

## **INFORME FINAL PROYECTO DE INVESTIGACION:**

“Supervivencia global y supervivencia libre de recaída bioquímica en pacientes con cáncer de próstata tratados con radioterapia de intensidad modulada (IMRT) en el Instituto Nacional de Cancerología”

Jose Alejandro Esguerra Cantillo  
Residete IV Oncología Radioterápica  
Universidad Militar Nueva Granada  
Instituto Nacional de Cancerología  
Junio 2015

## **INDICE:**

<b>1) RESUMEN- ABSTRACT</b>	<b>3</b>
<b>2) PALABRAS CLAVES</b>	<b>5</b>
<b>3) INTRODUCCION</b>	
<b>a. Problema</b>	<b>6</b>
<b>b. Objetivos</b>	<b>9</b>
<b>c. Marco teórico</b>	<b>10</b>
<b>d. Metodología</b>	<b>15</b>
<b>e. Resultados</b>	<b>23</b>
<b>f. Discusión</b>	<b>25</b>
<b>g. Conclusiones</b>	<b>27</b>
<b>4) GRAFICAS:</b>	
<b>a. Supervivencia libre de recaída bioquímica</b>	<b>28</b>
<b>b. Supervivencia global</b>	<b>28</b>
<b>5) REFERENCIAS</b>	<b>29</b>

## 1) Resumen

**Objetivo:** Describir los resultados en términos de supervivencia global y supervivencia libre de recaída bioquímica en pacientes con cáncer de próstata que recibieron tratamiento con radioterapia externa técnica de intensidad modulada en el Instituto Nacional de Cancerología, en el periodo del 2008 al 2010.

**Métodos:** estudio de cohorte retrospectivo de pacientes con cáncer de próstata de todos los riesgos, que recibieron tratamiento con radioterapia externa de intensidad modulada (IMRT) en el Instituto Nacional de cancerologia (INC), para evaluar su relación con la supervivencia libre de recaída bioquímica y la supervivencia global. Se empleó el método de Kaplan-Meier para el análisis de supervivencia global y libre de recaída de acuerdo a los niveles de PSA a los 6, 12, 18, 24, 30 y 36 meses post-tratamiento con IMRT.

**Resultados:** se incluyeron 71 pacientes con cáncer de prostata tratados con IMRT, de los cuales se analizaron 60 pacientes, 15% de bajo riesgo, 26,7% de riesgo intermedio y 58% de riesgo alto. La media de duración de tratamiento fue de 52 días y una dosis media de 73 para bajo riesgo, 74,9 en riesgo intermedio y 77Gy para riesgo alto. La media del PSA post-tratamiento a los 6,12, 18, 24, 30 y 36 meses fue de 0,55ng/dl, 0,48ng/dl, 0,47ng/dl, 0,867 ng/dl y 4,58ng/dl respectivamente. Solo 3 (5%) pacientes presentaron recaida bioquímica post-tratamiento siendo estos de riesgo alto y solo 1 (1,67%) falleció por una causa ajena al cáncer de prostata.

**Conclusiones:** la supervivencia libre de recaída bioquímica y supervivencia global encontradas en este estudio, con esta técnica y con las dosis empleadas nos asegura unos excelentes resultados oncológicos para nuestros pacientes.

## **Abstract**

**Objective:** describe the results in terms of overall survival and biochemical relapse-free survival in patients with prostate cancer who were treated with external technical IMRT at the National Cancer Institute in the period from 2008 to 2010.

**Methods:** A retrospective cohort study of patients with prostate cancer all the risks, who were treated with Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) at the Instituto Nacional de Cancerología to assess their relationship with biochemical relapse-free survival and overall survival. Kaplan-Meier analysis of overall and relapse-free survival according to PSA levels at 6, 12, 18, 24, 30 and 36 months post-radiotherapy was used.

**Results:** 71 patients with prostate cancer treated with IMRT, of which 60 patients, 15% of low risk, 26.7% intermediate risk and 58% high risk were analyzed included. Mean duration of treatment was 52 days and an average dose of 73Gy to low risk, 74,9Gy to intermediate risk and 77Gy to high risk. The mean post-treatment PSA to 6,12, 18, 24, 30 and 36 months was 0,55ng / dl, 0,48ng / dl, 0,47ng / dl, 0.867 ng / dl and 4,58ng / dl respectively. Only 3 (5%) patients had biochemical relapse after treatment these being high risk and only one (1.67%) died of prostate cancer outside the cause.

**Conclusions:** PSA relapse-free survival and overall survival in this study found, with this technique and with the doses used ensures excellent results for our cancer patients.

**2) Palabras clave (DeCS):** Neoplasias de próstata; Radioterapia de intensidad modulada; Análisis de Supervivencia; Supervivencia libre de recaída bioquímica.

**Keywords (MeSH):** Prostate Neoplasms; Intensity Modulated Radiation Therapy; Survival Analysis; Biochemical Relapse-free Survival.

### **3.a) Problema:**

El cáncer de próstata es el tumor más frecuente en hombres en Estados Unidos, correspondiendo al 33% de los cánceres no cutáneos, diagnosticándose 218.000 casos nuevos de cáncer de próstata y generando mas de 300.000 muertes en el 2010, siendo la segunda causa de muerte por cáncer en hombres. En nuestro medio, el cáncer de próstata es la primera incidencia y la segunda causa de mortalidad por cáncer en la población masculina, estimando entre 6500 y 8000 casos nuevos año, con una tasa ajustada por edad entre 40,5 y 45,9 por cada 100.000 hombres (3). La enfermedad muestra un riesgo acumulado de tener cáncer de próstata antes de los 75 años del 4,3% (3). El registro poblacional indica un incremento en la tasa de incidencia ajustada por edad del 22,3 por cada 100.000 hombres en el periodo 1962 a 1966 y en 2001 a 2005 del 64,8 por 100.000 hombres (3). El riesgo de presentar esta patología en blancos y afroamericanos es del 18% y del 21% respectivamente, con un riesgo de muerte específica por cáncer de próstata del 3% y 5% (1-2).

Con el advenimiento del antígeno prostático específico (PSA), la presentación de cáncer de próstata ha cambiado de manera dramática (4-5). En el 2012 se diagnosticaron 241.740 casos de cáncer de próstata, pero solamente 28.170 pacientes murieron por esta enfermedad (11.6%) comparado con el 2002 donde se diagnosticaron de 189.000 casos y murieron 30.200 pacientes (15%) (1-3).

