

# Experiencia clínica con radioterapia de intensidad modulada (IMRT) en pacientes con cáncer de próstata

## *Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in patients with prostate cancer*

Pomponio J Lujan-Castilla,<sup>1</sup> Luis F Villaseñor-Navarro,<sup>2</sup> Yicel Bautista-Hernandez,<sup>3</sup> Gabriela Nuñez-Guardado,<sup>3</sup> Michelle A Villavicencio-Queijeiro,<sup>3</sup> Alfonso Rojas-Rivera,<sup>3</sup> Mario Enriquez-Barrera,<sup>3</sup> Hugo Manzanilla-García,<sup>4</sup> Claudia Marquez-Díaz.<sup>5</sup>

### ▷ RESUMEN

**Introducción:** La radioterapia de intensidad modulada (IMRT) es una técnica de radioterapia conformal, la cual genera una distribución de dosis muy alta conformada en el volumen blanco y dosis reducidas en los órganos de riesgos (OAR).

El propósito de este artículo es presentar la experiencia con IMRT en el tratamiento del cáncer de próstata.

**Métodos:** Entre septiembre de 2006 a septiembre de 2009, un total de 160 pacientes con diagnóstico de cáncer de diversos sub-sitios fueron tratados mediante la técnica de IMRT en la unidad de radioterapia del servicio de oncología del Hospital General de México. Todos los pacientes fueron tratados con IMRT con un Acelerador lineal Varian 21Ex, siendo las variables estudiadas: sexo, edad, Karnofsky, etapa clínica, reporte histopatológico del primario, dosis al volumen grueso tumoral (GTV),

### ▷ ABSTRACT

**Introduction:** The intensity modulated radiotherapy (IMRT) is a new technique of conformal radiotherapy that gives very high doses in target volume and small doses in risk organs (OAR).

The objective of this article is to know the experience with IMRT in the treatment of prostate cancer.

**Material and Methods:** This study included 160 patients from September 2006 to September 2009 with different subsites of cancer; only 55 patients were prostate cancer. The treatment was with IMRT in the Radiotherapy Service to Hospital General of Mexico.

All patients were treated with IMRT (the machine was lineal accelerator Varian 21eX), the doses depends of site to treatment. The variables were: sex, age, Karnofsky, clinic stage, hystopatologic report of the primary tumor, doses to gross tumor volume (GTV), clinical target volume (CTV), planning target volume (PTV), and doses at the different OAR, clinic evaluation and

1Jefe de la Unidad de Radioterapia, Servicio de Oncología.

2Jefe del Departamento de Física Médica, Servicio de Oncología.

3Médico Radio-Oncólogo de Base, Unidad de Radioterapia, Servicio de Oncología

4Jefe del Servicio de Urología.

5Técnico Dosimetrista del departamento de Física Médica, Servicio de Oncología. Hospital General de México, Secretaría de Salud. México, D. F.

Correspondencia: Dr. Pomponio José Luján Castilla. Dr. ATL N°6 Manzana 3, Unidad Belisario Domínguez, Tlalpan. 14310, México D. F. Teléfono: (55)5678 5918. Correo electrónico: pjlujanc@yahoo.com.mx.

dosis al volumen tumoral (CTV), dosis al volumen tumoral planeado (PTV), dosis a los distintos órganos de riesgo (OAR), respuesta clínica y toxicidad. Siendo este un estudio de tipo observacional, retrospectivo longitudinal, descriptivo, para el análisis de la morbilidad aguda y crónica fueron evaluadas de acuerdo a los criterios de toxicidad de la RTOG.

**Resultados:** De los 160 pacientes, 55 (34.4%) corresponde a cáncer de próstata, y representó el segundo grupo de pacientes más tratados con IMRT. De los 55 (43.4%) casos, cuatro pacientes son riesgo bajo (RB), 13 riesgo intermedio bajo (RIB), ocho riesgo intermedio alto (RIA) y 30 con riesgo alto (RA). Se alcanzó control clínico (CC) y bioquímico (CBQ) en 53/55 pacientes (96.36%), con promedio de seguimiento de 26 meses y un rango de seis a 38 meses.

En todos nuestros pacientes se realizaron el análisis de los histogramas dosis volumen (DVH) en los distintos volúmenes de tratamiento GTV, CTV, PTV y en los OAR siguiendo y cumpliendo las recomendaciones de las distintas guías internacionales de acuerdo al sub-sitio tumoral tratado.

**Conclusiones:** La IMRT proporciona una excelente cobertura del volumen blanco de tratamiento, depositándose altas dosis en dicho blanco y al mismo tiempo separar, proteger o administrar dosis en los distintos órganos de riesgo muy por debajo de la dosis tolerancia de cada uno de ellos.

**Palabras clave:** Radioterapia de intensidad modulada (IMRT), planeación de tratamiento, cáncer de próstata, toxicidad, México.

*toxicity were evaluated. This is an observational study, retrospective, longitudinal, descriptive for the analysis of morbidity acute and late in base to scale RTOG.*

**Results:** *Of 160 patients the 34.4% was prostate cancer and is the second mostly treated with IMRT. From 55 cases, 4 patients were of low risk (RB), 13 low intermediated risks (RIB), 8 high intermediated risk (RIA) and 30 were high risk (RA). The control clinical and biochemical got up was in 53/55 patients (96.36%). The average of follow up was 26 months (range 6 to 38).*

*In all the patients the analysis of dose volume histogram (DVH) were realized in different volumes of treatment (GTV, CTV, PTV) and risk organs about of the recommendations of international guides to site treated.*

**Conclusions:** *The IMRT give an excellent doses to target volume, with high doses in this site, and the same way the sparing and protecting to different OAR, and the doses tolerance to be very low each one.*

