



Factores predictivos de sangrado rectal crónico en pacientes tratados con radioterapia radical en cáncer de próstata

Doi: <http://dx.doi.org/10.35954/SM2017.36.1.3>

Dra. Laura Vera Righi^a
Lic. Gustavo Paolini^b

(a) Oncólogo Médico Instituto Nacional de Cáncer. Oncólogo Radioterapeuta. Jefe Informática Médica Instituto Nacional de Cáncer
(b) ex Responsable Física Médica Instituto Nacional de Cáncer

RESUMEN

Objetivo: determinar los factores clínicos y dosimétricos que permitan predecir la aparición de sangrado rectal, luego de la radioterapia externa como tratamiento radical del cáncer de próstata, en pacientes tratados en el Instituto Nacional de Cáncer de Montevideo, Uruguay.

Materiales y Métodos: desde julio de 2008 a julio de 2011 fueron reclutados 132 pacientes. Se registró el sangrado rectal a un mes, tres, seis, doce y dieciocho meses de seguimiento del paciente con las clasificaciones Radiation Therapy Oncology Group / European Organization for Research and Treatment of Cancer y Subjective, Objective, Management and Analytic/ The Late Effects on Normal Tissues, se utilizó un cuestionario construido y validado por el grupo cooperativo italiano: Programa de Investigaciones Aerotransportadas y Sensores Remotos. Los resultados fueron correlacionados con parámetros clínicos (antígeno prostático específico, Score de Gleason, T clínico, clase de riesgo, hipertensión y diabetes) y dosimétricos (Volumen de tratamiento, Volumen de recto, Dosis Total, Dosis Máxima al recto, Dosis media al recto) para valorar su influencia en la aparición de sangrado rectal.

Resultados: La incidencia de sangrado rectal a 18 meses es del 17,1%. El modelo de x2 mostró correlación entre el antígeno prostático específico al diagnóstico y el score de Radiation Therapy Oncology Group a 3 meses de seguimiento, con un poder de discriminación de un 72% según el modelo de regresión logística.

Conclusiones: Identificar los factores predictivos determinantes implica una mejora en la calidad de vida de estos pacientes, los cuales suelen tener largas sobrevividas. El sangrado rectal es un efecto crónico que puede traducir un daño radiobiológico en el tejido rectal, por un defecto en la reparación del daño de doble cadena del ácido desoxirribonucleico.

PALABRAS CLAVE: Neoplasias de la Próstata; Radioterapia; Radiación Ionizante.

ABSTRACT

Objective: To determine clinical and dosimetric factors which allow predicting the appearance of rectal bleeding, after external radiotherapy as a radical treatment for prostate cancer in patients attending the National Cancer Institute in Montevideo, Uruguay.

Materials and Methods: One hundred and thirty two patients were enrolled between July 2008 and July 2011. Rectal bleeding was registered after one, three, six, twelve and eighteen months of the patient's follow-up with the classification of the Radiation Therapy Oncology Group / European Organization for Research and Treatment of Cancer y Subjective, Objective, Management and Analytic/ The Late Effects on Normal Tissues. It was applied a questionnaire prepared and validated by the Italian cooperative group: Program of Airborne Investigations and Remote Sensors. Results were matched with clinical parameters (specific prostate antigen, Gleason Score, clinical T, type of risk, hypertension and diabetes) and dosimetric parameters (Treatment and rectal volumes, Total Doses, Maximum dose of rectum, medium dose of rectum) in order to assess their influence on the appearance of rectal bleeding.

Results: The incidence of rectal bleeding after 18 months is 17,1%. The x2 model showed a correlation between the prostate antigen specific for the diagnosis and the Radiation Therapy Oncology Group score, after a follow-up of 3 months, with a discrimination power of 72%, according to the logistic regression model.

Conclusions: The identification of determinant predictive factors implies an improvement in the quality of life for these patients, who usually have long survival rates. Rectal bleeding is a chronic effect which might translate a radiobiological damage of the rectal tissue, due to a defect on the damage repair of the deoxyribonucleic acid double chain.