El tratamiento es uno de los tópicos de mayor interés y de controversia en la actualidad. La incapacidad para determinar el grado de posible progresión o agresividad del tumor, el polimorfismo del tumor, la inexactitud de la estadificación y la variabilidad en la respuesta a los distintos tratamientos, hace casi imposible definir un solo tratamiento óptimo para la mayoría de los pacientes. A esto se suma el grado de afectación de la calidad de vida particular con cada tratamiento, lo que hace indispensable antes de definir un manejo, tener en cuenta los temores y preferencias del paciente, y explicarle de forma adecuada las posibilidades terapéuticas disponibles así como sus efectos secundarios (3). Dentro del tratamiento básico de esta patología, dependiendo del riesgo y expectativa de vida se tienen como opciones terapéuticas la cirugía, la radioterapia externa, la braquiterapia, hormonoterapia y en algunos casos específicos la combinaciones de los anteriores (6). Con la llegada de las técnicas conformacionales, con la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) se ha observado una disminución en la morbilidad en los pacientes, con preservación en la mayoría de sus funciones y excelentes resultados a nivel de control local y supervivencia libre de recaída bioquímica (7). Se ha reportado en estudios que esquemas de dosis que alcanzan los 78 Gy reducen el riesgo de recaída bioquímica, en comparación con esquemas que alcanzan dosis de 70 Gy (8).

En el Instituto Nacional de Cancerología desde el 2008 se está implementando la radioterapia externa técnica de intensidad modulada (IMRT) en los pacientes con cáncer de próstata independientemente del riesgo según la clasificación de D'Amico (67). Este trabajo busca describir los resultados de pacientes con diagnóstico

confirmado de cáncer de próstata sometidos a tratamiento con radioterapia externa técnica IMRT en el Instituto Nacional de Cancerología en el periodo de 2008 al año 2010, mostrando la supervivencia global y la supervivencia libre de recaída bioquímica a los 3 años posterior al tratamiento recibido. De esta manera podremos otorgarle a la literatura colombiana los beneficios de este tipo de tratamiento y así poder evidenciar si existen resultados similares a los reportados otorgados por la literatura internacional.



### **3.b) Objetivos:**

#### **Objetivo general:**

- Describir los resultados en términos de supervivencia global y supervivencia libre de recaída bioquímica en pacientes con cáncer de próstata que recibieron tratamiento con radioterapia externa técnica de intensidad modulada en el Instituto Nacional de Cancerología, en el periodo del 2008 al 2010.

#### **Objetivos específicos:**

- Describir las características sociodemográficas, clínicas e histopatológicas de pacientes con cáncer de próstata tratados con radioterapia externa técnica IMRT.
- Describir las características del tratamiento con radioterapia externa técnica IMRT realizado en pacientes con cáncer de próstata.
- Determinar la tasa de incidencia y mediana de supervivencia global y libre de recaída bioquímica en pacientes con cáncer de próstata tratados con radioterapia externa técnica IMRT.

### **3.c) Marco teórico:**

Se estimó que en 2010 habría 218.000 casos nuevos de cáncer de próstata diagnosticados en Estados Unidos, representando aproximadamente el 30% de todos los cánceres no dermatológicos, siendo la segunda causa de muerte por cáncer en hombres con más de 30.000 muertes después del cáncer pulmón, la mayoría se atribuía a pacientes de riesgo intermedio y alto (9,10). La utilización del antígeno específico de próstata (PSA) desde 1990, ha cambiado drásticamente la presentación clínica, pasando del diagnóstico de una enfermedad localmente avanzada o metastásica a una enfermedad clínicamente inicial o no palpable. Esto ha hecho que el diagnóstico de la enfermedad en alto riesgo haya disminución del 27,4% en 1990-1994 al 13,7% en 2004 a 2.007, igualmente la cantidad de pacientes que se presentan con un PSA pretratamiento >20ng/ml ha disminuido del 27,0% al 8,1% (10). Por el contrario, la enfermedad en estadio inicial no palpable (estadio T1) ha aumentado del 16,9% al 49,4%, respectivamente (10). Debido al uso del PSA y el tratamiento precoz para la enfermedad localizada, las tasas de mortalidad ajustadas por edad han comenzado a disminuir, estimando que de los 241.740 nuevos casos diagnosticados en el 2012 sólo 28.170 pacientes morirían por la enfermedad (11), un valor mucho menor en comparación a los 189.000 casos nuevos y 30.200 muertes estimadas en 2002 (10).

Los factores pronósticos tradicionales han sido el estadio clínico T, PSA inicial y el Gleason score. Otros factores predictivos pretratamiento han sido identificados, incluyendo el porcentaje de biopsias positivas (> 50%), a mayor porcentaje mayor asociación con características patológicas adversas como la extensión

extracapsular, invasión de las vesículas seminales, márgenes quirúrgicos positivos, invasión linfovascular, invasión perineural y compromiso ganglionar pélvico (27,33).

Basados en el PSA inicial, estadificación TNM y el puntaje de Gleason se estratifica esta patología en varios grupo de riesgo, siendo la clasificación de D'Amico la más utilizada. Esta la va a clasificar en tres grupos, bajo riesgo (PSA<10ng/ml y T1-T2a y Gleason  $\leq$  6), riesgo intermedio (PSA10-20ng/ml y/o T2b, y/o Gleason de 7) y riesgo alto (PSA>20ng/ml o Gleason>8 y T2c en adelante) (64).

La radioterapia externa es uno de las modalidades de tratamiento definitivo en los pacientes con cáncer de próstata localizado (38). Se demostró que el escalonamiento de dosis a un intervalo de 76-80 Gy tiene un impacto significativo en la supervivencia libre de recaída bioquímica a 5 años. Ensayos de asignación aleatoria en pacientes T1-3N0M0 se comparó una dosis de 70Gy Vs 78Gy, mostrando una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia libre de recaída bioquímica ( $p=0,004$ ), siendo mucho mejor en los pacientes con PSA>10ng/ml ( $p = 0,001$ ) (39). El PROG 95-09 evaluó 393 pacientes T1b-T2b, de los cuales el 75% tenían un Gleason menor de 6 y un PSA<15ng/ml, fueron aleatorizados para recibir una dosis inicial de 19,8 o 28,8 Gy y luego una dosis de 50,4 Gy en el volumen más grande, con una mediana de seguimiento de 5,5 años, demostrando un aumento significativo en la supervivencia libre de recaída bioquímica a los 5 años ( $p<0,001$ ) a favor de los pacientes que recibieron una dosis de 79,2 Gy frente a los que recibieron una dosis de 70,2 Gy, no se demostró diferencia en la supervivencia global (78,4 vs 83,4%,  $p=0,41$ ) ni en las tasas de toxicidad grado 3-4 (1-3%) (40). Otro estudio de asignación aleatoria fase III en el

cual se comparó una dosis de 68Gy Vs 78Gy, incluyendo 669 pacientes T1b-T4, con un seguimiento hasta de 51 meses, mostrando un aumento en la supervivencia libre de recaída bioquímica a los 5 años significativamente mejor en la dosis de 78 Gy (64 Vs 54%) (41).