**Keywords:** *Intensity modulated radiotherapy (IMRT), planning treatment, prostate cancer, toxicity, Mexico.*

## ▷ INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es una de las neoplasias más comunes en el hombre y de las principales causas de muerte en los EUA con una estimación de 219 000 nuevos casos y con 27 000 muertes cada año. La incidencia se incrementa con la edad: más del 65% de los casos son diagnosticado en hombres con edad de 65 o más años.<sup>1</sup> En México, con base en el Reporte Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM) de 2005, ocupa el primer lugar de incidencia en hombres mayores de 65 años con 4026 casos.<sup>2</sup>

La IMRT que es un avance de la Radioterapia Conformada (3DRTC), utiliza haces de intensidad no uniforme, para lo cual la optimización del cálculo que realizan los programas especiales es indispensable para lograr una distribución de dosis muy superior.<sup>3,4</sup>

En la IMRT, se busca lograr distribuciones de dosis homogéneas y/o heterogéneas con gradientes acelerados, empleando haces de radiación de intensidad no uniforme, en los que se modula o controla la intensidad del haz de radiación para lograr altas dosis en el tumor y al mismo tiempo minimizar la dosis en los tejidos sanos adyacentes.<sup>3,4</sup>

En nuestro país, la primera institución en utilizar procedimientos de IMRT, fue la Unidad de Radioterapia del Servicio de Oncología del Hospital General de México (septiembre 11, 2006) con el primer caso tratado con esta técnica; el diagnóstico fue un cáncer de próstata ECII, con factores de riesgo intermedio.

En la unidad de radioterapia del Hospital General de México (HGM), a la fecha se han tratado 160 pacientes con distintos diagnósticos oncológicos, en este artículo se presenta la experiencia obtenida en el manejo de los pacientes con tumores en el área de cabeza y cuello y de la próstata, haciendo énfasis en los detalles y consideraciones técnicas del procedimiento y su correlación clínica.

## ▷ MÉTODOS

De septiembre de 2006 a septiembre de 2009, un total de 160 pacientes fueron tratados mediante la técnica de IMRT por diversas patologías oncológicas en nuestra Institución que se resumen en la **Tabla 1**.

Todos los pacientes fueron tratados con IMRT con un Acelerador Lineal Varian 21 EX, las dosis variaron de acuerdo a la entidad tratada y se especificarán en los párrafos subsecuentes. Los equipos para el procedimiento de la IMRT constan de:

- 1) Tomógrafo GE multicorte.
- 2) Sistemas de fijación de acuerdo al subsitio de tratamiento.
- 3) Sistema de planeación Eclipse, v.7.25, con sistema Somavisión, v.7.25.
- 4) Acelerador Lineal dual marca Varian 21 EX.

Para la planeación del tratamiento de la IMRT se realizaron fusiones de imágenes de IRM y/o PET-CT con imágenes tomográficas simples y/o contrastadas del caso o sitio a tratar.

Las variables estudiadas fueron:

- a) Sexo.
- b) Edad.
- c) Karnofsky.
- d) Etapa clínica.
- e) Informe histopatológico, de acuerdo al sitio del primario.
- f) Dosis al Volumen Grueso Tumoral (GTV).
- g) Dosis al Volumen Tumoral Clínico (CTV).
- h) Dosis al Volumen Tumoral Planeado (PTV).
- i) Dosis a los distintos órganos de riesgos (OAR).
- j) Tiempo total de tratamiento.
- k) Respuesta Clínica.
- l) Respuesta Radiológica post-Radioterapia.
- m) Toxicidad aguda.

Esta revisión consiste en un estudio de tipo observacional, retrospectivo longitudinal, descriptivo para determinar la asociación entre dos variables se realizó la

**Tabla 1.**

Diagnóstico y número de casos.

Diagnóstico	Casos
Tumores de cabeza y cuello	60 (37.5%)
Cáncer de próstata	55 (34.4%)
Tumores del sistema nervioso central	32 (20.0%)
Cáncer cérvico uterino	8 (5.0%)
Tumores del tubo digestivo	2 (1.25%)
Sarcomas del retroperitoneo	2 (1.25%)
Cáncer de vejiga	1 (0.6%)
<b>Total</b>	<b>160 (100%)</b>

prueba de *Ji cuadrada* para independencia. Para el análisis de control local, falla local, locoregional, metástasis a distancia y muerte fueron estimados por el método de Kaplan-Meier. La planeación del tratamiento y administración de la IMRT cumple con los siguientes puntos:

1. Posicionamiento del paciente y su inmovilización.
2. Adquisición de imágenes mediante Tomografía Computada (TC), en fases simple, contrastada y FOV, en algunos casos complementada con imágenes de Resonancia Magnética (IRM) y/o PET-CT.
3. Definición anatómica de contorno, volúmenes blancos (GTV, CTV, PTV) y órganos de riesgo (OAR).
4. Prescripción de las dosis de tratamiento para los volúmenes blanco y de tolerancia para los órganos de riesgo.
5. Diseño de los campos de irradiación (orientación de los haces).
6. Cálculo y representación de la dosis.
7. Análisis y evaluación de los histogramas dosis-volumen en las estructuras específicas (GTV, CTV, PTV y OAR).
8. Evaluación del plan de tratamiento (control de la calidad pre tratamiento), aprobación y documentación de la misma.
9. Implementación del plan de tratamiento y su verificación.

En cuanto a la prescripción, la distribución de la dosis debe de cumplir con los puntos siguientes:

1. El 100% de la dosis prescrita debe de cubrir 100% del GTV.
2. El 100% de la dosis prescrita debe de cubrir 95% del PTV.