KEY WORDS: Prostatic Neoplasms; Radiotherapy; Radiation, Ionizing.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es en hombres la enfermedad maligna más frecuente y la segunda causa de mortalidad en Uruguay (1), siendo también el cáncer más frecuente en hombres en todo el mundo. La radioterapia radical es un tratamiento de primera línea (2,3) al igual que la prostatectomía (4) en la enfermedad localizada. La enfermedad se clasifica según la agresividad de la misma en grupos de riesgo, como el establecido por D'Amico (4). El control de esta enfermedad depende de la dosis terapéutica en el volumen blanco (GTV) (5), la cual no debe estar por debajo de los 70 Gy en el caso de los tumores de bajo riesgo y debe ser aún mayor en los tumores de riesgo intermedio y alto; teniendo una ganancia en el control local de un 10% y 20% respectivamente (6,7). Una de las principales limitaciones para lograr estas dosis terapéuticas es la dosis que alcanza a los órganos circundantes llamados "órganos a riesgo"; fundamentalmente recto y vejiga. El avance tecnológico en las técnicas de radiación ha permitido desarrollar la radioterapia tridimensional conformal (3D-CRT) y de intensidad modulada (IMRT) (8,9), conjuntamente con la técnica con seguimiento adaptativo por imágenes (IGRT) (10,11). Para lograr el control de la enfermedad en el caso de los tumores de próstata de riesgo intermedio y alto, el estudio Radiation Therapy Oncology Group (RTOG 9413) mostró un beneficio del 15% al incluir la pelvis en el volumen de tratamiento (12). Sin embargo esta evidencia se encuentra en discusión dado que este beneficio no se mantuvo a 7 años de seguimiento (13) en el estudio RTOG 9413 y tampoco el grupo europeo a 5 años de seguimiento French Genitourinary Study Group (GETUG-01) (14). Es frecuente que la radioterapia se realice conjuntamente a la hormonoterapia (15), a dosis de 45 Gy a la pelvis, lo cual ha demostrado un aumento de los efectos gastrointestinales agudos (16). La toxicidad que afecta a los pacientes en los órganos a riesgo se correlaciona con el histograma dosis volumen (17,18,19).

Los pacientes afectados por cáncer de próstata grado intermedio y alto se benefician de hormonoterapia

neoadyuvante, la cual no ha demostrado tener incidencia en la morbilidad del tratamiento radiante (20). La severidad de la toxicidad en los tejidos normales a riesgo no solo depende de la dosis total absorbida por éstos sino también del fraccionamiento con que es administrada (21). Este efecto es frecuentemente cuantificado por el parámetro α/β , basado en el modelo lineal cuadrático (22,23,24). El valor de α/β estudiado para los tejidos normales como consecuencia de la radioterapia en próstata es de 5.4 Gy (25). El efecto Gastrointestinal (GI) se evalúa según el score RTOG (26). El efecto GI tardío grado 2 o mayor, reportado por Pollack es de 11% a 70 Gy y 26% a 78 Gy (27), mientras que para van Tol-Geerdink, fue de 10% y 28% (28) respectivamente.

Desde los primeros estudios se han identificado diferentes mecanismos para clasificar (29,30) y predecir la recaída (31), en los últimos años se utilizan modelos predictivos para predecir efectos secundarios en particular el sangrado rectal (32), incluyendo información omica (33). Los modelos predictivos y la probabilidad de sangrado rectal están vinculados con la incorporación del parámetro α/β en el modelo radiobiológico Lyman–Kutcher–Burman (LKB) de Normal-Tissue Complication Probability (NTCP) (34,35,36). Los factores que causan el daño rectal son daño de la mucosa, disminución de la capacidad rectal, alteración de la sensibilidad y distensibilidad rectal, disfunción del esfínter anal, disturbios del piso de la pelvis por cambios de la presión anal, neuropatía y alteración de la consistencia de la materia (35).

OBJETIVO

El objetivo principal del presente estudio, es determinar los factores clínicos, paraclínicos o dosimétricos que permitan predecir la aparición de sangrado rectal, luego de la radioterapia radical como tratamiento del cáncer de próstata. Como objetivos marginales estudiamos la incidencia de efectos secundarios rectales.

PACIENTES Y METODOLOGÍA

Desde julio de 2008 a julio de 2011 fueron reclutados 132 pacientes tratados con radioterapia radical por cáncer de próstata en el Instituto Nacional de Cáncer (INCA), los mismos han aceptado participar del estudio a través de un consentimiento informado, el 25% de los mismos provenían del Hospital Central de las Fuerzas Armadas. Los criterios de inclusión fueron: ser portador de cáncer de próstata con indicación de tratamiento radiante radical, poder ser entrevistado durante el seguimiento y tener docilidad para entender y responder las preguntas en el seguimiento. En octubre de 2013, 82 pacientes habían cumplido 18 meses de seguimiento. Para coleccionar los datos de cada paciente, se han diseñado formularios a medida para este protocolo de estudio. Todos los interrogatorios al reclutar los pacientes y en el seguimiento de los mismos fueron realizados por un solo investigador. En la consulta de reclutamiento se registraron los datos demográficos y de contacto con el paciente, así como el consentimiento informado. Así mismo se interrogó al paciente sobre comorbilidades como antecedentes de hipertensión, diabetes, consumo de hipotensores, cirugías previas, enfermedades intestinales entre otros datos clínicos y se recogió de la historia clínica los datos referidos a la clasificación de riesgo y la estadificación, tales como el score de Gleason, el tamaño ecográfico, T clínico, el antígeno prostático específico (PSA) del inicio. Se estableció con el paciente un cronograma de contactos para recoger los datos referidos al seguimiento. En una instancia posterior, conjuntamente con el Físico Médico se recogieron los datos físicos y dosimétricos referidos a la planificación del tratamiento radiante. Todos los tratamientos fueron realizados en el INCA. Para cada paciente se planificó un tratamiento de radioterapia radical con técnica conformal tridimensional computarizada (3DCRT). Con una prescripción de dosis total en el rango de 63 a 77.4 Gy al volumen blanco; utilizando un fraccionamiento convencional de 180 cGy/fracción, de lunes a viernes, con una duración de entre 7 y 8 semanas. El tratamiento prevé una primera etapa de entre 45 y 50.4 Gy dirigida a la pelvis con una técnica de box y una segunda etapa de entre 18 a 23,4 Gy al volumen blanco, que comprende próstata y vesículas seminales, en dos casos se