La adición de la terapia de privación androgénica (TDA), ha demostrado un aumento clínico y estadístico en la supervivencia global, especialmente en los pacientes de alto riesgo. Un estudio de asignación aleatoria fase III con 206 pacientes, el cual se comparaba radioterapia conformacional con dosis media de 70,35Gy con o sin hormonoterapia durante 6 meses, demostró que esta adición de hormonoterapia aumentaba la supervivencia cáncer específico y la supervivencia libre de salvamento (42). Los resultados actualizados después de una mediana de seguimiento de 7,6 años demostró que todas las causas de mortalidad fue significativamente mayor en el brazo de radioterapia sola (HR 1,8,  $p = 0,01$ ) (43). En pacientes de alto riesgo, el estudio RTOG 86-10 incluyó 471 pacientes en el cual se administró TDA 2 meses antes y durante la radioterapia, la dosis de radioterapia era de 65 hasta 70Gy, hubo una supervivencia global a los 10 años de 43% para el TDA asociado a radioterapia versus 34% en el caso de solo tratamiento hormonal, sin diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,12$ ), pero si hubo una mejoría significativa en la mortalidad cáncer específica a los 10 años (23 vs 36%,  $p=0,01$ ), al igual que para la supervivencia libre de enfermedad (11 vs 3%,  $p<0,0001$ ) y recaída bioquímica (62 vs 80%,  $p < 0,0001$ ) (44). En el RTOG 85-31 se analizaron 977 pacientes tratados con radioterapia o cirugía comparando el uso o no de acetato de goserelina adyuvante hasta la recaída versus observación, demostrando que la

tasa de supervivencia global fue significativamente mayor para el grupo adyuvante con un 49% Vs 39% ( $p=0,002$ ), tasa de recaída local a los 10 años para el tratamiento adyuvante de 23 Vs 38% ( $p < 0,0001$ ), la incidencia de mortalidad por metástasis a los 10 años fue de 24 Vs 39% ( $p < 0,001$ ) (45-47). El EORTC 22863 estudio de asignación aleatoria fase III, con un brazo recibiendo tratamiento con radioterapia externa sola y el otro con acetato de goserelina durante 3 años a partir del primer día de la radioterapia externa y 1 mes de acetato de ciproterona, demostrando que la concomitancia aumentó significativamente la supervivencia global a un 78% vs 62%, ( $p = 0,001$ ) (48). En 2010 se hizo un nuevo análisis con una mediana de seguimiento de 9,1 años, añadiendo que la supervivencia global a los 10 años fue significativamente mayor en la concomitancia (58,1% Vs 39,8% y  $p<0,0001$ ), al igual que en la supervivencia libre de progresión clínica (47,7 Vs 22,7% y  $p<0,0001$ ), y en la incidencia de acumulada de mortalidad a los 10 años (11 Vs 31%,  $p<0,0001$ ) y finalmente la incidencia acumulada a los 10 años de mortalidad cardiovascular (11,1 Vs 8,2% y  $p = 0,75$ ) (49). Finalmente otro estudio de asignación aleatoria con 1 brazo de radioterapia sola y el otro asociado o no a hormonoterapia durante toda la vida (orquidectomía bilateral o agonista LHRH), con resultados que la combinación redujo significativamente el riesgo de muerte ( $p= 0,033$ ) y de el de la muerte cáncer específica ( $p = 0,001$ ) (50).

La IMRT representa una mejora adicional en comparación a otras técnica de radioterapia en el momento de la entrega de la dosis de radioterapia a los volúmenes blanco (próstata) y a los órganos a riesgo (recto y vejiga). La IMRT ha demostrado una mejoría significativa en supervivencia libre de recaída bioquímica

a largo plazo (hasta 10 años) con altas dosis en pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio y alto (51-53). Así mismo, se han demostrado menores tasas de toxicidad gastrointestinal y genitourinaria con IMRT respecto a 3DCRT (53).

Con respecto a la toxicidad por radioterapia, la toxicidad genitourinaria aguda no se encontró diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de efectos adversos genitourinarios agudos a favor de la IMRT (54,55), otros estudios de cohortes (54,56-58) y ensayos clínicos de asignación aleatoria (54,59,60) no reportaron ninguna diferencia en la frecuencia de efectos agudos genitourinarias entre IMRT y 3DCRT, la toxicidad genitourinaria tardía los estudios disponibles, entre ellos un ensayo clínico de asignación aleatoria, no han encontrado diferencias estadísticamente significativas respecto a la frecuencia de toxicidad genitourinaria tardía entre IMRT y 3DCRT (54,55,57-59,61). Con respecto a la toxicidad gastrointestinal aguda existen varios estudios de cohorte retrospectivos que reportan una diferencia estadísticamente significativa a favor de la IMRT en términos de efectos agudos gastrointestinales grado 0-1 (54,58,62), grado 2-3 (56,59,63), así como en proctitis aguda (54,59) y en la toxicidad tardía varios estudios de cohorte encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de IMRT en toxicidad gastrointestinal tardía grados 1 y 2 (54).

### **3.d) Metodología:**

#### **- Diseño del estudio:**

Estudio de cohorte retrospectiva.

**- Pregunta de investigación:**

¿Cuál es la supervivencia global y supervivencia libre de recaída bioquímica en pacientes con cáncer de próstata que recibieron tratamiento con radioterapia externa técnica de intensidad modulada en el Instituto Nacional de Cancerología?

**- Definición de sujetos de estudio:**

*Población a estudio:* Pacientes con diagnóstico confirmado histopatológicamente de cáncer de próstata en cualquier tipo de riesgo de recaída según la clasificación D'Amico, que recibieron tratamiento primario radioterapia externa de intensidad modulada con intención curativa.