3. No más de 1% del PTV puede recibir una dosis como mínima de 93% de la dosis prescrita.
4. No más de 20% del PTV puede recibir una dosis mayor de 110% de la dosis prescrita.<sup>3-5</sup>

Respecto a la optimización del cálculo de la dosis, pruebas de aceptación, comisionamiento y de control de calidad existen artículos de varias instituciones que avalan cada uno de estos parámetros<sup>3-8</sup> y en nuestra institución también se lleva al cabo cada uno de estos distintos programas y pruebas de control de calidad, mismos que ya fueron detallados en una publicación previa.<sup>5</sup>

Todos los pacientes fueron evaluados semanalmente durante el tratamiento de IMRT y al término del mismo, al mes y posteriormente cada dos meses el primer año. Cada dos a tres meses el segundo año y cada cuatro meses a partir del tercer año. Durante el seguimiento se realizó exploración clínica, estudios de imágenes dependiendo del sitio (TC, IRM) y pruebas de laboratorio incluyendo marcadores tumorales (PSA). En caso de surgir alguna duda que no se aclarara con los estudios ya señalados, se solicitó el PEC-CT corporal. La morbilidad aguda y crónica fue evaluada de acuerdo a los criterios de toxicidad de la RTOG.<sup>9</sup>

## ▷ RESULTADOS

Se trató a un total de 160 pacientes con distintas neoplasias de diversos sitios del cuerpo en la Unidad de Radioterapia del Servicio de Oncología del Hospital General de México. Todos los pacientes fueron evaluados, analizados y aceptados por el Comité Interno de IMRT de la Unidad de Radioterapia

Del los 160 pacientes, 55 (34.4%) corresponden a diagnóstico de cáncer de próstata, siendo la mediana de edad 66 años, la moda de 65 y el rango de 51 a 86 años. Se empleó la estadificación clínica de la AJCC, 6ª Edición, 2000,10 correspondiendo el T2a en ocho pacientes (14.5%), T2b en 22(40%), T2c en 23(41.8%) y T3a en dos (3.6%).

Doce pacientes presentaron antígeno prostático específico (APE) inicial menor de 10 ng/mL, 15 con valores entre 10 y 20 ng/mL y 28 con valores mayores a 20 ng/mL, con un rango de cuatro a 250 ng/mL. Todos los pacientes tuvieron confirmación histopatológica a través de biopsias transrectales o por resección transuretral (RTU).

Las sumas de los puntajes de Gleason fueron los siguientes: Gleason menor de seis en 24 pacientes; Gleason de siete en 19 y con Gleason de ocho a 10 en 12 pacientes.

En la estadificación por grupos de riesgo empleamos la de D'Amico<sup>11</sup> con modificación al integrar las fórmulas de Roach en el análisis de la probabilidad de Invasión

Ganglionar Pélvica (IGP), Invasión de Vesículas Seminales (IVS) y Extensión Extracapsular (EEC) (**Tabla 2**), dando cuatro grupos de riesgos (GR): Riesgo Bajo (RB), Riesgo Intermedio Bajo (RIB), Riesgo Intermedio Alto (RIA) y Riesgo Alto (RA) (**Tabla 3**). Nuestros pacientes quedaron agrupados de la siguiente manera: RB en cuatro pacientes, RIB en 13, RIA en ocho y RA en 30 pacientes.

Todos los pacientes fueron tratados con la técnica de IMRT dinámica en posición decúbito dorsal o decúbito ventral (prono), con inmovilizadores para la pelvis. Se delinearon los contornos de la próstata, vesículas seminales y órganos de riesgos (recto, vejiga y cuellos de fémur), para obtener los distintos volúmenes clínicos se siguieron los parámetros definidos en el ICRU 50, ICRU 62, RTOG 0521, RTOG 0126 y RTOG 9406;<sup>12-16</sup> delineándose los distintos volúmenes para el GTV (próstata), CTV (próstata más vesículas seminales), dándose los márgenes de 5 mm para obtener los distintos CTV1, CTV2 y contorneando el CTV3 con su respectivo margen (ganglios pélvicos). Se expanden los contornos CTV1, CTV2 uniformemente 10 mm en todos los sentidos excepto en el sentido posterior hacia el recto que sólo se dieron 5 mm, obteniendo así los volúmenes de planeación PTV1, PTV2.

En la **Tabla 4**, se correlacionan los distintos grupos de riesgo (RB, RIB, RIA, RA) y sus volúmenes respectivos de GTV, CTV y PTV. La irradiación fue administrada por cuatro campos ortogonales antero posteriores y laterales conformados a la pelvis en la primera fase en los grupos de RIA y RA con energía de RX de 18 MV, seguido después de una segunda y tercera fase a CTV1, CTV2, PTV1 y PTV2 respectivamente con energía de 6 MV mediante una técnica de siete campos con IMRT. La dosis total administrada y dependiendo de los distintos grupos de riesgo se prescribieron al PTV1 y PTV2, recibiendo los pacientes con RB dosis de 75.60 Gy/42 fracciones a la próstata como órgano confinado, los pacientes con RIB dosis de 79.20 Gy/44 fracciones también a como órgano confinado y a los paciente con RIA y RA una dosis total de 79.20 Gy/44 fracciones con tres fases de tratamiento, como se puede observar en la **Tabla 5**.

Durante el tratamiento se verificó la alineación de los campos de irradiación mediante las imágenes portales (DRR) de los haces de tratamiento, tres veces a la semana, los días lunes, miércoles y viernes. El bloqueo androgénico total (BAT) o bloqueo hormonal total (BHT) se inicio dos meses antes de iniciar tratamiento de radioterapia, durante ella y la duración de la misma fue en RIB seis meses, RIA de 12 a 18 meses y RA de 24

**Tabla 2.**

Factores pronósticos.

