

Tratamiento del cáncer de próstata con radioterapia por modulación de intensidad, primera experiencia en Chile

PELAYO BESA DC.¹, ROBERTO ROSSO A.¹, MARISA BUSTOS C.¹, YERKO BORGHERO¹, CRISTIAN TRUCCO B.², MACARENA MAC-NAMARA H.³

Intensity modulated radiotherapy treatment for prostate cancer, first experience in Chile

Background: Intensity modulated radiotherapy (IMRT) is an important step forward in cancer treatment. **Aim:** To report the first experience in Chile with IMRT for prostate cancer and compare the results obtained with different doses. **Patients and Methods:** From January 1997 through June 2008, 156 patients with a mean age of 70 years, were treated with radiotherapy and 121 with IMRT. Patients were staged according to American Commission on Cancer Staging. Their biochemical relapse risk was classified according to the MD Anderson classification. Patients were routinely checked during and after therapy to evaluate side effects and relapse. **Results:** Median follow up was 46 months (4-120). Overall five years survival was 85%. Biochemical relapse free five years survival for low, intermediate and high risk patients was 100, 82 and 70%, respectively. Biochemical relapse free survival for patients receiving radiotherapy doses over 76 Gy was 83%, compared to 30% for those receiving lower doses ($p < 0.05$). Urinary and gastrointestinal acute toxicity was low in 80% and 90% of patients respectively. Late toxicity developed in less than 3% of patients. **Conclusions:** IMRT for prostate cancer is readily available and safe in Chile. Biochemical disease free survival improved with higher doses with low toxicity rates. (Rev Med Chile 2011; 139: 1451-1457).

Key words: Prostatic neoplasms; Radiotherapy; Survival.

¹Departamento de Radiología, Servicio de Radioterapia.
²Departamento de Urología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile.
³Interna Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Recibido el 29 de septiembre de 2010, aceptado el 30 de agosto de 2011.

Correspondencia a:
Dr. Pelayo Besa
Servicio de Radioterapia
Pontificia Universidad Católica de Chile.
Diagonal Paraguay 319 1° piso. Santiago.
Fono: 56-2-3546832
Fax: 56-2-3546906
E-mail: pbesa@med.puc.cl

El cáncer de próstata es la segunda causa de muerte por cáncer en hombres en Chile¹. Su tratamiento representa una carga importante para el sistema de salud. Los tratamientos disponibles para el cáncer de próstata localizado, sin metástasis, son la prostatectomía radical y la radioterapia. No está bien definida la indicación de cada modalidad de tratamiento. Grandes series no aleatorias demuestran que los resultados del tratamiento con prostatectomía o radioterapia son similares²⁻⁴. No contamos con resultados de tratamiento para la radioterapia moderna en Chile.

La radioterapia ha presentado avances importantes en las últimas décadas. La introducción de la tomografía axial computada (TAC) a la planificación de radioterapia, en los años 80, permitió

el desarrollo de la radioterapia conformacional tri-dimensional que utiliza imágenes de TAC para la definición de los volúmenes de tratamiento y el cálculo de la distribución de la dosis. A fines de la década 1990-99 se introdujo la radioterapia por modulación de intensidad (IMRT). Esta nueva técnica incorpora la modificación del haz de radiación mediante la interposición de filtros produciendo un haz modulado. Como resultado de la modulación del haz, se logra una distribución más precisa de la dosis. En cáncer de próstata, la incorporación de IMRT permite aumentar la dosis de irradiación al tumor, incrementar la curación y disminuir la toxicidad en los tejidos vecinos sanos^{5,6}.

La IMRT fue incorporada en el año 2001 por

el servicio de radioterapia del Centro de Cáncer de la Pontificia Universidad Católica de Chile (PUC). Los aspectos físicos de la implementación y control de calidad de IMRT fueron motivo de una publicación previa⁷. En Chile no se ha publicado experiencias que evalúen la incorporación del tratamiento de radioterapia con IMRT para el cáncer de próstata.