*Criterios de inclusión*

- Hombres mayores de 40 años.
- Pacientes con diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma de próstata.
- Pacientes con cualquier riesgo de recaída de la enfermedad según la clasificación D'Amico.
- Sin evidencia de metástasis a distancia comprobado por gammagrafía ósea por lo menos 6 meses anterior al tratamiento con IMRT.
- Pacientes que hayan recibido IMRT como tratamiento primario.
- Pacientes que hayan o no recibido cualquier tipo de tratamiento adyuvante, neoadyuvante o concomitante.

*Criterios de exclusión*

- Pacientes que hayan recibido tratamiento con radioterapia externa técnica IMRT seguido de braquiterapia.
- Pacientes que hayan progresado durante el tratamiento.
- Pacientes que no completaron el tratamiento.

*Los pacientes que se incluyeron, se identificaron mediante:*

1. Listado de pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata en la base de datos SAP en el periodo enero 1 de 2008 a diciembre 31 de 2010.
2. Registros de tratamiento con IMRT en el servicio de oncología radioterápica.
3. Registro de inicio de tratamiento con IMRT en los equipos de radioterapia.
4. Las tres anteriores se cruzaran para generar la base de datos

*Muestra:* La muestra fue a conveniencia; se incluyeron a todos los pacientes que cumplan los criterios de elegibilidad, 60 pacientes en su totalidad.

**- Descripción de las intervenciones:** El presente estudio no contempla ningún tipo de intervención profiláctica o terapéutica, debido a que la información clínica de los pacientes será tomada de forma retrospectiva.

#### **- Procedimientos**

*Fuente de información:* La fuente primaria de la información fueron los registros de tratamiento con IMRT en el servicio de oncología radioterápica e inicio de tratamiento con IMRT en los equipos de radioterapia. Una vez obtenida esta información, se revisó cada una de las historias clínicas en el sistema SAP de los pacientes para aplicar los criterios de elegibilidad. En los casos en los que no se encontraron los resultados necesarios en la historia clínica de SAP, se obtuvo esta información telefónicamente.

*Procedimiento de recolección de información:* Una vez identificados los pacientes que cumplieron con los criterios de elegibilidad, se utilizó un formato de recolección de datos en Google Docs, avalado por la unidad de análisis de información del Instituto Nacional de Cancerología, teniendo en cuenta las variables que a continuación se describen.

#### **- Variables**

Variable	Definición	Tipo	Nivel Operativo
Formulario Número	Número secuencial de la recolección de historias.	No aplica	No aplica



Variable	Definición	Tipo	Nivel Operativo
Fecha de recolección	Fecha en la cual se diligencia el formulario de recolección.	No aplica	dd/mmm/aaaa
<b>Características demográficas</b>			
Historia clínica	Número del Registro de Admisión del INC. Es de 6 dígitos, en caso de ser menos, se anteponen uno o dos "0" a la izquierda.	No aplica	Número de registro de seis dígitos
Edad	Años cumplidos al momento del diagnóstico teniendo en cuenta la fecha de nacimiento del paciente.	Cualitativa discreta	Número de años
<b>Características clínicas</b>			
PSA Inicial	Niveles de PSA del paciente en el momento del diagnóstico.	Cuantitativa continua	Nivel de PSA en ng/dL
Estadio tumoral clínico	Extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico del cáncer de próstata.	Cualitativa ordinal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tx</li> <li>2. T0</li> <li>3. T1a</li> <li>4. T1b</li> <li>5. T1c</li> <li>6. T2a</li> <li>7. T2b</li> <li>8. T2c</li> <li>9. T3a</li> <li>10. T3b</li> <li>11. T3c</li> <li>12. T4</li> </ol>
Estadio ganglionar clínico	Compromiso metastásico a ganglios linfáticos en el momento del diagnóstico del cáncer de próstata.	Cualitativa ordinal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nx</li> <li>2. N0</li> <li>3. N1</li> </ol>
Estado metastásico clínico	Compromiso metastásico local, regional o a distancia en el momento del diagnóstico del cáncer de próstata.	Cualitativa ordinal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. M0</li> <li>2. Mx</li> <li>3. M1a</li> <li>4. M1b</li> <li>5. M1c</li> </ol>
Riesgo de recaída	Nivel de riesgo de recaída según la nomograma de D'Amico en el momento del diagnóstico de cáncer de próstata en el paciente.	Cualitativa ordinal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bajo</li> <li>2. Intermedio</li> <li>3. Alto</li> </ol>
Metástasis	Presencia de metástasis antes de iniciar el tratamiento primario para cáncer de próstata, basado en los estudios de extensión.	Cualitativa dicotómica	<ol style="list-style-type: none"> <li>0. No</li> <li>1. Si</li> </ol>

Variable	Definición	Tipo	Nivel Operativo
<b>Características histopatológicas</b>			
Muestras tomada en la biopsia	Numero de muestras tomadas en la biopsia en el INC	Cuantitativa discreta	Numero de muestras
Muestras positivas	Porcentaje de muestras positivas reportadas en la biopsia en el INC.	Cuantitativa discreta	Porcentaje de muestras positivas
Gleason Score	Clasificación histológica del adenocarcinoma de próstata por patología.	Cualitativa ordinal	1. 3+3 2. 3+4 3. 4+3 4. 4+4 5. 4+5 6. 5+4 7. 5+5
<b>Características de tratamiento</b>			
Dosis de tratamiento	Cantidad de Gy total suministrada al paciente durante el tratamiento radioterápico.	Cuantitativa continua	Dosis en Gy
Dosis de tratamiento administradas según PTV1 – Alto riesgo	Cantidad de Gy total suministrada al paciente durante el tratamiento radioterápico según PTV1 (Ganglios pélvicos + Próstata + Vesículas seminales)	Cuantitativa continua	Dosis en Gy
Dosis de tratamiento administradas según PTV11 – Alto riesgo	Cantidad de Gy total suministrada al paciente durante el tratamiento radioterápico según PTV11 (vesículas seminales + próstata)	Cuantitativa continua	Dosis en Gy
Dosis de tratamiento administradas según PTV111 – Alto riesgo	Cantidad de Gy total suministrada al paciente durante el tratamiento radioterápico según PTV111 (próstata)	Cuantitativa continua	Dosis en Gy
Dosis de tratamiento administradas según PTV1 - Riesgo intermedio	Cantidad de Gy total suministrada al paciente durante el tratamiento radioterápico según PTV1 (vesículas seminales + próstata).	Cuantitativa continua	Dosis en Gy
Dosis de tratamiento administradas según PTV11 Riesgo intermedio	Cantidad de Gy total suministrada al paciente durante el tratamiento radioterápico según PTV11 (próstata).	Cuantitativa continua	Dosis en Gy
Dosis de tratamiento administradas según PTV1 – Riesgo bajo	Cantidad de Gy total suministrada al paciente durante el tratamiento radioterápico según PTV1.	Cuantitativa continua	Dosis en Gy