aplicaron dosis radicales al volumen blanco solamente. El volumen blanco y los volúmenes a riesgo, entre los que se encuentra el recto son contorneados en el sistema computarizado de planificación por los oncólogos radioterapeutas tratantes utilizando criterios RTOG standard, más allá de lo cual existe variabilidad en dicho volumen. La dosis media al recto fue calculada como el integral de la dosis en todo el volumen del órgano dividido por el volumen total del órgano, este volumen total depende del volumen contorneado caso a caso. Para cada paciente se realizan radiografías de verificación antes de comenzar el tratamiento, que se repiten durante el tratamiento, lo cual junto con el control clínico y paraclínico del paciente constituye el control evolutivo y el control de calidad del tratamiento. El equipamiento utilizado en el centro de tratamiento es un equipo Variant 2100 de 10 MeV, cumple los controles de calidad y dosimétricos establecidos por la Dirección Nacional de Energía y Tecnología Nuclear y la International Atomic Energy Agency (IAEA).

Se ha realizado un seguimiento de los pacientes incluidos en el estudio, en tiempos preestablecidos: al inicio del tratamiento, al terminar el mismo, al mes, tres, seis, doce, dieciocho, veinticuatro, treinta y treinta y seis meses de terminado el tratamiento. Se registraron los síntomas gastrointestinales siguiendo las clasificaciones Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and Treatment of Cancer (RTOG/EORTC) y Subjective, Objective, Management and Analytic / The Late Effects on Normal Tissues (SOMA/LENT). Se utilizó además un cuestionario construido específicamente y validado por el grupo cooperativo italiano: Programa de Investigaciones Aerotransportadas y Sensores Remotos (PRIAS), valorando la motilidad intestinal con síntomas como el número de deposiciones, diarrea, urgencia, pujos, tenesmos, gleras, dolor y sangrado.

Para el ingreso y procesamiento de estos datos se utilizó una base de datos Microsoft ACCESS, utilizando programación vbscript para los extractores de datos y la construcción de un data warehouse. Los datos del modelo fueron analizados con SPSS Statistics (IBM) versión 2.0.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis de las posibles variables cualitativas se utilizó la prueba de chi cuadrado (χ^2) y el test de Fisher en los casos que fue necesario. La variable dependiente es el sangrado rectal a los 18 meses de seguimiento desde el final del tratamiento de radioterapia. Las variables cualitativas consideradas son: antecedente de diabetes, antecedente de hipertensión, PSA como dato continuo y transformado en variable escalar según clasificación de riesgo, clasificación de Gleason también tomada según clasificación de riesgo, antecedente de patología digestiva, RTOG GI previo al tratamiento, T clínico, la clase de riesgo, el volumen de recto, la dosis total, la dosis máxima al recto (dosis máxima entregada al 10% del volumen de recto contorneado), la dosis media en el recto (integral de la media de la dosis en la curva dosis volumen del volumen de recto contorneado), volumen de tratamiento (CTV). El análisis multivariante se llevó a cabo a través de un modelo logístico.

RESULTADOS

La Tabla 1 muestra el análisis epidemiológico de los datos de los pacientes. La mayor parte de los pacientes tienen entre 65 y 75 años de edad, un 15,9% son diabéticos y un 47,6% hipertensos y además reciben hipotensores. Un 58,5% de los pacientes recibió hormonoterapia neoadyuvante, concomitante y/o adyuvante al tratamiento.