Objetivo

Comunicar nuestros resultados del tratamiento, sobrevida global, sobrevida libre de enfermedad y toxicidad de radioterapia con IMRT para el cáncer de próstata. Describir las características generales y la extensión del cáncer de próstata en los pacientes referidos a radioterapia. Comparar los resultados con diferentes dosis de radiación.

Pacientes y Métodos

Pacientes

Se efectuó un estudio de cohorte en el que se incluyeron 156 pacientes con adenocarcinoma de próstata localizado, tratados en el Centro de Cáncer de la PUC desde enero de 1997 a junio de 2008. Se excluyeron los pacientes con enfermedad diseminada, otras histologías o con antecedentes de otro cáncer previo. Se determinó el grado histológico según la escala de Gleason. Los tumores de la próstata fueron etapificados clínicamente de acuerdo a los criterios de la *American Commission on Cancer Staging*, TNM⁸. Se descartó con TAC la presencia de metástasis en el abdomen y la pelvis en 147 pacientes (95%) y con cintigrama la de metástasis óseas en 130 pacientes (84%). Se clasificaron los pacientes con los factores de riesgo del MD Anderson, que los agrupa por riesgo de sobrevida libre de falla bioquímica, Tabla 1². El valor del antígeno prostático específico (APE) empleado para clasificar el riesgo fue el valor máximo alcanzado antes del inicio del tratamiento. Se registraron todas las co-morbilidades médicas de cada paciente.

Tratamiento

Las técnicas de radioterapia empleadas se dividen en dos períodos. En el primer período estudiado (1997-2001) fueron tratados 35 pacientes con técnicas 2D y 3D-CRT y en el segundo, desde 2001 hasta 2008, 121 pacientes con IMRT.

La dosis de tratamiento para 2D fue de 70 Gy y gradualmente se fue escalando hasta alcanzar 78 Gy. La dosis recibida fue de 76 Gy o más en 143 pacientes.

Con el fin de garantizar la precisión y la reproducibilidad del tratamiento, cada paciente fue inmovilizado mediante la fabricación de un molde corporal a través de un sistema de vacío. Luego de esto, se obtuvieron imágenes de TAC que fueron utilizadas para definir los volúmenes de tratamiento. Las imágenes del TAC fueron adquiridas con la vejiga llena y el recto vacío.

Al planificar el tratamiento con IMRT, se definió un volumen inicial que incluyó la próstata y las vesículas seminales (*Clinical Target Volume* o CTV) más un margen de seguridad (*Planning Target Volume* o PTV), que consideró los movimientos de la próstata y los errores en el posicionamiento. Se efectuaron series de TAC con vejiga llena y vejiga vacía para evaluar su efecto sobre el movimiento de la próstata, quedando en ambas condiciones la próstata dentro del PTV. El volumen inicial (próstata más vesículas seminales) recibió 46 Gy. Posteriormente, se redujo sólo a la próstata continuando la irradiación hasta alcanzar 76 Gy para los casos favorables (bajo riesgo) y 78 Gy para los pacientes de riesgo intermedio y alto. La dosis de cada fracción diaria fue de 2 Gy. Se utilizó un acelerador lineal de partículas, con un haz de rayos X de 6 MV. La planificación incluyó 5-7 campos. La dosis fue prescrita para que \geq al 97% del volumen del PTV reciba 2 Gy diarios de acuerdo a la recomendación de la Comisión Internacional de Unidades de Radiación, ICRU⁹. De los órganos a riesgo, recto y vejiga, 60% de su volumen debe recibir \leq 40 Gy. La planificación de los tratamientos fue estandarizada.

Otras intervenciones

A los pacientes con riesgo de falla bioquímica intermedio y alto de acuerdo a los factores de MD Anderson se les indicó bloqueo androgénico con análogos de LHRH¹⁰⁻¹². Con el fin de disminuir el volumen de irradiación también recibieron bloqueo hormonal aquellos pacientes con volúmenes prostáticos $>$ 50 cc medidos por ecografía. El bloqueo se inició 3-6 meses previo a la radioterapia y se continuó post tratamiento por un tiempo variable, dependiendo del riesgo de falla bioquímica. En total recibieron bloqueo hormonal 64 pacientes (41%).