<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Tipo</b>	<b>Nivel Operativo</b>
Dosis máxima administradas a vejiga - V40	Cantidad de Gy total suministrada al órgano de riesgo del paciente durante el tratamiento radioterápico – V40.	Cuantitativa continua	Dosis en %
Dosis máxima administradas a vejiga - V60	Cantidad de Gy total suministrada al órgano de riesgo del paciente durante el tratamiento radioterápico – V60.	Cuantitativa continua	Dosis en %
Dosis máxima administradas a vejiga - V70	Cantidad de Gy total suministrada al órgano de riesgo del paciente durante el tratamiento radioterápico – V70.	Cuantitativa continua	Dosis en %
Dosis máxima administradas a recto - V40	Cantidad de Gy total suministrada al órgano de riesgo del paciente durante el tratamiento radioterápico – V40.	Cuantitativa continua	Dosis en %
Dosis máxima administradas a recto - V60	Cantidad de Gy total suministrada al órgano de riesgo del paciente durante el tratamiento radioterápico – V60.	Cuantitativa continua	Dosis en %
Dosis máxima administradas a recto - V70	Cantidad de Gy total suministrada al órgano de riesgo del paciente durante el tratamiento radioterápico – V70.	Cuantitativa continua	Dosis en %
Dosis máxima administradas a bulbo – V45	Cantidad de Gy total suministrada al órgano de riesgo del paciente durante el tratamiento radioterápico.	Cuantitativa continua	Dosis en %
<b>Características de seguimiento</b>			
Fecha de inicio de tratamiento	Fecha en la cual se inició el tratamiento con radioterapia al paciente en el INC.	No aplica	dd/mm/aaaa
PSA post-tratamiento (6 meses)	Niveles de PSA del paciente a los 6 meses.	Cuantitativa continua	Nivel de PSA en ng/dL
PSA post-tratamiento (12 meses)	Niveles de PSA del paciente a los 12 meses.	Cuantitativa continua	Nivel de PSA en ng/dL
PSA post-tratamiento (18 meses)	Niveles de PSA del paciente a los 18 meses.	Cuantitativa continua	Nivel de PSA en ng/dL

Variable	Definición	Tipo	Nivel Operativo
PSA post-tratamiento (24 meses)	Niveles de PSA del paciente a los 24 meses.	Cuantitativa continua	Nivel de PSA en ng/dL
PSA post-tratamiento (30 meses)	Niveles de PSA del paciente a los 30 meses.	Cuantitativa continua	Nivel de PSA en ng/dL
PSA post-tratamiento (36 meses)	Niveles de PSA del paciente a los 36 meses.	Cuantitativa continua	Nivel de PSA en ng/dL
Recaída bioquímica	Presencia de recaída bioquímica posterior al tratamiento radioterápico, definida como un nivel superior al nadir de 2ng/ml de PSA, en las mediciones de seguimiento.	Cualitativa dicotómica	0. No 1. Si
Fecha de recaída bioquímica	Fecha en la cual se realizó el diagnóstico de recaída bioquímica.	No aplica	dd/mmm/aaaa
Estado vital	Estado vital del paciente en el último seguimiento clínico antes de finalizar el periodo a estudio.	Cualitativa nominal	0. Vivo 1. Muerto
Fecha de muerte	Fecha en la cual se reporta la fecha de muerte del paciente, ya sea por historia clínica.	No aplica	dd/mmm/aaaa

#### - Plan de análisis:

Las variables fueron analizadas de forma descriptiva. Las variables categóricas nominales y ordinales se resumieron mediante distribuciones de frecuencias absolutas y relativas. Con respecto a las variables continuas se utilizaron medidas de tendencia central y medidas de dispersión. Se validó el supuesto de normalidad mediante la prueba de Shapiro-Wilks de las variables cuantitativas. Para calcular la supervivencia global se utilizó la prueba Kaplan-Meier. El evento se definió como muerte, el tiempo 0 será la fecha de inicio del tratamiento radioterápico con IMRT y la fecha al evento fue la fecha en la cual se reportó la muerte del paciente. La supervivencia libre de recaída bioquímica, se calculó entre el tiempo 0 definido como la fecha de inicio de la fecha de inicio del tratamiento radioterápico con IMRT, el evento fue la documentación de recaída bioquímica de la enfermedad, y la fecha al evento fue la fecha donde se realiza el diagnóstico de la recaída.

Para el cálculo de las ambas funciones de supervivencia se censuraron los pacientes en la última fecha de seguimiento si no presentaron el evento, la cual se determinó para el día 31 de diciembre de 2014. Para verificar la fecha y estado de los pacientes que presentaron el evento muerte, se utilizaron las siguientes alternativas:

1. Consulta del registro de mortalidad del Instituto Nacional de Cancerología para aquellos pacientes que fallecieron en la institución.
2. Consulta en la base de datos de la registraduría nacional del estado civil para verificar si el paciente se encuentra vivo o muerto.
3. Verificación de la fecha de muerte de los pacientes detectados muertos según la base de la registraduría nacional del estado civil, en la base de datos de la secretaría distrital de salud.

El análisis estadístico de la información se realizó en el software STATA 11.0 licenciado para el Instituto Nacional de Cancerología.