## FACTORES PRONÓSTICOS

### FÓRMULAS DE ROACH

- 1) **Extensión extracapsular (EEC):**  
 $3/2 \text{ APE} + [(\text{Gleason}-3) \times 10]$
- 2) **Vesículas seminales (IVS):**  
 $\text{APE} + [(\text{Gleason}-6) \times 10]$
- 3) **Afección ganglionar (AGP):**  
 $2/3 \text{ APE} + [(\text{Gleason}-6) \times 10]$

meses, no administrándose a los pacientes con RB.<sup>17,18</sup> Las combinaciones que se realizaron fueron de bicalutamida o flutamida asociada a goserelina o busirelina o leuprorelina.<sup>17,18</sup>

La dosis a los distintos órganos blancos como serían el PTV2, CTV1, CTV2, CTV3, en el promedio de su dosis máxima y mínima se describe en la **Tabla 6**. Respecto a la tolerancia para los distintos órganos críticos en la pelvis se siguieron las recomendaciones del protocolo RTOG 0126<sup>15</sup> y de la guía de IMRT para próstata de nuestra unidad, no sobrepasándose las dosis recomendadas para cada uno de los órganos críticos (**Tabla 7**).

La dosis administrada al CTV1 (próstata más vesículas seminales), fue con una mínima promedio de 59.93 Gy y una máxima de 84.81 Gy, en el CTV2 (Próstata) la mínima promedio fue de 79.81 Gy y la máxima promedio de 84.35 Gy, en el CTV3 (ganglios pélvicos) las dosis fueron de 43.56 Gy para la mínima y 49.96 Gy en la máxima, y en el PTV2 (próstata con márgenes) la dosis fueron de 75.21 Gy y 86.30 Gy para la mínima y máxima promedio respectivamente.

Respecto a la dosis de tolerancia para los órganos críticos en la pelvis (recto, vejiga, cabeza femoral y bulbo del pene) se siguieron las recomendaciones de la RTOG 0126, no sobrepasándose las dosis en relación al porcentaje del volumen del órgano involucrado.

En cuanto a la toxicidad gastrointestinal (GI) y genitourinaria (GU) fueron evaluadas de acuerdo a las recomendaciones de la guía de RTOG 9406 (16), observándose toxicidad GI grado 0 en 38/55 (69.15), grado

**Tabla 3.**

Grupos de riesgo, HGM.

Grupo	Tumor (T)	PSA (ng/mL)	Gleason	Fórmula de ROACH
Riesgo bajo (RB)	T1-T2a	< 10	< 6	IGP = N/E IVS = N/E EEC = N/E
Riesgo intermedio bajo (RIB)	T2b-T2c	10 – 20	7	IGP = <15% IVS = <15% EEC = <15%
Riesgo intermedio alto (RIA)	T2b-T2c	10- 20	7	IGP = >15% IVS = >15% EEC = >15%
Riesgo alto (RA)	T2c-T3	> 20	8 – 10	IGP = >15% IVS = >15% EEC = >15%

I en 12/55 (21.8%), grado II en 5/55 (9.1%), no presentándose toxicidad grado III o grado IV. Respecto a la GU, 33/55(60%) fueron grado 0, 14/55(25.5%) grado I, 7/55(12-7%) grado II y un solo caso (1.8%) fue grado III.

Existe control clínico (CC), control bioquímico (CBQ) y de imágenes por GGO, TAC Abdomino-pélvico en 53 de 55 pacientes (96.36%). Siendo este CC, CBQ en 4/4 de los RB, 13/13 de RIB, 8/8 de RIA y en 28/30 en los de RA.

En dos pacientes de RA se documentó recaída bioquímica siendo positivo en los estudios de extensión de GGO y PET-CT corporal los estudios en que se corroboraron la actividad, uno en el cuerpo del esternón y el segundo en la columna torácica. El seguimiento de este grupo de tiene un promedio de 20 meses con un rango de seis a 30 meses.

### ► DISCUSIÓN

Nuestro estudio confirma las observaciones de otras instituciones respecto a las patologías que pueden ser abordadas por medio de la IMRT.<sup>7,19,20</sup> Los tumores del área de cabeza y cuello, son el grupo más frecuentemente tratados con ésta modalidad y que en nuestra serie correspondieron a 60 pacientes (37.5%), seguido por el cáncer de próstata con 55 casos (34.4%), en tercer lugar por las lesiones del SNC, 32 pacientes (20.0%) y en menor proporción por otras patologías.

Con relación a otros grupos de estudios en Estados Unidos y Europa, la frecuencia en orden decreciente

**Tabla 4.**

Guía de volúmenes: RTC 3D – IMRT.

Grupo de riesgo	GTV	CTV	PTV 1 o 2
Riesgo bajo (RB)	Próstata (P)	P + VS Proximal	CTV1 + 10 mm CTV2 + 5 mm
Riesgo intermedio bajo (RIB)	P	P + VS + 5 = CTV1 P + 5 = CTV2	CTV1 + 10 mm CTV2 + 10 mm*
Riesgo intermedio alto (RIA)	P	P + VS + 5 = CTV1 P + 5 = CTV2 GLP + 5 = CTV3	CTV1 + 10 mm CTV2 + 10 mm*
Riesgo alto (RA)	P	P + VS + 5 = CTV1 P + 5 = CTV2 GLP + 5 = CTV3	CTV1 + 10 mm CTV2 + 10 mm* *5 mm

es de los tumores del área de cabeza y cuello, cáncer de próstata, cáncer de mama, tumores ginecológicos y tumores del sistema nervioso central.<sup>7,19,20</sup>

Durante los pasados 10 a 15 años, la comprensión e integración de factores pronósticos individuales tales como el Antígeno Prostático Específico (PSA o APE) pretratamiento, la biopsia de la próstata y su correlación con el score o escala de Gleason y la estadificación de la *American Joint Commission on Cancer* (AJCC), en esquemas o sistemas de Grupos de Riesgos (GR), han permitido agruparlos en tres grupos (bajo, intermedio y alto), existiendo varias clasificaciones (D'Amico, Mt. Sinaí, Memorial Sloan - Kettering).<sup>21-23</sup> Con estos sistemas de agrupamiento ha permitido realizar recomendaciones para el tratamiento dependiendo del grupo de riesgo. Otros factores pronósticos que han ido tomando relevancia es la probabilidad de afectación ganglionar pélvica (IGP), invasión de vesículas seminales (IVS) y la extensión extracapsular (EEC), que a través de las formulas de Roach nos da un valor predictivo de riesgo de afectación a estas estructuras siendo mayor o menor de 15%.<sup>24-26</sup>