Tabla 1. Criterios para clasificación de riesgo y resultados de sobrevida libre de falla bioquímica según de D'Amico, MD Anderson group

Riesgo	Características	Sobrevida libre de falla bioquímica a 5 años
Bajo	T1-T2a; GS \leq 6; APE < 10 ng/ml	85 - 90%
Intermedio	T2b; GS = 7; APE 10-20 ng/ml	70%
Alto	\geq T2c; GS \geq 8; APE > 20 ng/ml	40%

GS: Gleason Score. APE: Antígeno prostático específico. T: etapificación TNM del tumor de acuerdo American Commission on Cancer Staging.

Seguimiento

Los pacientes fueron sometidos a controles clínicos cada 3 a 4 meses durante los primeros 3 años; luego, cada 6 meses hasta los 5 años y posteriormente una vez al año. En cada control se evaluó el nivel de APE, la aparición de enfermedad local o metastásica y los efectos adversos tardíos, de acuerdo a los criterios de toxicidad de RTOG¹³. Durante el tratamiento y el seguimiento se evaluó la presencia de sintomatología urinaria, gastrointestinal y capacidad sexual.

Puntos de evaluación (outcome)

Se evaluó la sobrevida global y sobrevida libre de falla bioquímica para cada grupo de riesgo y según la dosis de radioterapia recibida.

Se definió como falla bioquímica el ascenso del APE \geq 2 ng/ml sobre el nadir o límite inferior alcanzado por el APE, luego de completado el tratamiento con radioterapia (Phoenix Consensus Definition)¹⁴.

Toxicidad: Los efectos adversos agudos, (durante el tratamiento y hasta 3 meses después) y los crónicos (luego de 3 meses de terminada la radioterapia), fueron evaluados en forma prospectiva mediante un formulario estándar de acuerdo a los criterios de toxicidad de la escala CTC v. 2.0 desarrollada por ASTRO¹³.

Para el análisis estadístico se usó el programa SPSS® 15.0.1 para Windows, curvas de Kaplan Meier y Log-rank test, para su comparación. El modelo proporcional de Cox se usó para el análisis multivariado¹⁵.

Resultados

Características de los pacientes

Las características de los 156 pacientes se presentan en la Tabla 2. Más de dos tercios de los pa-

cientes tuvieron además del cáncer de próstata otras enfermedades. Las co-morbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial en 66 pacientes (59%), cardiopatías 35 pacientes (32%), dislipidemias 32 pacientes (29%), diabetes mellitus 27 pacientes (24%) y enfermedad pulmonar obstructiva 14 pacientes (13%). La mayoría de los diagnósticos fueron efectuados por sospecha de cáncer con biopsia transrectal. En más de la mitad de los casos el grado de diferenciación tumoral de acuerdo al score de Gleason fue igual o superior a 7. El valor del APE previo al inicio del tratamiento fue inferior a 10 ng/ml en aproximadamente la mitad de los casos. Según la clasificación de riesgo de recidiva bioquímica del MD Anderson se clasificó en riesgo intermedio y alto a más de dos tercios de los pacientes.

Sobrevida global

La mediana de seguimiento fue de 46 meses (4-120). La sobrevida global a 5 años fue 85% y la sobrevida global media fue de 112 meses (IC 95% 103-120 m) (Figura 1). Durante el período de estudio fallecieron 17 pacientes (11%). La causa de muerte fue cáncer de próstata en 5 pacientes; 4 de ellos corresponden a pacientes de alto riesgo y 1 caso a riesgo intermedio.

A 5 años, la sobrevida media de los pacientes de riesgo bajo fue 100%; los de riesgo intermedio, 83% y en pacientes con riesgo alto, 78%. Dichos valores no alcanzaron diferencias estadísticamente significativas (Figura 2).