### **3.e) Resultados:**

Se incluyeron 71 pacientes con diagnóstico confirmado de adenocarcinoma de próstata tratados con IMRT en el Instituto Nacional de Cancerología de todos los

riesgos. Se comprobó su inclusión al estudios según los criterios anteriormente mencionados. De estos pacientes se verificó el estado vital por medio de las formas descritas anteriormente incluyendo los 71 pacientes. La supervivencia libre de recaída bioquímica se analizó por medio del seguimiento del PSA post tratamiento a los 6, 12, 18, 24, 30 y 36 meses según los resultados reportados en las historias clínicas de SAP realizadas por el servicio de Urología Oncológica y Oncología Radioterápica del INC teniendo como dato final e incluyendo a 60 pacientes. De los 10 pacientes que se excluyeron, 6 recibieron tratamiento con IMRT y posteriormente Braquiterapia Intersticial de Próstata de Alta Tasa de Dosis y a los otros 4 no se encontró ningún seguimiento ni en SAP ni telefonicamente. Estos pacientes tuvieron una media de edad de 69 años (rango entre 43 a 78 años), 50 pacientes presentaron un Gleason Scores (GS) de 3+3, 3+4 y 4+4 (33,3%, 31,7% y 18,3%), presentado solamente 2 (3,4%) pacientes un GS de 5 en su patología, una media de PSA inicial de 14,63 ng/dl (rango de 2,29ng/dl a 57ng/dl), 43 pacientes (61,6%) eran T1c, T2a y T2b con un 28,3%, 20% y 23,3% respectivamente, 14 (23,4%) pacientes tenían un T2c o superior, no hubo pacientes con compromiso ganglionar ni enfermedad metastásica a distancia descartados por tomografía computarizada y gammagrafía ósea. Lo anterior no ayudó a clasificar el riesgo de los pacientes, evidenciando que 9 (15%) pacientes eran de de riesgo bajo, 16 (26,7%) de riesgo intermedio y 35 (58%) de de riesgo alto.

Con respecto al tratamiento empleado en estos pacientes, todos recibieron IMRT, con una media de duración de 52 días, una dosis media administrada de 75,4Gy (rango de 72Gy a 78Gy), siendo para bajo riesgo incluyendo en el tratamiento solo

la prostata de 73Gy, riesgo intermedio incluyendo la próstata y vesículas seminales una media de dosis de 74,9Gy y para riesgo alto incluyendo la próstata, vesículas seminales y ganglios pélvicos una media de dosis de 77Gy. La dosis de radioterapia recibida por los órganos a riesgo (OAR), teniendo en cuenta la vejiga, el recto y el bulbo peneano. La vejiga para el V40, V60 y V70 recibió una media de dosis de 70,7%, 40,1% y 26,9% respectivamente, el recto para el V40, V60 y V70 recibió una media de dosis de 72,3%, 39,7% y 20,6% respectivamente y finalmente el bulbo peneano recibió una media de dosis de V45 del 29,5%.

La media del PSA post-tratamiento a los 6,12, 18, 24, 30 y 36 meses fue de 0,55ng/dl, 0,48ng/dl, 0,47ng/dl, 0,867 ng/dl y 4,58ng/dl respectivamente.

De los 60 pacientes analizados, a los 36 meses de seguimiento, solo 3 (5%) pacientes presentaron recaída bioquímica post-tratamiento con IMRT y 1 (1,67%) falleció. Revisando la historia clínica en SAP de este paciente que falleció, se reporta que este fue a causa de un tumor linfoproliferativo y no por su cáncer de prostata.

### **3.f) Discusión:**

En el 2008, se inició el programa de tratamiento con IMRT en pacientes con cáncer de próstata con intención curativa en el INC, por lo cual se decidió evaluar la supervivencia global y la supervivencia libre de recaída bioquímica en estos pacientes a los 3 años de haber finalizado el tratamiento. Revisando la literatura, la radioterapia externa es uno de las modalidades de tratamiento definitivo en los pacientes con cáncer de próstata localizado y localmente avanzado (38). Con la llegada de las técnicas conformacionales y de la IMRT, se ha observado una disminución en la morbilidad en los pacientes, con preservación en la mayoría de sus funciones y excelentes resultados a nivel de control local y supervivencia libre de recaída bioquímica (7). La IMRT representa una mejora adicional en comparación a otras técnicas de radioterapia no solo en la entrega de dosis de radioterapia a los volúmenes blanco (próstata) sino también a los OAR (recto y vejiga), además demostrando una mejoría significativa en supervivencia libre de recaída bioquímica a 10 años con altas dosis en pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio y alto (51-53). Por tal motivo y viendo los resultados obtenidos en este estudio, la IMRT sigue siendo la técnica estándar empleada en pacientes con cáncer de próstata independiente del riesgo.

La dosis implementada como protocolo del servicio de Oncología Radioterápica del INC fue de 74Gy en los pacientes de bajo riesgo, 76Gy en los pacientes de riesgo intermedio y de 78Gy en los pacientes de alto riesgo. Varios reportes en la literatura, han demostrado que con el aumento de dosis a un intervalo de 76-80 Gy tiene un impacto significativo en la supervivencia libre de recaída bioquímica a 5 años.



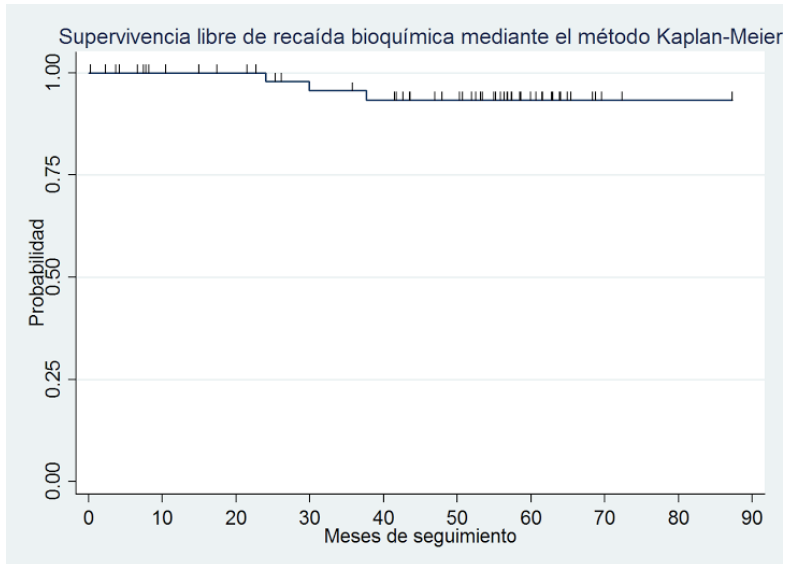
Estudios han comparado una dosis de 70Gy Vs 78Gy, mostrando una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia libre de recaída bioquímica ( $p=0,004$ ), a favor de ofrecer una dosis superior (39). Igualmente se ha reportado otros estudios que esquemas de dosis que alcanzan los 78 Gy reducen el riesgo de recaída bioquímica, en comparación con esquemas que alcanzan dosis de 70 Gy (8). Las dosis administradas en los pacientes de este estudio, se encuentran dentro de lo recomendado en la literatura, observando unos excelentes resultados oncológicos que en nuestro caso sería una supervivencia global del 100% a 3 años y una supervivencia libre de recaída bioquímica de 98,3% a los 3 años. Esto nos ratifica que la dosis implementada en nuestro servicio esta acorde a la literatura con excelentes resultados oncológicos.

