evaluación de la toxicidad sexual aguda se registró en el 42,7% de los casos; la crónica, en el 46,9%; el 6,7% de los pacientes desarrolló toxicidad sexual aguda, y el 18,3%, crónica.

En términos generales, la toxicidad urinaria se registra más frecuentemente que la toxicidad rectal y sexual, que es la que menos se registra. A medida que aumenta el tiempo de seguimiento disminuye el reporte de todas las toxicidades en la historia clínica. Respecto a la toxicidad urinaria, se hace evidente que aun cuando algunos pacientes desarrollaron toxicidad urinaria aguda y crónica, un porcentaje importante de los pacientes también mejoraron los síntomas preexistentes. Los síntomas rectales preexistentes son muy bajos; la toxicidad aparece de manera aguda y luego persiste de manera crónica, aunque en más bajas proporciones. Un porcentaje relevante de pacientes tienen síntomas sexuales preexistentes; un pequeño porcentaje de pacientes desarrollan toxicidad sexual aguda

y este porcentaje se incrementa en la evaluación de la toxicidad sexual crónica; muy pocos pacientes mejoran los síntomas sexuales preexistentes (Tabla 4).

Se cumplieron simultáneamente las dos restricciones del histograma dosis volumen (V70, V60) en un 69,8% de los pacientes para recto y un 64,6% para vejiga. No se logró demostrar una asociación estadísticamente significativa entre el hecho de incumplir con cualquiera de las restricciones descritas y el desarrollo de toxicidad rectal o urinaria (valores p 0,89 y 0,83, respectivamente).

Discusión

El artículo muestra los resultados a corto plazo de la implementación de la técnica de radioterapia conformada en el Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá. Esta serie de casos comparte varias características con las reportadas en las series internacionales, con una mediana de edad similar y un alto porcentaje de pacientes de riesgo alto e intermedio; sin embargo, en nuestra serie, a pesar de que cerca del 80% de los pacientes eran de riesgo alto o intermedio, cerca de la mitad de los pacientes no recibieron ningún tipo de manejo hormonal; en particular, un 31,5% de los pacientes del grupo de alto riesgo no recibieron ningún tipo de manipulación hormonal.

Tabla 4. Toxicidad previa al inicio del tratamiento, aguda y crónica

Variable	Niveles de la variable	Prevía a la RT		Aguda		Crónica	
		n	%	n	%	n	%
Toxicidad urinaria	Sin toxicidad urinaria	33	42,3	12	15,4	19	24,4
	Toxicidad urinaria preexistente	45	57,7	34	43,6	20	25,6
	Desarrolló toxicidad urinaria	0	0,0	19	24,4	10	12,8
	Mejóro la toxicidad urinaria	0	0,0	8	10,3	18	23,1
	No evaluado	18	18,8	23	24,0	29	30,2
Toxicidad rectal	Sin toxicidad rectal	64	98,5	40	61,5	43	66,2
	Toxicidad rectal preexistente	1	1,5	0	0,0	1	1,5
	Desarrolló toxicidad rectal	0	0,0	17	26,2	7	10,8
	Mejóro la toxicidad rectal	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	No evaluado	31	32,3	39	40,6	45	46,9
Toxicidad sexual	Sin toxicidad sexual	31	51,7	19	31,7	14	23,3
	Toxicidad sexual preexistente	29	48,3	15	25,0	19	31,7
	Desarrolló toxicidad sexual	0	0,0	4	6,7	11	18,3
	Mejóro la toxicidad sexual	0	0,0	3	5,0	1	1,7
	No evaluado	36	37,5	55	57,3	51	53,1

El uso de hormonoterapia neoadyuvante y adyuvante en pacientes con cáncer de próstata ha demostrado impacto en la supervivencia global, específica y libre de enfermedad (18). La ausencia y variedad de uso de esquemas de hormonoterapia neoadyuvante, concomitante y adyuvante evidencia la falta de estandarización de manejo sistémico en la institución y en el país. Cabe la pena destacar al respecto que los medicamentos que se prescriben para el bloqueo androgénico se encuentran fuera del plan obligatorio de salud, y, por lo tanto, su uso puede verse limitado. La falta de adherencia a protocolos de manejo con hormonoterapia es un factor que pudo haber afectado de manera adversa los desenlaces; sin embargo, el estudio no tiene suficiente tamaño de muestra como para hacer un análisis del efecto de la hormonoterapia en la supervivencia libre de evento.