Tabla 1. Distribución de variables descriptivas

VARIABLE	CLASIFICACIÓN	PORCENTAJE
EDAD	< 65	29,3
	65 - 74	47,6
	> 74	23,2
DABETES	SI	15,9
	NO	84,1
HIPOTENSORES	SI	47,6
	NO	52,4
HTA	SI	46,3
	NO	53,7
HORMONOTERAPIA	SI	58,5
	NO	41,5

Los pacientes tienen una distribución equilibrada con respecto al PSA según clasificación de riesgo. Con respecto al Gleason la mayoría tienen score menor a 8. Con respecto a la clasificación T clínica, la mayor parte son T1 (Tabla 2). La dosis total tiene una media de 74 Gy (Fig. 1). La mayor parte de los pacientes, 81,7%, recibieron menos de 50 Gy de dosis media al recto (Fig. 2). El 87,8% de los pacientes no tenían ningún síntoma rectal antes de iniciar el tratamiento (Tabla 3).

Tabla 2. Distribución de variables clínicas

PSA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
≤ 10	31	37,8
10,01 - 20	25	30,5
> 20	26	31,7
TOTAL	82	100,0

GLEASON	FRECUENCIA	PORCENTAJE
< 6	40	48,8
7	27	32,9
> 7	15	18,3
TOTAL	82	100,0

T clínico	FRECUENCIA	PORCENTAJE
T1c	40	48,8
T2a	15	18,3
T2b	4	4,9
T2c	3	3,7
T3a	3	3,7
Tx	17	20,7
TOTAL	82	100,0

CLASE DE RIESGO	FRECUENCIA	%
Baja (cT1–cT2a y Gleason <7 y PSA ≤10 ng/ml)	17	20,7
Intermedia (cT2b ó Gleason = 7 ó (PSA >10 y ≤20 ng/ml))	25	30,5
Alta (cT2c ó PSA >20 ng/ml ó Gleason >7)	40	48,8
TOTAL	82	100,0

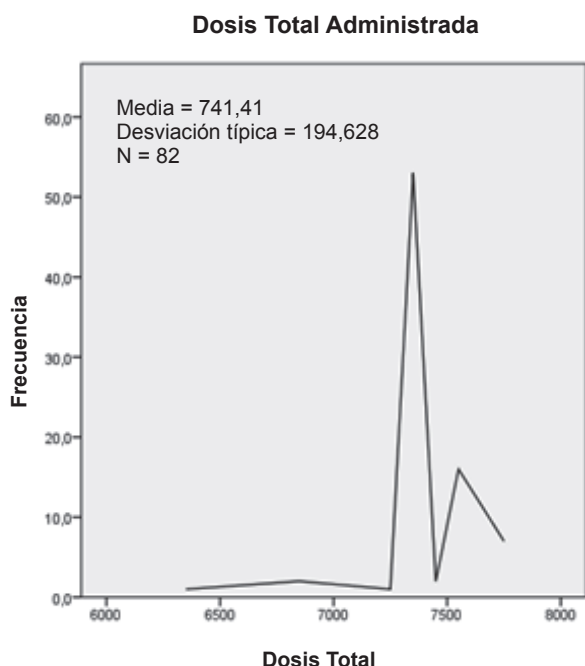


Fig. 1 Distribución de la dosis total administrada al GTV

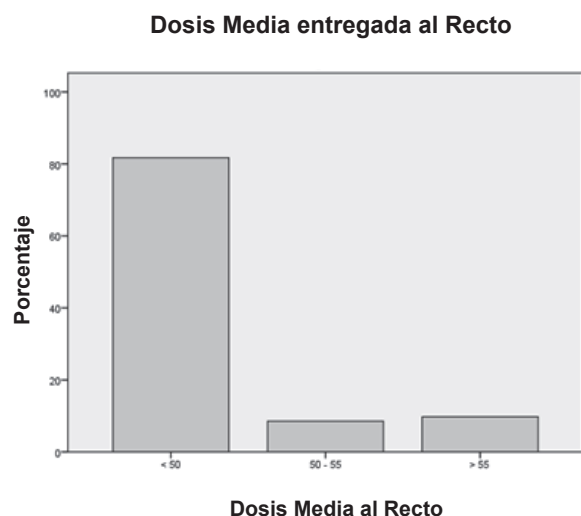


Fig. 2 Dosis Media entregada al Recto

TABLA 3. Incidencia de síntomas rectales antes de empezar el tratamiento radiante.

	FRECUENCIA	%	% VÁLIDO	% ACUMULADO
RTOG 0	72	87,8	87,8	87,8
RTOG >0	10	12,2	12,2	100,0
TOTAL	82	100,0	100,0	

Se realizó el análisis de los datos resultantes de la clasificación de RTOG desde el final de tratamiento hasta los 18 meses de seguimiento (Fig. 3). La incidencia de efectos secundarios rectales agudos en su mayor parte fueron score 1, 35% al final del tratamiento y se extendieron hasta los 3 meses de seguimiento en un 28%.