Falla bioquímica

A 5 años, la sobrevida libre de falla bioquímica según grupo de riesgo fue, para riesgo bajo, 100%; para riesgo intermedio, 81,6% y para alto riesgo 70,5%. Estos valores alcanzaron significancia estadística para la comparación de pares 1-3 $p < 0,004$. y 2-3 $p < 0,02$ (Figura 3).

Tabla 2. Características de los 156 pacientes

Características	n pacientes (%)
Edad promedio	70 años (47 - 85)
Peso promedio	82 kg (50-120 kg)
Presencia de comorbilidades médicas *	
Sin comorbilidades	44 (28%)
≥ 1 Comorbilidad	111 (71%)
≥ 3 Comorbilidades (Incluidos en ≥ 1)	41 (28%)
Desconoce	1 (1%)
Etapa clínica	
T1	64 (41%)
T2	54 (35%)
T3	33 (21%)
T4	1 (1%)
Tx	4 (2%)
Tipo de biopsia	
Biopsia trans-rectal	143 (92%)
Resección trans-uretral	6 (4%)
Sin consignar	7 (4%)
Gleason Score	
< 7	62 (40%)
=7	66 (42%)
>7	25 (16%)
Desconocido	3 (2%)
Valor de antígeno prostático específico (APE)	
< 10 ng/ml	84 (54%)
10 a 20 ng/ml	40 (26%)
>20 ng/ml	25 (16%)
Sin datos	7 (4%)
Estratificación por factores de riesgo	
MDA	
Bajo riesgo	25 (16%)
Riesgo intermedio	55 (35%)
Riesgo alto	56 (36%)
Sin dato	20 (13%)

La sobrevida libre de falla bioquímica a 5 años para los pacientes que recibieron dosis ≥ 76 Gy fue 83%. Para pacientes con dosis < 76 Gy, fue de 30%. Esta diferencia alcanzó significancia estadística $p < 0,05$ (Figura 4).

Toxicidad del tratamiento

La frecuencia de aparición de toxicidad se presenta en las Tablas 3 y 4 y se dividió en aguda y tardía. Se definió como toxicidad aguda la que

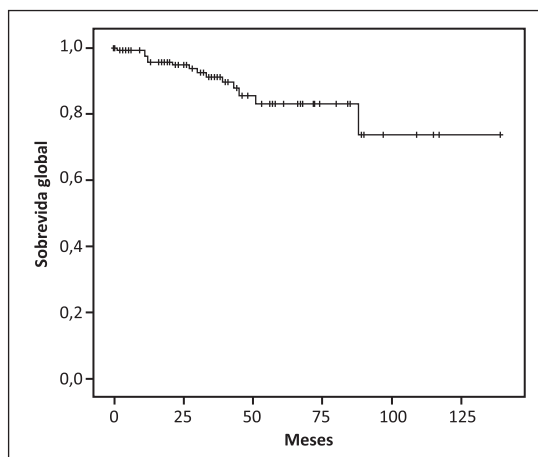


Figura 1. Estimación de sobrevida global de todos los pacientes por Kaplan Meier, con mediana de seguimiento de 46 meses.

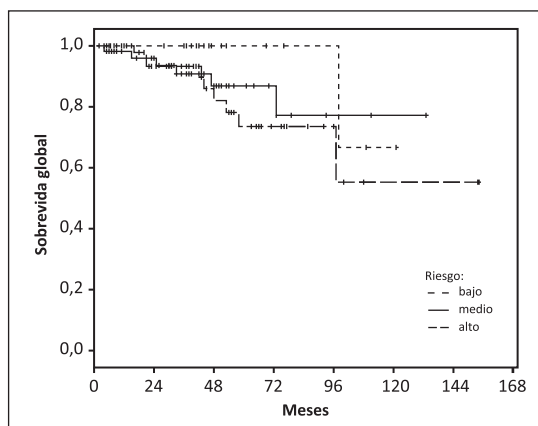


Figura 2. Estimación de sobrevida global por Kaplan Meier según grupo de riesgo de cáncer de próstata (ver tabla 1).