En nuestra serie integramos estas probabilidades de afectación (IGP, IVS, EEC) a los grupos de riesgo (GR) ya establecidos y definimos cuatro grupos: Riesgo Bajo (RB), Riesgo Intermedio Bajo (RIB), Riesgo Intermedio Alto (RIA) y Riesgo Alto (RA). De un total de 55 pacientes, 4/55 (7.3%) son RB, 13/55 (23.7%) son RIB, 8/55 (14.5%) son RIA y 30/55 (54.5%) son RA.

La radioterapia externa (RTE) representa una opción de tratamiento curativo para los pacientes con

**Tabla 5.**

Dosis PTV = IMRT.

Grupo	PTV	DOSIS
RB	PTV1 = P + VSp + 10 mm PTV2 = P + VSp + 5 mm	PTV1 = 4500 cGy/ 25 Fx PTV2 = 3060 cGy/17 Fx <b>TOTAL = 7560 cGy/42 Fx</b>
RIB	PTV1 = P + VS + 5 mm + 10 mm PTV2 = P + 5 mm + 10 mm*	PTV1 = 5760 cGy/32 Fx PTV2 = 2160 cGy/12 Fx <b>TOTAL = 7920 cGy/44 Fx</b>
RIA	PELVIS = GLP + 5 mm PTV1 = P + VS + 5 mm + 10 mm PTV2 = P + 5 mm + 10 mm*	GLP = 4500 cGy/25 Fx PTV1 = 1260 cGy/ 7 Fx PTV2 = 2160 cGy/12 Fx <b>TOTAL = 7920 cGy/44 Fx</b>
RA	PELVIS = GLP + 5 mm PTV1 = P + VS + 5 mm + 10 mm PTV2 = P + 5 mm + 10 mm* * 5 mm	GLP = 4500 cGy/25 Fx PTV1 = 1260 cGy/ 7 Fx PTV2 = 2160 cGy/12 Fx <b>TOTAL = 7920 cGy/44 Fx</b>

diagnóstico de cáncer de próstata. (27,28, 29). En los informes número 50 y 62 de la *International Commission of Radiation Units and Measurements* (ICRU), han realizado unas series de recomendaciones para definir el volumen blanco tumoral (GTV, CTV, PTV) y los volúmenes de los distintos órganos de riesgo (OAR) para ser abarcados con la RTE.<sup>12,13</sup> Estas definiciones son aceptadas como el estándar mínimo en la comunidad de radioterapeutas para las definiciones de los distintos volúmenes de tratamiento en los pacientes con cáncer.

Más recientemente el Grupo Genitourinario de la EORTC<sup>27</sup> ha establecido una guía para los distintos volúmenes de tratamiento con RTE en los pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata. Los volúmenes objetivos (GTV, CTV, PTV) se definen en la TC de planificación de tratamiento y que han sido también analizados en sus distintos crecimientos por otros autores.<sup>30-32</sup> El GTV para el adenocarcinoma de próstata es definido en si como la propia próstata, sólo en caso de corroborarse un T3b el GTV sería la próstata más las vesículas seminales enteras (VS). El CTV es determinado de acuerdo al GR (RB, RIB, RIA, RA) de cada paciente, pero en línea general debe de incluir como mínimo la próstata (GTV) y la parte proximal de las vesículas seminales, entendiéndose como parte proximal de estas el primer centímetro, tanto en el plano radial como superior.

Varias instituciones, entre ellas *Fox Chase Cancer Center*,<sup>33,34</sup> *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*,<sup>22,35</sup> *M.D. Anderson Cancer Center*,<sup>36</sup> han definido el CTV con base a los distintos GR, si es RB será la próstata incluyendo o

**Tabla 6.**

Dosis volumen blanco.

Volumen	Dosis máxima promedio (Gy)	Dosis mínima promedio (Gy)
PTV 2	86.30	<b>75.21</b>
CTV 1	84.41	<b>59.93</b>
CTV 2	84.35	<b>79.81</b>
CTV 3	49.96	<b>43.56</b>

no la parte proximal de las vesículas proximales, en caso de RI debe de ser incluida la próstata más las vesículas seminales y en caso de RA el CTV debe de incluir la próstata más VS y el tejido periprostático. Un margen de 5 mm alrededor de estas estructuras es realizado para así obtener los respectivos CTV 1 o CTV2 (próstata).<sup>22,33-36</sup> Los contornos del CTV1 o CTV2 se expanden con un margen que varía entre cinco a 10 mm en todos los sentidos excepto en el posterior (recto) que es sólo de 5 mm.