### **3.g) Conclusiones:**

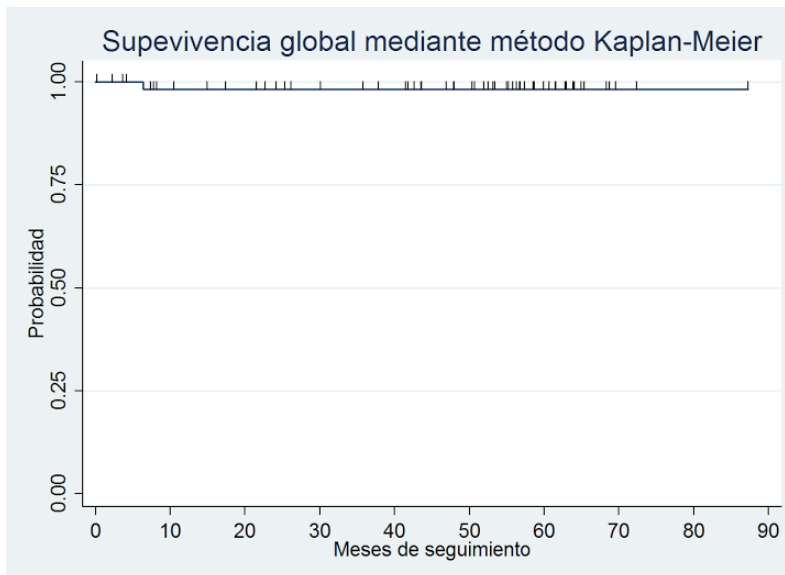
La literatura mundial recomienda que en el caso de ofrecer radioterapia externa como tratamiento en los pacientes con cáncer de próstata, la técnica recomendada es la IMRT, por tal razón es en la actualidad la técnica estandar utilizada en nuestro servicio con una excelente supervivencia global y supervivencia libre de recaída bioquímica a los 3 años. Esto nos indica que debemos seguir implementando esta tecnica de radioterapia y a las dosis empleadas según nuestro protocolo .

#### 4) Gráficas:

##### 4.a) Supervivencia libre de recaída bioquímica



##### 4.b) Supervivencia global



## 5) Referencias:

1. Jemal A, Thomas A, Murray T, et al. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2002;52:23–47.
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62:10–29.
3. Guía de practica clínica para detención temprana, diagnostico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación de cáncer de próstata para profesionales de la salud, 2013, guía No. GPC-2013-21, Instituto Nacional de Cancerología E.S.E – Sociedad colombiana de urología.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Cancer among men. Available at: <http://www.cdc.gov>. Accessed February 2, 2012.
5. American Joint Committee on Cancer. Prostate cancer. In: Edge S, Byrd D, Compton C, et al., eds. *AJCC cancer staging manual*, 7th ed. New York: Springer-Verlag, 2010:525–553.
6. Hanks GE, Hanlon AL, Schultheiss TE, Pinover WH, Movsas B, Epstein BE et al (1998) Dose escalation with 3D conformal treatment: five year outcomes, treatment optimization, and future directions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 41:501–510
7. Zietman AL, Bae K, Slater JD, Shipley WU, Efstathiou JA, Coen JJ et al (2010) 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* 28:1106–1111
8. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR et al (2008) Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70:67–74
9. Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60(5):277–300.
10. Cooperberg MR, Lubeck DP, Mehta SS, et al. Time trends in clinical risk stratification for prostate cancer: implications for outcomes (data from CaPSURE). *J Urol* 2003;170(6 Pt 2):S21–S27.
11. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62:10–29.
12. American Joint Committee on Cancer. Prostate cancer. In: Edge S, Byrd D, Compton C, et al., eds. *AJCC cancer staging manual*, 7th ed. New York: Springer-Verlag, 2010:525–553.
13. Billis A. Latent carcinoma and atypical lesions of prostate. An autopsy study. *Urology* 1986;28:324–329.
14. Hamstra DA, Bae K, Pilepich MV, et al. Older age predicts decreased metastasis and prostate cancer-specific death for men treated with radiation therapy: meta-analysis of Radiation Therapy Oncology Group trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(5):1293–1301.
15. Hsing AW, Gao YT, Wu G, et al. Polymorphic CAG and GGN repeat lengths in the androgen receptor gene and prostate cancer risk: a population-based case-control study in China. *Cancer Res* 2000;60:5111–5116.

16. Barrett-Connor E, Garland C, McPhillips JB, et al. A prospective, population-based study of androstenedione, estrogens, and prostatic cancer. *Cancer Res* 1990; 50:169–173.
17. Woolf CM. An investigation of the familial aspects of carcinoma of the prostate. *Cancer* 1960;13:739–744.
18. Cannon L, Bishop D, Skolnick M, et al. Genetic epidemiology of prostate cancer in the Utah Mormon genealogy. *Cancer Surv* 1982;1:47–69
19. Narod SA, Dupont A, Cusan L, et al. The impact of family history on early detection of prostate cancer. *Nat Med* 1995;1:99–101.
20. Kaul L, Heshmat MY, Kovi J, et al. The role of diet in prostate cancer. *Nutr Cancer* 1987;9:123–128.
21. Severson RK, Grove JS, Nomura AM, et al. Body mass and prostatic cancer: a prospective study. *BMJ* 1988;297:713–715.
22. Mettlin C, Selenskas S, Natarajan N, et al. Beta-carotene and animal fats and their relationship to prostate cancer risk. A case-control study. *Cancer* 1989; 64:605–612.
23. Slattery ML, Schumacher MC, West DW, et al. Food-consumption trends between adolescent and adult years and subsequent risk of prostate cancer. *Am J Clin Nutr* 1990;52:752–757.
24. Duffield-Lillico AJ, Dalkin BL, Reid ME, et al. Selenium supplementation, baseline plasma selenium status and incidence of prostate cancer: an analysis of the complete treatment period of the Nutritional Prevention of Cancer Trial. *BJU Int* 2003;91:608–612.
25. Heinonen OP, Albanes D, Virtamo J, et al. Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in a controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:440–446.
26. Klein EA, Thompson IM Jr, Tangen CM, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2011;306:1549–1556.
27. D'Amico AV, Schultz D, Silver B, et al. The clinical utility of the percent of positive prostate biopsies in predicting biochemical outcome following external-beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49(3):679–684.
28. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Clinical utility of the percentage of positive prostate biopsies in defining biochemical outcome after radical prostatectomy for patients with clinically localized prostate cancer [see comments]. *J Clin Oncol* 2000;18(6):1164–1172.
29. Kestin LL, Goldstein NS, Vicini FA, et al. Percentage of positive biopsy cores as predictor of clinical outcome in prostate cancer treated with radiotherapy. *J Urol* 2002;168(5):1994–1999.
30. D'Amico AV, Keshaviah A, Manola J, et al. Clinical utility of the percentage of positive prostate biopsies in predicting prostate cancer-specific and overall survival after radiotherapy for patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(3):581–587.
31. Freedland SJ, Csathy GS, Dorey F, et al. Percent prostate needle biopsy tissue with cancer is more predictive of biochemical failure or adverse