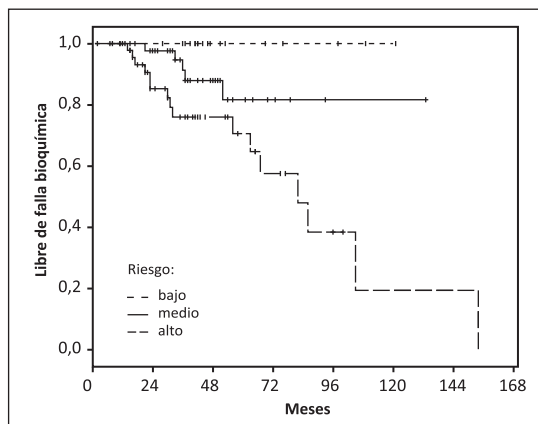


Figura 3. Estimación de sobrevida libre de falla bioquímica según grupo de riesgo (ver tabla 1) por Kaplan Meier.

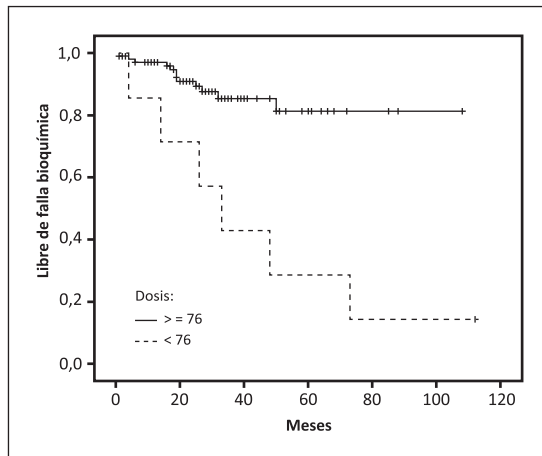


Figura 4. Sobrevida libre de falla bioquímica para dosis < 76 Gy o \geq 76 Gy.

Tabla 3. Toxicidad aguda por radioterapia (durante el tratamiento y hasta 3 meses después del término)

No presentaron toxicidad urinaria aguda	8%
Toxicidad urinaria aguda grado 1-2	73%
Toxicidad urinaria aguda grado 3-4	19%
No presentan toxicidad gastrointestinal aguda	22%
Toxicidad gastrointestinal aguda grado 1-2	72%
Toxicidad gastrointestinal aguda grado 3-4	6%
Disfunción eréctil	10%

Tabla 4. Toxicidad tardía (> 3 meses post radioterapia)

No presentan toxicidad urinaria tardía	36%
Toxicidad urinaria tardía grado 1-2	61%
Toxicidad urinaria tardía grado III	3%
Toxicidad urinaria tardía grado IV (Requiere cirugía correctiva)	0
No presentan toxicidad gastrointestinal tardía	62%
Toxicidad gastrointestinal tardía grado 1-2	36%
Toxicidad gastrointestinal tardía grado 3	2%
Toxicidad gastrointestinal tardía grado IV (Requiere cirugía correctiva)	0
Disfunción eréctil	18%

aparece durante el tratamiento y se puede extender hasta tres meses del término de este. La toxicidad urinaria aguda fue leve en 80% de los pacientes y la toxicidad severa, grado 3-4, se caracterizó principalmente por aumento de la frecuencia urinaria y urgencia. La toxicidad gastrointestinal aguda fue leve en más de 90% de los casos. Se observó proctorragia leve en 12% de los casos. La toxicidad digestiva aguda severa se caracterizó por aumento de las evacuaciones diarias, (\geq 7 veces diarias) e incontinencia en 1 caso. La disfunción eréctil en la fase aguda fue infrecuente excepto para los pacientes con bloqueo hormonal.

Se definió como toxicidad tardía la que aparece después de tres meses del término del tratamiento. La toxicidad urinaria tardía severa fue muy infrecuente y se caracterizó por aumento de frecuencia urinaria y urgencia (1%), incontinencia urinaria (1%) y hematuria (1%). La toxicidad gastrointestinal severa fue también muy infrecuente y fue proctitis (1%) y sangrado digestivo bajo (1%). A largo plazo la disfunción eréctil ocurrió en cerca de un quinto de los pacientes.