La dosis total administrada y dependiendo de los distintos grupos de riesgos (GR) se prescribieron al PTV1 y PTV2, recibiendo el RB una dosis de 7560 cGy/42 fracciones a la próstata como órgano confinado, el RIB dosis de 7920 cGy/44 fracciones igualmente a la próstata, y a los pacientes con RIA y RA una dosis de 7920 cGy/44 fracciones como dosis total a la próstata. La prescripción de la dosis en nuestros planes de tratamiento en IMRT se estableció que 95% del PTV debe de recibir 100% de la dosis administrada. Respecto a este punto, Yaparpalvi R y colaboradores en 2008 realizaron un análisis sobre la metodología de la prescripción de la dosis de acuerdo a varias instituciones basados en diferentes protocolos y hay diferencias entre las guías de la RTOG, el punto de referencias del ICRU y de la dosis promedio en el PTV.<sup>37</sup>

De los datos recolectados de pacientes tratados con RTE con técnicas convencionales y con dosis hasta 70 Gy, documentan que la sobrevida libre de recaída bioquímica (SVLRBC) de siete a 10 años es de 65% en tumores T1 y T2<sup>38</sup> y de 25% en T3.<sup>39</sup> Con porcentajes de recurrencias locales entre 23% a 65% en pacientes con tumores T1-T3.<sup>40,41</sup> Múltiples estudios, aleatorizados y no, han mostrado mejoría en el control local con el empleo de alta dosis administrada a la próstata.<sup>22, 33,42, 43</sup>

Se ha establecido que dosis mayores de 74 Gy resultan en un mejor control bioquímico y control local que las dosis convencionales menores de 70 Gy. Más recientemente, otros reportes sugieren que dosis mayores

**Tabla 7.**

Dosis de Tolerancia Para Órganos Críticos en Pelvis RTOG 0126.

Órgano	< 15%	< 25%	< 35%	< 50%
Recto	75 Gy	70 Gy	65 Gy	60 Gy
Vejiga	80 Gy	75 Gy	70 Gy	65 Gy
Bulbo de pene	-----	-----	-----	52.5 Gy
Cabeza femoral	50 Gy	-----	36 Gy	-----

de 80 Gy pueden ser necesarias para el control tumoral óptimo.<sup>44-46</sup>

En el 2000 Zelefsky y colaboradores,<sup>47</sup> publicaron un estudio en que compara a 61 pacientes que recibieron una dosis de 81 Gy con RT-3D con 171 pacientes que reciben la misma dosis pero con IMRT. Los planes de la IMRT resultó tener una mejor cobertura en el CTV de la prescripción de la dosis al compararse con los de RT-3D ( $p < 0.01$ ). Además la IMRT reduce el volumen de la pared rectal y vesical que recibe dosis de 75 Gy ( $p < 0.01$ ). Clínicamente lo anterior se traduce en una reducción de la toxicidad aguda GU y GI al administrar la IMRT ( $p = 0.05$ ). Lo más importante es que el porcentaje de toxicidad tardía de sangrado rectal grado 2 o 3 fue reducido de 10% con la RT-3D a 2% con la IMRT.

En 2002, Zelefsky y colaboradores,<sup>46,48</sup> realizaron otra publicación con la administración de 81 Gy con IMRT y a los tres años de seguimiento la presencia de complicaciones tardía GI y GU grado dos o mayor eran de 4% y 15% respectivamente además que ofrecía el mismo control bioquímico que las series de no IMRT. Esta serie fue recientemente actualizada<sup>49</sup> con una media de seguimiento de siete años y reportan toxicidad GI y GU grado dos o mayor de 2% y 15% respectivamente, observándose también un excelente control bioquímico.

De Meerler y colaboradores,<sup>50</sup> informaron también su toxicidad y el control bioquímico de 113 pacientes tratados con IMRT con dosis de 74 a 76 Gy. Con una mediana de seguimiento de 36 meses, la morbilidad asociada al tratamiento es baja con porcentajes de 17% y de 19% para complicaciones tardías grado dos o mayor a nivel GI y GU respectivamente. El control bioquímico para los pacientes de RB, RI, RA fue de 100%, 94% y 74%, respectivamente.

Una reciente publicación de la Clínica Mayo<sup>51</sup> que comparan el control bioquímico y de toxicidad en 272 pacientes tratados con RT-3D (68.4 Gy) y de 145

pacientes con IMRT (75.6 Gy). El escalonamiento de la dosis representa un incremento de 14% en la mejoría del control bioquímico ( $p < 0.0001$ ). El esquema con IMRT fue bien tolerado y no hay diferencia significativa entre los dos grupos a pesar del incremento de 7 Gy en la dosis en el brazo de IMRT.

En un estudio de la Universidad de Chicago<sup>52</sup> comparó los resultados de toxicidad entre 106 pacientes con IMRT a dosis de 76 Gy y 355 pacientes tratados con RT-3D a 70 Gy. La IMRT genera una mejor conformación de la dosis y reduce el V30-V70 tanto de la vejiga como del recto y que clínicamente resulta en una disminución de las toxicidades. La incidencia de la toxicidad rectal tardía grado uno fue reducida del 25% a 8% y la de grado dos o mayor, de 11% a 6% ( $p < 0.001$ ).

Kupelian y colaboradores,<sup>53</sup> recientemente también informaron sus resultados de IMRT con esquema hipofraccionado (70 Gy con 2.5 Gy por fracción), entrando en este estudio 770 pacientes. Con una mediana de seguimiento de 45 meses, la toxicidad tardía grado dos o mayor GI fue menor del 5% y la toxicidad GU grado dos o mayor fue menor de 6%. El control bioquímico a cinco años de acuerdo a los GR fue de 95%, 85% y 68% para el RB, RI y RA, respectivamente.

La toxicidad aguda también ha sido analizada en las series de IMRT. En el MSKCC encuentran toxicidad GU grado dos y tres en 22% y 1%, respectivamente, en 81 pacientes tratados con IMRT, siendo la toxicidad GI aguda grado dos de 4%, no evidenciándose de grado tres. Estos resultados de toxicidad aguda son también semejantes a los reportados por otros autores.<sup>54,55</sup>

Recientemente, el MSKCC ha publicado sus resultados del protocolo de escalamiento de dosis con IMRT hasta 86.4 Gy.<sup>56</sup> Se analizaron 478 pacientes encontrándose toxicidad aguda GU grado tres en menos de 1% y no toxicidad aguda GI grado tres o cuatro. Respecto a la toxicidad tardía GU grado tres fue de 3% y ninguno con grado cuatro. La toxicidad tardía GI grado dos fue de 3%, grado tres menor de 1% y ninguno grado cuatro. El control bioquímico a cinco años, y dependiendo del RB, RI, RA, fue de 98%, 79% y 72%, respectivamente.