Aunque la evidencia que procede de ensayos clínicos aleatorizados ha comparado dosis de 70 Gy frente a 78 Gy, en el servicio se adoptó la conducta de administrar 76 Gy y llegar a dosis mayores solamente luego de una curva de aprendizaje prolongada y de una debida documentación de la toxicidad. Las dosis empleadas y el fraccionamiento están de acuerdo con los reportados en la literatura, provenientes de estudios no aleatorizados para radioterapia conformada. Resulta difícil comprobar el efecto clínico que podría tener administrar 76 Gy frente a 78 Gy en términos de control de la enfermedad y de modificación de la toxicidad. La mayoría de los pacientes lograron cumplir su tratamiento de manera oportuna, por lo que se considera que este factor no debió afectar los desenlaces.

Se han reportado cifras de supervivencia libre de enfermedad en varias series de casos. En Latinoamérica, Leborgne y colaboradores (19) reportan supervivencia libre de recaída bioquímica a nueve años del 83%, 68% y 41%, en 561 pacientes del grupo de riesgo bajo, intermedio y alto, tratados con dosis entre 68 y 78 Gy. En Estados Unidos, Zelefsky y colaboradores (20) presentan datos de control bioquímico en un grupo de 460 pacientes, tratados con una dosis de 79 Gy, y con una mediana de seguimiento de nueve años del 83%, 50% y 42%, según su grupo de riesgo. El seguimiento reportado en nuestra serie es inferior y, por tanto, los datos no son comparables.

En esta serie se aplica la definición de recaída bioquímica del consenso de ASTRO de 1997 (12), la cual, según la última recomendación de la conferencia de Phoenix del RTOG-ASTRO (13), sobreestima las recaídas tempranas, subestima las fallas tardías y es poco aplicable luego de la manipulación hormonal; sin embargo, ésta era la que se empleaba en el momento. El uso de esta definición de recaída bioquímica pudo haber sobreestimado los eventos en nuestra serie.

Los resultados de toxicidad no fueron registrados en la historia con tanto detalle como para poder reconstruir el grado de toxicidad de acuerdo con el estándar de la escala del SOMA; en consecuencia, no fue posible establecer el grado de ésta. El hecho de no tener un reporte estandarizado pudo haber sobreestimado las cifras de toxicidad crónica y aguda en nuestra serie, pues la ausencia de datos al respecto no se asumió como ausencia de toxicidad, sino como falta de información. Es muy posible que no hubiera toxicidad en un porcentaje importante de los pacientes en los que no se registró esta información de manera sistemática.

La ausencia de graduación de la toxicidad se constituye en una limitación importante del estudio; se deben desarrollar protocolos de seguimiento en los que se recolecte la toxicidad de manera sistemática y con escalas validadas; generales para la medición de la toxicidad urinaria y rectal, y específicas para la medición de la toxicidad sexual. A pesar de las limitaciones descritas, la toxicidad reportada en nuestra serie no dista de la reportada en otros trabajos en los que se ha usado radioterapia conformada con escalonamiento de dosis y se ha descrito la toxicidad a corto plazo. La toxicidad urinaria crónica en nuestra serie fue de un 38,4% mientras que la toxicidad grado 2 o más reportada a dos años en el brazo de dosis escalada del ensayo clínico de asignación aleatoria de Dearnely y colaboradores (7) fue del 51%; las cifras de toxicidad rectal fueron del 12,3%, mientras que las reportadas en el ensayo de Dearnely fueron del 35%; la toxicidad sexual en nuestra serie fue de 50%, mientras que las reportadas en el ensayo de Dearnely fueron del 89%. Otras series en las que se ha reportado la toxicidad del tratamiento con radioterapia, como la de Madalinska y colaboradores (21), y la de Potoski (22), no son válidas para hacer comparaciones, pues

tienen seguimientos a más corto o a más largo plazo, y en ellas se trataron los pacientes con técnicas de radioterapia antiguas sin escalamiento de dosis.

Sobre la toxicidad, vale la pena discutir el alto grado de cumplimiento observado en las restricciones de dosis volumen para recto y vejiga; se ha discutido que éste es un aspecto fundamental que debe ser tenido en consideración cuando se trata a pacientes con técnica conformada, aunada al escalonamiento de dosis, pues está demostrado el efecto deletéreo que tiene sobre la toxicidad el hecho de incumplir dichas restricciones (23). Los bajos niveles de toxicidad observados en nuestra serie son consistentes con el alto nivel de cumplimiento que se les dio a las restricciones de dosis volumen.