Discusión

Este trabajo presenta por primera vez en nuestro país una experiencia de tratamiento del cáncer de próstata con IMRT. Los resultados en supervivencia global, 85% a 5 años, y supervivencia libre de enfermedad, 83% a cinco años, obtenidos en nuestra serie son similares a los reportados por series extranjeras^{3,5,16}. La serie de escalamiento de dosis del MD Anderson comunica para los pacientes tratados con 78 Gy una supervivencia libre de falla bioquímica a 5 años de 85% y 78% a 8 años¹⁶. También son comparables los resultados en supervivencia libre de enfermedad por grupo de riesgo de recidiva bioquímica en ambos estudios.

IMRT, tiene por objeto aumentar la dosis a la próstata, lo que resultaría en un mejor control local, disminuyendo la irradiación de los tejidos sanos circundantes. La evidencia a favor de aumentar la dosis proviene tanto de estudios no aleatorios^{3,17,18} y aleatorios^{5,6,16,19}. La confirmación definitiva proviene del estudio de Zietman en el año 2005, que comparó la supervivencia libre de recidiva bioquímica a 5 años para distintas dosis de radioterapia (70,2 vs 79,2 Gy), mostrando mejores resultados con la dosis mayor¹⁹. Nuestros pacientes

tratados con menos de < 76 Gy comparados con los de ≥ 76 Gy tienen una menor sobrevida libre de falla bioquímica a 5 años 30% vs 83% (Figura 4).

La ausencia de falla bioquímica en nuestros pacientes de bajo riesgo y una sobrevida libre de enfermedad a 5 años de 83% y 58% para los de riesgo intermedio y alto, está en concordancia con la literatura internacional que reporta valores alrededor de 80% y 50% respectivamente¹⁶. La importancia de la clasificación en grupos de riesgo se ve reflejada en la reciente incorporación de éstas por el sistema de etapificación de la *American Joint Commission on Cancer Staging* en su última edición²⁰. Nuestros resultados similares podrían estar relacionados a una adecuada selección de pacientes, que incluyó análisis centralizado de biopsia y una rigurosa etapificación: más de 85% se sometió a imágenes de etapificación para descartar enfermedad a distancia. Otro factor que influyó en los resultados fue el hecho que más de 90% de los pacientes recibió dosis de radioterapia sobre los 76 Gy. Asimismo, destaca la estandarización de la técnica de tratamiento entre todos los oncólogos radioterapeutas del centro.

Aun frente a los buenos resultados obtenidos en control bioquímico de la enfermedad, la sobrevida global se ve afectada principalmente por otras enfermedades que son la causa de muerte en 70% de los pacientes. Los pacientes tratados tienen una edad media avanzada⁷⁰, y múltiples comorbilidades. El estudio de cohorte reportado por Nanda, que incluye 1.978 pacientes, encuentra que en hombres mayores la comorbilidad cardiovascular es un predictor negativo de mortalidad específica por cáncer de próstata²¹. En pacientes de edad avanzada que tienen comorbilidades severas, la competencia de riesgos puede reducir la mortalidad específica por cáncer de próstata.

La selección de enfermos que fueron derivados a radioterapia reúne aquellos que presentaban un riesgo quirúrgico elevado. Los pacientes tenían un elevado peso promedio (82 kg), eran portadores de comorbilidades (72%) y presentaban un cáncer de próstata avanzado con factores de riesgo intermedio y alto (82%). La edad media de los enfermos derivados a radioterapia fue de 70 años, que corresponde con el promedio de edad de presentación del cáncer de próstata. La literatura internacional, con series no randomizadas, muestra resultados comparables en cuanto a sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad

entre cirugía y radioterapia incluyendo todo tipo de pacientes^{2,22}. Los resultados de este estudio sugieren que en nuestro medio la selección de pacientes podría incluir no sólo los pacientes de riesgo quirúrgico.