- pathology after radical prostatectomy than prostate specific antigen or Gleason score. *J Urol* 2002;167(2 Pt 1):516–520.
32. Gancarczyk KJ, Wu H, McLeod DG, et al. Using the percentage of biopsy cores positive for cancer, pretreatment PSA, and highest biopsy Gleason sum to predict pathologic stage after radical prostatectomy: the Center for Prostate Disease Research nomograms. *Urology* 2003;61(3):589–595.
  33. Lotan Y, Shariat SF, Khoddami SM, et al. The percent of biopsy cores positive for cancer is a predictor of advanced pathological stage and poor clinical outcomes in patients treated with radical prostatectomy. *J Urol* 2004;171(6 Pt 1):2209–2214.
  34. Paquette EL, Sun L, Paquette LR, et al. Improved prostate cancer-specific survival and other disease parameters: impact of prostate-specific antigen testing. *Urology* 2002;60(5):756–759.
  35. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) prostate cancer incidence and mortality rates by race, United States, 1975–2008. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2008. Available at: <http://seer.cancer.gov>
  36. Jemal A, Thomas A, Murray T, et al. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2002;52:23–47.
  37. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62:10–29.
  38. Hanks GE, Hanlon AL, Schultheiss TE, Pinover WH, Movsas B, Epstein BE et al (1998) Dose escalation with 3D conformal treatment: five year outcomes, treatment optimization, and future directions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 41:501–510
  39. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR et al (2008) Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70:67–74
  40. Zietman AL, Bae K, Slater JD, Shipley WU, Efstathiou JA, Coen JJ et al (2010) 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* 28:1106–1111
  41. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, van Putten WL, Slot A, Dielwart MF et al (2006) 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* 24:1990–1996
  42. D’Amico AV, Manola J, Loffredo M, Renshaw AA, DellaCroce A, Kantoff PW (2004) 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs. radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 292:821–827
  43. D’Amico AV, Chen M-H, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW (2008) Androgen suppression and radiation vs. radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA* 299:289–295
  44. Pilepich MV, Winter K, John MJ, Mesic JB, Sause W, Rubin P et al (2001) Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86–10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50:1243–1252

45. Pilepich MV, Caplan R, Byhardt RW, Lawton CA, Gallagher MJ, Mesic JB et al (1997) Phase III trial of androgen suppression using goserelin in unfavorable-prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy: report of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 85–31. *J Clin Oncol* 15:1013–1021
46. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B et al (2005) Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma—long-term results of phase III RTOG 85–31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61:1285–1290
47. Lawton CA, Winter K, Murra K, Machtay M, Mesic J, Hanks G, Coughlin C, Pilepich MV (2001) Updated results of the phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 85–31 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavorable prognosis carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49:937–946
48. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff R-O et al (2002) Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 360:103–106
49. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff R-O, Storme G et al (2010) External irradiation with or without longterm androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol* 11:1066–1073
50. Warde P, Mason M, Ding K (2011) Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomized phase 3 trial. *Lancet* 378:2104–2111
51. Goldner G, Bombosch V, Geinitz H, Becker G, Wachter S, Glocker S, et al. Moderate risk- adapted dose escalation with three-dimensional conformal radiotherapy of localized prostate cancer from 70 to 74 Gy : first report on 5-year morbidity and biochemical control from a prospective Austrian-German multicenter phase II trial. . *Strahlenther Onkol.* 2009;185(2):94-100.
52. 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.
53. 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.
54. (ONTARIO) G. Bauman, R.B. Rumble, J. Chen, A. Loblaw, P. Warde et al. The Role of IMRT in Prostate Cáncer. October 27, 2010
55. 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
56. Alongi F, Fiorino C, Cozzarini C, Perna L, Di Muzio NG, Broggi S, et al. Reduction of acute toxicity with IMRT and tomotherapy in the treatment of

- pelvic nodes during post-operative radiotherapy for high and intermediate risk prostate patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72(1, Supplement 1):S293
57. 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
  58. Zelefsky MJ, Fuks Z, Happersett L, Lee HJ, Ling CC, Burman CM, et al. Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2000;55(3):241-9.
  59. Al-Mamgani A, Heemsbergen WD, Peeters STH, Lebesque JV. Role of intensity-modulated radiotherapy in reducing toxicity in dose escalation for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;73(3):685-91.
  60. 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.
  61. Kirichenko AV, Ruth K, Horwitz EM, Buyyounouski MK, Feigenberg SJ, Chen DY, et al. Intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: preliminary results on treatment morbidity compared to 3-D conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;66(3, Supplement 1):S326
  62. Kupelian PA, Reddy CA, Carlson TP, Willoughby TR. Dose/volume relationship of late rectal bleeding after external beam radiotherapy for localized prostate cancer: absolute or relative rectal volume? *Cancer*. 2002;8(1):62-6
  63. Alongi F, Fiorino C, Cozzarini C, Perna L, Di Muzio NG, Broggi S, et al. Reduction of acute toxicity with IMRT and tomotherapy in the treatment of pelvic nodes during post-operative radiotherapy for high and intermediate risk prostate patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72(1, Supplement 1):S293.
  64. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz B, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Alan Wein A. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998;280(11):969-974. doi:10.1001/jama.280.11.969.