Los efectos secundarios más severos se dieron en un porcentaje menor un 8% el RTOG 2 y 3% RTOG 3, éstos aumentaron en el periodo subagudo de tres a seis meses de seguimiento en un 10% el score 2 y 4 % score 3. En el periodo crónico a los 18 meses (Tabla 4) la mayor parte de los trastornos rectales que se producen son score RTOG 1 (14,6%), score 2 (3,7%) y score 3 (8,5%) (Fig. 4).

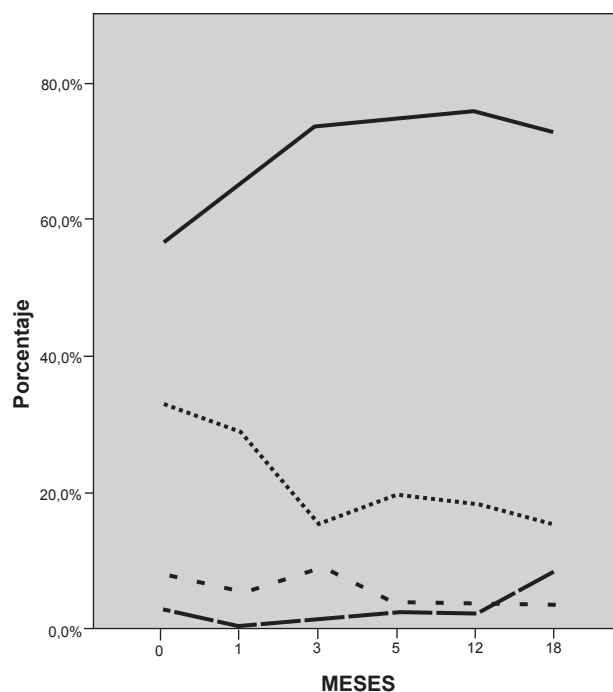
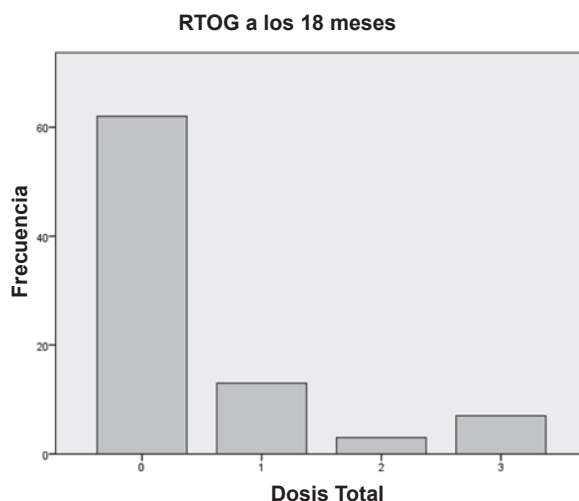


Fig. 3 Score RTOG en los 18 meses de seguimiento.

Tabla 4. Distribución de efecto secundario rectal a 18 meses de seguimiento.

RTOG GI	FRECUENCIA	%
0	60	73,2
1 (aumento de la frecuencia de tránsito que no requiere medicación, sangrado leve)	12	14,6
2 (diarrea que requiere medicación o gleras o dolor, sangrado intermitente)	3	3,7
3 (diarrea con soporte parenteral. Gleras, sangrado o distensión abdominal que requieren tratamiento)	7	8,5
Total	82	100,0

Fig. 4 Efecto Secundario Rectal a 18 meses de seguimiento



A 18 meses de seguimiento (tabla 5) los pacientes han tenido algún episodio de: aumento de la frecuencia de deposiciones en un 43%, diarrea en 8,5%, pujos incluido dolor en 17,1%; incontinencia intestinal en 6,1%, urgencia intestinal en 9,8% y gleras en 9,8%. En lo que respecta al sangrado (Tabla 6), entre los 12 y 18 meses un 17,1% de los pacientes ha tenido algún episodio (Fig.5).

Tabla 5. Distribución de trastornos rectales a 18 meses de seguimiento.

	TRÁNSITO INTESTINAL	DIARREA	PUJOS	URGENCIA	INCONTINENCIA	GLERAS
C/ALTERACIÓN	43,9	8,5	17,1	9,8	6,1	9,8
S/ALTERACIÓN	56,1	91,5	82,9	90,2	93,9	90,2

Tabla 6. Distribución de sangrado a 18 meses de seguimiento.

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
SIN SANGRADO	68	82,9
CON SANGRADO	14	17,1
TOTAL	82	100,0

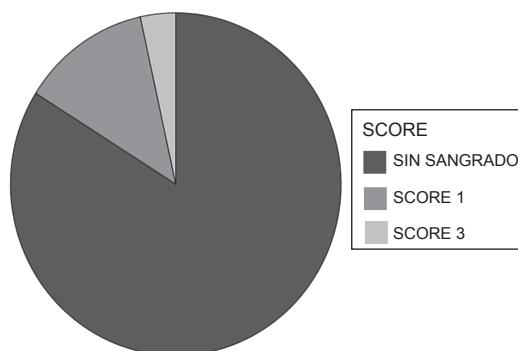


Fig. 5 Incidencia de sangrado a 18 meses de seguimiento.