En nuestra serie, las dosis promedio administrada en el CTV1 (próstata más vesículas seminales) fue con una mínima de 59.93 Gy y una máxima de 84.81 Gy, en el CTV2 (próstata) la mínima fue de 79.81 Gy y la máxima de 84.35 Gy, en el CTV3 (ganglios pélvicos) la dosis fueron de 43.56 Gy en la mínima y de 49.96 Gy en la máxima y en el PTV2 (próstata más margen) las dosis fueron de 75.21 Gy y 86.30 Gy para la mínima y máxima respectivamente, siendo estas dosis muy cercanas a lo administrado por otros centros internacionales.

Respecto a la toxicidad GI y GU fueron evaluadas de acuerdo con las recomendaciones de la guía de la RTOG 9406, correspondiendo la toxicidad GI grado 0 o no toxicidad en 69.1%, grado I en 21.8%, grado II en 9.1%, no presentándose toxicidad grado III o IV. La toxicidad GU fue G III en 1.8%, grado II en 12.7%, grado I en 25.5% y no toxicidad o grado 0 en 60%. Estos resultados de nuestra serie son muy cercanos a los que se reportan en otras instituciones con la administración de IMRT.

El control bioquímico de nuestro grupo con un promedio de 26 meses de seguimiento y rango de seis a 38 meses es de 96.36% del todo el grupo, siendo de 100% en los RB, RIB, RIA y de 93.3% en el RA.

## ▷ CONCLUSIONES

La radioterapia externa a altas dosis sin complicaciones sólo es posible con técnica conformal tridimensional o con técnica de intensidad modulada. Las ventajas de la IMRT: el volumen tratamiento a altas dosis se adapta exactamente al volumen de planeación en Las tres dimensiones, existe por lo tanto una mejor protección de los tejidos sanos vecinos, pudiéndose aumentar las dosis administradas al tumor prostático sin incrementar las complicaciones, lo que permite aumentar el porcentaje de curaciones. Al compararse los distintos planes de IMRT con la radioterapia convencional a la pelvis, han demostrado que el volumen del intestino delgado, recto, vejiga que recibe dosis altas pueden ser reducidos entre 20% a 50%.

Con la IMRT y escalada de dosis el control bioquímico aumenta en todos los grupos de riesgo, pero especialmente en los de riesgo alto. La adecuada inmovilización del paciente, la identificación exacta de la etapa clínica de la enfermedad, el conocimiento para la selección y delineación de la potencial enfermedad subclínica que requiere radiación adyuvante para definir los distintos volúmenes de tratamientos GTV, CTV, PTV son fundamentales. También es sumamente importante la definición y delineación de los distintos órganos de riesgos (OAR), los cuales son cruciales para evaluar los distintos histogramas dosis volumen y su potencial impacto en la toxicidad aguda y tardía.

Los datos de nuestra serie de pacientes tratados con IMRT nos permite tener un conocimiento de este procedimiento como seguro, reproducible y tener las distintas herramientas para un excelente control de calidad, para poder así lograr los resultados tanto en el control local, bioquímico así como en la toxicidades como son informadas en la literatura médica.