Al evaluar la toxicidad de la terapia, se observa que la administración del tratamiento se completó sin interrupciones en todos los pacientes. Los pacientes presentaron molestias agudas urinarias y digestivas \geq Grado 3 en 19% y 6% de los casos respectivamente, siendo la más frecuente el aumento de la frecuencia urinaria. Zelefsky reporta toxicidad urinaria aguda ≥ 2 en 16% y gastrointestinal 3% para tratamiento con IMRT y dosis similares²³. Otros autores encontraron toxicidad aguda urinaria grado 3 en 8% de los casos¹⁹. A largo plazo, la presencia de toxicidad grado 3 (urinaria o rectal) no superó el 3%, sin existir toxicidad grado 4. Zelefsky reporta la incidencia de toxicidad tardía grado 3 gastrointestinal y urinaria en 1% y 3% respectivamente^{22,23}. Estos resultados son similares a los reportados por otros autores^{5,23} y nos permiten considerar IMRT para cáncer de próstata localizado como un tratamiento seguro.

En conclusión la radioterapia con IMRT en nuestro medio es una alternativa disponible, con efectividad y seguridad comparables con la literatura publicada a nivel internacional.

Referencias

1. Ministerio de Salud. Guía Clínica de Cáncer de Próstata en Personas de 15 Años y Más. 2006; Serie de Guías Clínicas MINSAL N° 34, 1° Edición.
2. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280 (11): 969-74.
3. Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM, et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy or ≈ 72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58 (1): 25-33.
4. Potters L, Klein EA, Kattan MW, Reddy CA, Ciezki JP, Reuther AM, et al. Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation. *Radiotherapy and Oncology* 2004 4; 71 (1): 29-33.
5. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, van Putten

- WL, Slot A, Dielwart MF, et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006; 24 (13): 1990-6.
6. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Antolak JA, Lee JJ, Huang E, et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53 (5): 1097-105.
 7. Venencia CD, Besa P. Commissioning and quality assurance for intensity modulated radiotherapy with dynamic multileaf collimator: experience of the Pontificia Universidad Católica de Chile. *J Appl Clin Med Phys* 2004 Summer; 5 (3): 37-54.
 8. Green F, Page D, Fleming I, Fritz A, Balch C, Haller D, et al. Prostate. *AJCC Cancer Staging Manual*. Sixth Edición ed.: Springer; 2002. p. 309.
 9. ICRU: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50). ICRU Report 62, Noviembre 1999. 1999 Noviembre; 62.
 10. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma-long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61 (5): 1285-90.
 11. Bolla M, González D, Warde P, Dubois JB. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 1997; 337 (5): 295.
 12. Pilepich MV, Winter K, John MJ, Mesic JB, Sause W, Rubin P, et al. 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* 2001; 50 (5): 1243-52.
 13. Trotti A, Byhardt R, Stetz J, Gwede C, Corn B, Fu K, et al. Common toxicity criteria: version 2.0. an improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47 (1): 13-47.
 14. Roach M, 3rd, Hanks G, Thames H, Jr, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65 (4): 965-74.
 15. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association* 1958; 53 (282): 457-81.
 16. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, et al. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70 (1): 67-74.
 17. Khoo VS. Radiotherapeutic Techniques for Prostate Cancer, Dose Escalation and Brachytherapy. *Clin Oncol* 2005; 17 (7): 560-71.
 18. Hanks GE, Hanlon AL, Epstein B, Horwitz EM. Dose response in prostate cancer with 8-12 years' follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54 (2): 427-35.
 19. 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.
 20. Edge S, Byrd D, Compton C, Fritz A, Greene F, Trotti A. *AJCC Cancer Staging Manual*. Philadelphia: Springer; 2010.
 21. Nanda A, Chen MH, Moran BJ, Braccioforte MH, Dorsoretz D, Salenius S, et al. Predictors of prostate cancer-specific mortality in elderly men with intermediate-risk prostate cancer treated with brachytherapy with or without external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77 (1): 147-52.
 22. 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. *Radiotherapy and Oncology* 2000 6/1; 55 (3): 241-9.
 23. 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.