Para el análisis estadístico se utilizó un nivel de significación de 0,05. En el análisis de χ^2 , algunas variables han demostrado una asociación con respecto al sangrado rectal (Tabla 7); pero solo dos de ellas han mostrado significación estadística. Ambas variables contribuyen de manera independiente (Tabla 8); el PSA al diagnóstico y el score de RTOG a 90 días de seguimiento, con un 84,1% de corrección (Tabla 9). En el modelo logístico desarrollado el PSA fue tomado como variable continua y el RTOG es una variable categórica.

Tabla 7. Prueba de Chi cuadrado, con significación e intervalo de confianza.

VARIABLE	Chi cuadrado de Pearson	P	OR	IC 95%
PSA al diagnóstico	0,10	0,576		
Score RTOG GI a los 90 días	5,392	0,25	3,8	1,17-12,61
Score SOMA GI a 3 meses	4,927	0,26	3,6	1,12-12,09
Score SOMA GI a 6 meses	8,326	0,04	5,3	1,59-17,88
Sangrado 12 meses	13,076	0,00	9,7	2,41-39,36
Dosis Media a Recto	0,251			
CTV	0,974			

Tabla 8. Significación de variables dependientes con respecto al sangrado.

	B	gl	Sig.	Exp(B)	IC 95% para Exp(B)	
					Inferior	Superior
PSA	,018	1	,051	1,018	1,000	1,036
Score RTOG GI 90 días	-1,286	1	,041	,276	,080	,950
Constante	-1,307	1	,010	,271		

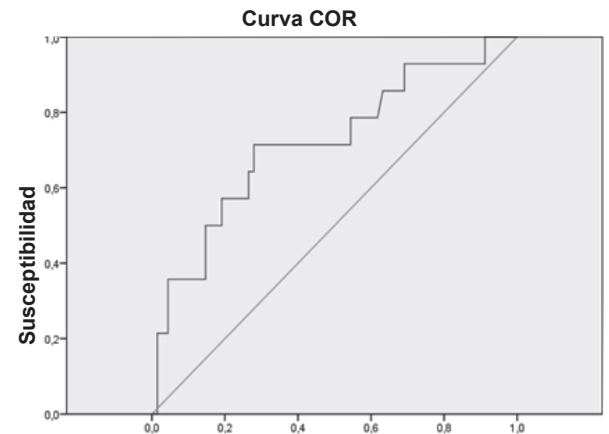
Tabla 9. Valor pronóstico de las variables dependientes en el modelo propuesto.

Observado		Pronosticado		
		Sangrado 18 meses		Porcentaje correcto
		0	1	
Sangrado 18 meses	0 (no sangrado)	67	1	98,5
	1 (sangrado)	12	2	14,3
Porcentaje global				84,1

El modelo queda explicado de la siguiente manera: B1 término independiente, B2 y B3 son los coeficientes de la regresión logística.

$$\text{Logit}(p) = B1 + B2 * \text{PSA} - B3 \text{RTOG}$$

La curva Receiver Operating Characteristic (ROC) del modelo (Fig.6), establece un poder de discriminación del 72%, lo cual es significativo. El test de Bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow, confirma el buen ajuste del modelo, con un χ^2 de 3,857, una significación de ,870 con 8 grados de libertad.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Fig.6 Curva ROC de ajuste del modelo.

DISCUSIÓN

En el análisis de la evolución en el tiempo de las reacciones rectales se observa que luego de un período agudo, se produce un periodo de descenso de síntomas que puede interpretarse como de recuperación de tejidos normales. Luego de lo cual comienza un segundo período de aparición de síntomas como ser el sangrado y la alteración en la frecuencia de deposiciones que podrían corresponder a la traducción clínica del daño radiobiológico crónico, probablemente a consecuencia de la alteración en los mecanismos biológicos de reparación de daño de doble cadena del ácido desoxirribonucleico (ADN) (38).

Con respecto a las variables que mostraron asociación con la aparición del sangrado a 18 meses de seguimiento, el valor de Odds Ratio (OR), determina la fuerza de asociación entre las variables, en el caso del PSA es cercano a 1 lo cual nos hace pensar que en realidad tenga poca incidencia en la formula final. El coeficiente negativo de RTOG y su Odds Ratio nos hace pensar que en los que se produce efecto secundario rectal a 90 días de seguimiento tendrán mayor probabilidad de sangrado, con efectiva fuerza de asociación. Con respecto al modelo si bien tiene un 84% de chances de clasificar bien, clasifica mejor para predecir no sangrado 98,5% que sangrado 14,3%. Dentro de las consideraciones generales del ajuste del modelo si bien el análisis de verosimilitud es bueno 65,9%, la proporción de variabilidad de sangrado según el estadístico R cuadrado de Cox y Snell es 10% y el R cuadrado de Nagelkerke es 17,3%; por lo tanto existen variables de influencia en el sangrado a 18 meses que no dependen de las variables analizadas (Tabla 10). Por último es importante precisar que los modelos predictivos necesitan tener un mínimo de casos censurados por cada covariable predictiva que potencialmente se puede incluir en el modelo.