## REFERENCIAS

- Zhou EH, Ellis RJ, Cherullo E, et al. Radiotherapy and survival in prostate cancer patients: A population-based study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:15-23.
- RHNM: Reporte Histopatológico Nacional México, 2005.
- Ezzell GA, Galvin JM, Low D, et al. Guidance document on delivery, treatment planning and clinical implementation of IMRT: report of the IMRT subcommittee of the AAPM radiation therapy committee. *Med Phys* 2003; 30:2089-2115.
- Mackie TR. Radiation therapy treatment optimization. *Semin Radiat Oncol* 1999;9:1-118.
- Luján PJ, Villaseñor LF. Radioterapia con intensidad modulada (IMRT): Fundamentos físicos y clínicos. *Gaceta Mex de Oncología* 2008;7:118-132.
- Galvin JM, Ezzell G, Eisbrauch A, et al. **Implementing IMRT in clinical practice: A joint document of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology and the American Association of Physicist in Medicine.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:1616-1634.
- Leibel SA, Fuks Z, Zelefsky MJ, et al. Intensity – Modulated radiotherapy. *Cancer Journal* 2002;8:164-176.
- Hartford AC, Palisca MG, Eichler TJ, et al. American Society for Therapeutic radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) practice guidelines for intensity modulated radiation therapy (IMRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:9-14.
- 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; 31:1341-1346.
- American Joint Committee on Cancer (AJCC). Chicago, Illinois. *Cancer Staging Manual*. New York. 6<sup>th</sup> Edition. Springer- Verlag. 2002.
- D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280:969-974.
- International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. Report 50, Bethesda, MD: ICRU, 1993.
- International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. Report 62 (Supplement to ICRU report 50) Bethesda, MD: ICRU; 1999.
- RTOG protocol prostate cancer, RTOG 0521: A phase III protocol of androgen suppression (AS) and 3D CRT/IMRT vs. 3D CRT/IMRT followed by chemotherapy with docetaxel and prednisone for localized high risk prostate cancer. (<http://www.rtog.org>)
- RTOG protocol prostate cancer, RTOG P-0126 (<http://www.rtog.org>).
- RTOG protocol prostate cancer, RTOG 9406 (<http://www.rtog.org>).
- Roach M, Lu J, Pilepich MV, et al. Predicting log-term survival, and the need for hormonal therapy: A meta-analysis of RTOG prostate cancer trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:617-627.
- Lawton CA, Winter K, Murray K, et al. 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* 2001;49: 937-946.
- Chao KSC, Apisarnthanarax S, Ozyigit G. Editors. *Practical essentials of intensity modulated radiation therapy*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; pp.1-362.
- Guerrero MT, Nutting CM. Clinical use of intensity modulated radiotherapy: part II. Review article. *Br J Radiol* 2004;77:177-182.
- Lee I, Sandler H. Hormone therapy and radiotherapy for intermediate risk prostate cancer. *Semin Radiat Oncol* 2008;18:7-14.
- Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, et al. Dose escalation with three dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:491-500.
- D'Amico AV, Desjardin A, Chung A, et al. Assessment of outcome prediction models for localized prostate cancer in patients managed with external beam radiation therapy. *Semin Urol Oncol* 1998;16:153-159.
- Roach M. Equations for predicting the pathologic stage of men with localized prostate cancer specific antigen (PSA) and Gleason score. *J Urol* 1993;150:1923.
- Roach M, Pickett B, Phillips TL, et al. The role of the urethrogram during simulation for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:299.
- Roach M. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 1993;150:1923.
- Boehmer D, Maingon P, Poortmans P, et al. **Guidelines for primary radiotherapy of patients with prostate cancer.** *Radiother Oncol* 2006;79:259-269.
- Nilsson S, Noriën BJ, Widmark A. A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. *Acta Oncol* 2004;43:316-381.
- Morris DE, Emami B, Mauch PM, 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: 3-19.
- Rudat V, Schraube P, Oetzel D, et al. **Combined error of patient positioning variability and prostate motion uncertainty in 3D conformal radiotherapy of localized prostate cancer.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:1027-1034.
- Tinger A, Michalski JM, Cheng A, et al. A critical evaluation of the planning target volume for 3D conformal radiotherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:213-221.
- Zelefsky MJ, Crean D, Mageras GS, et al. Quantification and predictors of prostate position variability in 50 patients evaluated with multiple CT scans during conformal radiotherapy. *Radiother Oncol* 1999;50:225-234.
- Hanks GE, Hanlon AL, Pinover WH, et al. Dose selection for prostate cancer patients based on dose response studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:823-832.
- Ray ME, Kuban DA. Cancer of the genitourinary tract. Part A: Prostate cancer. En: Khan FM, ed. *Treatment planning radiation oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Williams, 2<sup>nd</sup> ed, 2007.
- Leibel SA, Fuks Z, Zelefsky MJ, et al. Prostate cancer: three dimensional conformal and intensity modulated radiation therapy. En: Rosenberg DH, ed, *PPO updates: principles practice of oncology*, vol 14. New York: Lippincott Williams & Wilkins 2000.
- Polack A, Zagars GF, Von Eschenbach AC. **External beam radiotherapy dose response of prostate cancer.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:513-517.
- Yaparpalvi R, Hong L, Mah D, et al. ICRU reference dose in an era of intensity modulated radiation therapy clinical trials: Correlation with planning target volume mean dose and suitability for intensity modulated radiation therapy dose prescription. *Radiother Oncol* 2008; doi:10.1016/j.radon.2008.07.025
- Shipley WU, Thames HD, Sandler HM, et al. Radiation therapy for clinically localized prostate cancer: a multi-institutional pooled analysis. *JAMA* 1999;28:1598-1604.
- Zagars GK, Pollack A, Smith LG, et al. Conventional external beam radiation therapy alone or with androgen ablation for clinical stage III (T3,Nx/NO,MO) adenocarcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:809-819.
- Crook JM, Bahadur YA, Bociek RG, et al. Radiotherapy for localized prostate carcinoma: the correlation of pretreatment prostate specific antigen and nadir prostate specific antigen with outcome as assessed by systematic biopsy and serum prostate specific antigen. *Cancer* 1997;79:328-336.
- Laverdiere J, Gomez JL, Cusan L, et al. Beneficial effect of combination hormonal therapy administered prior and following external beam radiation therapy in localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:247-252.
- Pollack A, Zagars GK, Smith LG, et al: Preliminary results of a randomized radiotherapy dose escalation study comparing 70 Gy to 78 Gy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:3904-3911.
- Lyons JA, Kupelian PA, Mohan DS, et al. Importance of high radiation doses (72 Gy or greater) in the treatment of stage T1-T3 adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 2000;55:85-90.
- Leibel SA, Ling C, Kutcher GJ, et al. The biological basis for conformal three dimensional radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:805-811.
- Verhey LJ: Comparison of three dimensional conformal radiation therapy and intensity modulated radiation therapy. *Semin Radiat Oncol* 1999;9:78-98.
- Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, et al. High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *J Urol* 2001;166: 876-881.
- Zelefsky MJ, Fuks Z, Happersett L, et al. Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000;55:241-249.
- Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, 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;53:1111-1116.
- Zelefsky MJ, Chang h, Hunt M, et al. Long term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2006;176:1415-1419.

50. De Meerleer GO, Fonteyne VH, Vakaet L, et al. Intensity modulated radiation therapy for prostate cancer. Late morbidity and results on biochemical control. *Radiother Oncol* 2007;82:160-166.
51. Vora SA, Wong WW, Schild SE, et al. 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;68:1053-1058.
52. Jani AB, Su A, Correa D, et al. Comparison of late gastrointestinal and genitourinary toxicity of prostate cancer patients undergoing intensity modulated versus conventional radiotherapy using localized fields. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2006;10:82-86.
53. Kupelian PA, Willoughby TR, Reddy CA, et al. 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;68:1424-1430.
54. De Meerleer GO, Vakaet LA, De Gerssem, et al. Radiotherapy of prostate cancer with or without intensity modulated beams: A planning comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:639-648.
55. The BS, Mai WY, Uhl BM, 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;49:705-712.
56. Cahlon O, Zelefsky MJ, Shippey A, et al. Intensity modulated radiation therapy to a dose of 86.4 Gy for localized prostate cancer: Toxicity data and preliminary biochemical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(Suppl 1):S33.