Debido al bajo tamaño de la muestra, no fue posible demostrar diferencias en la supervivencia libre de recaída entre diferentes grupos de riesgo, ni tampoco fue posible aplicar modelos multivariados para aclarar los factores asociados con el control de la enfermedad o la toxicidad asociada con ésta.

Agradecimientos

Al servicio de Archivo y Estadística del Instituto Nacional de Cancerología, por su colaboración en las revisiones de historias clínicas.

Referencias

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC Cancer Base No. 5. version 2, Lyon, IARC Press, 2004.
2. Piñeros M, Ferlay J, Murillo R. Incidencia estimada y mortalidad por cáncer en Colombia. 1995 – 1999. Instituto Nacional de Cancerología, Internacional Agency for Research on Cancer y Ministerio de Protección Social. 2005. [Sitio en internet]. Bogotá: Instituto Nacional de Cancerología: 2005. Hallado en http://www.incancerologia.gov.co/documentos/3_20_2007_1_13_22_PM_libro1.pdf. Acceso el 30 de junio de 2008.
3. Murillo RH, Piñeros M, Pardo C, Quintero A. Anuario Estadístico 2006 “Por el control del cáncer”. [Publicación Institucional en Internet]. Bogotá: Instituto Nacional de Cancerología: 2005. http://www.incancerologia.gov.co/documentos/1_3_2008_10_21_58_AM_anuario%20estadistico.pdf. Acceso el 20 de julio de 2008.
4. Zelefsky M, Valicenti R, Goodman Karin, Perez C. Part I Male genitourinary tumors. Chapter 58 Prostate cancer. In: Perez C. Principles and practice of radiation oncology. Fourth edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 1698-1701.
5. 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;53(9149):267-72.
6. 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 Mar 1;43(4):727-34.
7. 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 Jun;8(6):475-87.
8. 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 Sep 14;294(10):1233-9.
9. 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 May 1;24(13):1990-6.
10. 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 Jan 1;70(1):67-74.
11. República de Colombia. Ministerio de Salud. Resolución 8430 de 1993 (4 de octubre), por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. *Diario oficial* No. 42.247, 9 de enero de 1996.
12. Consensus Statement: Guidelines for PSA following radiation therapy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997 Mar 15;37(5):1035-41.
13. Roach M 3rd, Hanks G, Thames H, Schellhammer P, Shipley W, Sokol G, 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 Jul 15;65(4):965-974.
14. Pavy J.J, Denekamp J, Letschert J, Littbrand B, Mornex F, Bernier J, et al. Late Effects Toxicity Scoring: The Soma Scale. *Int. J. Radiation Oncology Biol Phys*. 1995 Mar 30;31(5):1043- 1047.

15. 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 Jan 1;28(1):33-7.
16. 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 Dec;58(6):843-8.
17. Milano MT, Constine LS, Okunieff P. Normal tissue tolerance dose metrics for radiation therapy of major organs. *Semin Radiat Oncol.* 2007 Apr;17(2):131-40.
18. Nilsson S, Norlén BJ, Widmark A. A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. *Acta Oncol.* 2004;43(4):316-381. Review.
19. Leborgne F, Leborgne JH, Zubizarreta B, Leborgne JD, Aguiar S, et al. Cáncer localizado de próstata: Experiencia de diez años con la radioterapia conformal tridimensional. *Rev Med Uruguay.* 2004;20(3):193-201.
20. Zelefsky M, Fuks Z, Chan H, Ling C, Hunt M, Leibel S. Ten-year results of dose escalation with 3-dimensional conformal radiotherapy for patients with clinically localized prostate cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2003 Oct;57;(2) Suppl 1: S149-S150.
21. Madalinska JB, Essink-Bot ML, Koning HJ, Kirkels WJ, Van der Maas PJ, Schröder FH. Health-Related Quality-of-Life Effects of Radical Prostatectomy and Primary Radiotherapy for Screen-Detected or Clinically Diagnosed localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2001;19:1619-1628.
22. Potosky AI, 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. *Journal of the National Cancer Institute.* 2004; 96:1358-67.
23. Kuban D, Pollack A, Huang E, Levy L, Dong L, Starkschall G, et al. Hazards of dose escalation in prostate cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Dec 1;57(5):1260-8.