TABLA 10. Estadísticos del Modelo

PASO	-2 log de la verosimilitud	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
1	65,971 ^a	,104	,173

CONCLUSIONES

Teniendo en cuenta que la proporción de pacientes que sufrió efecto gastrointestinal clasificado por RTOG es comparable con la de otros estudios internacionales, estos han identificado diversos factores predictivos de sangrado. En el presente estudio han mostrado significación estadística la relación entre el sangrado rectal y el PSA al diagnóstico y el score RTOG a los 3 meses de seguimiento, este último consistente con el trabajo de Michaslsky (37), que plantea tratar los efectos agudos para evitar el sangrado crónico. Es probable que los pacientes desarrollen sangrado rectal en forma dependiente del sector anatómico intestinal (ano-recto, recto y canal anal) no ha sido incluida en el modelo, descrito en el estudio australiano (38). En este orden la técnica de radioterapia introduce incertidumbre dado que depende del posicionamiento e inmovilización diario, a pesar de seguir contraindicaciones de seguridad específicas para el órgano. Es estadísticamente altamente probable que el aumento del número de pacientes en seguimiento y un seguimiento más prolongado (39) haría posible incorporar otras variables que han demostrado significación marginal en el análisis univariado. A pesar de esta limitación el estudio muestra claramente el vínculo entre la expresión del efecto en el órgano a riesgo al final de la etapa aguda y sangrado en fase crónica, en concordancia con estudios internacionales.

REFERENCIAS

- (1) Barrios E, Musetti C, Alonso R, Garau M.V. Atlas de mortalidad por cáncer en el Uruguay 2009-2013. Montevideo: CHLCC, 2015. 144 p.
- (2) Hanks GE, Schultheiss TE, Hanlon AL, Hunt M, Lee WR, Epstein BE, et al. Optimization of conformal radiation treatment of prostate cancer: Report of a dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37(3):543-550.
- (3) Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, Bianco FJ Jr, Dotan ZA, Fearn PA, et al. Preoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(10):715-17.
- (4) D'Amico AV, Cote K, Loffredo M, Renshaw AA, Schultz D. Determinants of prostate cancer specific survival after radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(23):4567-73.
- (5) Hanks GE, Martz KL, Diamond JJ. The effect of dose on local control of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15(6):1299-1305.
- (6) Pollack A, Zagars GK. External beam radiotherapy dose response of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39(5):1011-18.
- (7) Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, Kutcher GJ, Fleshner NE, Venkatraman ES, et al. Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41(3):491-500.
- (8) Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, Lee HJ, Lombardi D, Ling CC, et al. High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *J Urol* 2001; 166(6):876-81.
- (9) Zelefsky Mj, Yamada Y, Fuks Z, Zhang Z, Hunt M, Cahlon O, et al. Long-term results of conformal radiotherapy for prostate cancer: impact of dose escalation on biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71(4):1028-33.
- (10) Mutanga TF, de Boer HC, van der Wielen GJ, Wentzler D, Barnhoorn J, Incrocci L, et al. Stereographic Targeting in prostate radiotherapy: speed and precision by daily automatic positioning corrections using kilovoltage/megavoltage image pairs. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71(4):1074-1083.
- (11) Kupelian P, Langen KM, Willoughby TR, Zeidan OA, Meeks SL. Image-guided radiotherapy for localized prostate cancer: treating a moving target. *Semin Radiat Oncol* 2008; 18(1):58-66.
- (12) Roach M 3rd, DeSilvio M, Lawton C, Uhl V, Machtay M, Seider MJ, et al. Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *J Clin Oncol* 2003; 21(10):1904-11.
- (13) Lawton CA, DeSilvio M, Roach M 3rd, Uhl V, Kirsch R, Seider M, et al. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: Updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69:646-655.
- (14) Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, Richaud P, Lesaunier F, Le Prise E, et al. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. *J Clin Oncol* 2007; 25(34):5366-73.
- (15) Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomized study. *Lancet Oncol* 2010; 11(11):1066-1073.
- (16) Deville C, Both S, Hwang W, Tochner, Z, Vapiwala N. Clinical Toxicities and Dosimetric Parameters after whole-pelvis versus Prostate-Only Intensity-Modulated Radiation Therapy For Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78(3):763-72.

- (17) Boersma LJ, van den Brink M, Bruce AM, Shouman T, Gras L, te Velde A, et al. Estimation of the incidence of late bladder and rectum complications after high-dose (70-78 Gy) conformal radiotherapy for prostate cancer, using dose–volume histograms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41(1):83-92.
- (18) Jackson A, Skwarchuk MW, Zelefsky MJ, Cowen DM, Venkatraman ES, Levegrun S, et al. Late rectal bleeding after conformal radiotherapy of prostate cancer (II): Volume effects and dose-volume histograms. *J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49(3):685-98.
- (19) Vargas C, Martinez A, Kestin LL, Yan D, Grills I, Brabbins DS, et al. Dose–volume analysis of predictors for chronic rectal toxicity after treatment of prostate cancer with adaptive image-guided radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62:1297-1308.
- (20) Peeters ST, Lebesque JV, Heemsbergen WD, van Putten WL, Slot A, Dielwart MF, et al. Localized volume effects for late rectal and anal toxicity after radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64:1151-61.
- (21) Denham JW, Steigler A, Lamb DS, Joseph D, Turner S, Matthews J, et al. Short term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol* 2011; 12(5):451-9.
- (22) Thames HD, Hendry JH. Fractionation in radiotherapy. New York : Taylor & Francis; 1987. 297 p.
- (23) Douglas BG, Fowler JF. The effect of multiple small doses of x rays on skin reactions in the mouse and a basic interpretation. *Radiat Res* 1976; 66(2):401-26.
- (24) Thames HD Jr, Withers HR, Peters LJ, Fletcher GH. Changes in early and late radiation responses with altered dose fractionation: Implications for dose-survival relationships. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 1982; 8(2):219-226.
- (25) Brenner DJ. Fractionation and late rectal toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60(4):1013-15.
- (26) Cox J, Stetz J, Pajak T. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31(5):1341-46.
- (27) 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):1097-1105.
- (28) van Tol-Geerdink JJ, Stalmeier PF, Pasker-de Jong PC, Huizenga H, van Lin EN, Schimmel EC, et al. Systematic review of the effect of radiation dose on tumor control and morbidity in the treatment of prostate cancer by 3D-CRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64(2):534-43.
- (29) Partin AW, Yoo J, Carter HB, Pearson JD, Chan DW, Epstein JI, et al. The use of prostate Specific Antigen, clinical stage and Gleason Score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 1993; 150(1):110-14.
- (30) Kattan MW, Zelefsky MJ, Kupelian PA, Scardino PT, Fuks Z, Leibel SA. Pretreatment nomogram for predicting the outcome of three-dimensional conformal radiotherapy in prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18(19):3352-59.
- (31) Fellin G, Fiorino C, Rancati T, Vavassori V, Baccolini M, Bianchi C, et al. Clinical and dosimetric predictors of late rectal toxicity after conformal radiation for localized prostate cancer: results of a large multicenter observational study. *Radiother Oncol* 2009; 93(2):197-202.
- (32) Valdagni R, Rancati T, Ghilotti M, Cozzarini C, Vavassori V, Fellin et al. To bleed or not to bleed. A prediction based on individual gene profiling combined with dose-volume histogram shapes in prostate cancer patients undergoing three-dimensional conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74(5):1431-40.

(33) Lyman JT. Complication probability as assessed from dose-volume histograms.

Radiat Res Suppl 1985; 8:S13-S19.

(34) Kutcher GJ, Burman C. Calculation of complication probability factors for non-uniform normal tissue irradiation: The effective volume method.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989; 16(6):1623-30.

(35) Tucker SL, Thames HD, Michalski JF, Bosch WR, Mohan R, Winter K, et al. Estimation of α/β for late rectal toxicity based on RTOG 94-06.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011; 81(2):600-5.

(36) Van Oorschot B, Hovingh S, Moerland P, Medema JP, Stalpers L, Vrieling H, et al. Reduced Activity of Double-Strand Break Repair Genes in Prostate Cancer Patients With Late Normal Tissue Radiation Toxicity.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014; 88(3):664-70.

(37) Michalski JM, Gay H, Jackson A, Tucker SL, Deasy JO. Radiation dose-volume effects in radiation-induced rectal injury.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 76(3 Suppl):S123-9.

(38) Ebert MA, Foo K, Haworth A, Gulliford SL, Kennedy A, Joseph DJ, Denham JW. Gastrointestinal dose-histogram effects in the context of dose-volume-constrained prostate radiation therapy: analysis of data from the RADAR prostate radiation therapy trial.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015; 91(3):595-603.

(39) Valdagni R, Rancati T. Reducing rectal injury during external beam radiotherapy for prostate cancer.

Nat Rev Urol 2013; 10(6):345-57.