

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Tratamiento del cáncer de próstata con braquiterapia de alta tasa de
dosis exclusiva o en combinación con radioterapia externa.
Experiencia y toxicidad a corto plazo**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Manuel Gonzalo Vázquez Masedo

Directores

**Eduardo Díaz-Rubio García
José Luis Carreras Delgado
Manuel de las Heras González**

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



**“TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA CON
BRAQUITERAPIA DE ALTA TASA DE DOSIS EXCLUSIVA
O EN COMBINACIÓN CON RADIOTERAPIA EXTERNA.
EXPERIENCIA Y TOXICIDAD A CORTO PLAZO”.**

Tesis presentada por

MANUEL GONZALO VÁZQUEZ MASEDO

Para obtener el título de doctor por la Universidad Complutense de
Madrid

Dirigida por:

Prof. Dr. Eduardo Díaz-Rubio García

Prof. Dr. José Luis Carreras Delgado

Prof. Dr. Manuel De Las Heras González

Madrid 2015

AGRADECIMIENTOS

ABREVIATURAS

ABS : Sociedad Americana de Braquiterapia (American Brachytherapy Society)

ACR: American College of Radiology

D90 próstata: Dosis mínima recibida por el 90% del volumen prostático.

Dmax uretra: Dosis máxima que recibe algún punto de la uretra.

D10 uretra: Dosis que recibe el 10% del volumen de la uretra.

D2cc recto: Dosis que reciben 2 cc de recto.

Dmax recto: Dosis máxima en algún punto del recto.

ECG: Electrocardiograma.

FDA: Food and Drug Administration.

HDR: Braquiterapia de alta tasa de dosis.

LHRH: Hormona liberadora de hormona luteinizante

GnRH: hormona liberadora de gonadotropina .

IARC: Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer.

IGRT : Radioterapia guiada por la imagen.

IMRT: Radioterapia con intensidad modulada.

INE: Instituto Nacional de Estadística.

IPSS: International Prostate Symptom Score.

LDR: Braquiterapia de baja tasa de dosis.

NCCN : National Comprehensive Cancer Network.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PANI : Presión arterial automática.

PSA: Antígeno Prostático Específico.

PTV : Volumen blanco planificado.

RTE: Radioterapia Externa.

RTOG: Radiation Therapy Oncology Group.

SBRT: Radioterapia corporal estereotáxica.

SEER: Surveillance Epidemiology and End Results.

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica.

SpO2. Pulsioximetría periférica.

TCP: Probabilidad de control del tumor.

V100: porcentaje del volumen prostático que recibe la dosis de prescripción.

V150: porcentaje del volumen prostático que recibe el 150% de la dosis de prescripción.

V200: porcentaje del volumen prostático que recibe el 200% de la dosis de prescripción.

V125: porcentaje del volumen prostático que recibe el 125% de la dosis de prescripción.

ÍNDICE GENERAL.

RESUMEN DE LA TESIS DOCTORAL	1
SUMMARY OF THE DOCTORAL THESIS	11

I: INTRODUCCIÓN. 21

1. El Cáncer de próstata	23
1.1. Epidemiología del cáncer de próstata: Incidencia, prevalencia y mortalidad	23
1.2. Factores de riesgo y protección del cáncer de próstata	35
1.2.1. Cáncer de próstata hereditario	36
1.2.2. Polimorfismos genéticos	37
1.2.3. Inflamación crónica	38
1.2.4. Andrógenos	38
1.2.5. Vitamina D y Calcio	39
1.2.6. Hábitos sexuales	40
1.2.7. Grasas	40
1.2.8. Licopenos	41
1.2.9. Vitamina E	41
1.2.10. Selenio	42
1.2.11. Otros factores menos conocidos	42
1.3. Histología del cáncer de próstata	43
1.3.1. Lesiones preneoplásicas	47

1.3.2. Evolución de la neoplasia intraepitelial prostática de alto grado ..	48
1.4. Diagnóstico del cáncer de próstata	49
1.4.1. Clínica del cáncer de próstata	49
1.4.2. Tacto rectal	50
1.4.3. Antígeno Prostático Específico (PSA)	51
1.4.4. Ecografía Transrectal	55
1.4.5. Biopsia prostática	56
1.4.6. Estudio de extensión del cáncer de próstata	57
1.5. Estadificación tumoral del cáncer de próstata (TNM)	61
1.6. Tratamiento del cáncer de próstata	66
1.6.1. Tratamiento Expectante: Observación/Vigilancia Activa	67
1.6.2. Tratamiento quirúrgico: prostatectomía radical	69
1.6.3. Tratamiento con radioterapia externa	73
1.6.4. Tratamiento con Radioterapia Estereotáxica Corporal (SBRT)	75
1.6.5. Tratamiento con braquiterapia	77
1.6.5.1. Tratamiento con braquiterapia de baja tasa de dosis (implantes permanentes de semillas).....	77
1.6.6. Tratamiento hormonal.....	82
1.7. Recuerdo anatómico de la próstata	84
1.8. Ecografía transrectal.....	86
1.8.1. Anatomía ecográfica de la próstata	86

II: LA BRAQUITERAPIA DE ALTA TASA DE DÓISIS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA. REVISIÓN. 91

2.1. Conceptos Generales	93
2.2. El valor del α/β del cáncer de próstata y el papel de dosis alta por fracción	94
2.3. Tratamiento combinado de braquiterapia de alta tasa de dosis y radioterapia externa	97
2.4. La de braquiterapia de alta tasa de dosis como monoterapia	104
2.5. La de braquiterapia de alta tasa de dosis como tratamiento de rescate.....	107
2.6. Investigación en curso sobre la braquiterapia de alta tasa en cáncer de próstata.	108

III. HIPOTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS 111

3.1. Hipótesis de trabajo	113
3.2. Objetivos.....	115

IV: MATERIAL Y MÉTODO. 117

4.1. Características del estudio.....	119
4.1.1. Tipo de estudio	119
4.1.2. Periodo analizado	119
4.1.3. Población y muestra del estudio	119
4.1.4. Descripción del procedimiento empleado en los tratamientos con braquiterapia de alta tasa de dosis y de radioterapia externa	120

4.1.5. Técnica del implante y material utilizado	127
4.1.5.1. Procedimiento de anestesia utilizado	
(similar para todos los grupos).....	128
4.1.5.2. Técnica del implante y material utilizado.....	129
4.1.6. Evaluación de los pacientes	136
4.1.7. Variables analizadas	136
4.1.8. Análisis estadístico	142
V: RESULTADOS.	145
5.1. Descripción de la serie de casos.....	147
5.2. Descripción de datos dosimétricos de los implantes	159
5.3. Descripción de datos dosimétricos de los implantes y	
variables clínicas de los pacientes por grupos.....	163
5.3.1. Parámetros dosimétricos en uretra.....	167
5.3.2. Parámetros dosimétricos en recto	168
5.3.3. Descripción de la toxicidad genitourinaria (GU),	
gastrointestinal (GI) y función sexual (disfunción eréctil)	
durante el seguimiento	172
5.4. Factores pronósticos de toxicidad genitourinaria	192
VI: DISCUSIÓN.	195
VII: CONCLUSIONES	203
VIII: ANEXOS	207
IX: BIBLIOGRAFÍA.	223

Índice de tablas.

Tabla 1.- Incidencia de cáncer en España por edad en 2012 y predicción para 2015.	29
Tabla 2.- Las cinco localizaciones de cáncer más frecuentes en España en 2012 (según total de nº de casos, siguiendo orden decreciente).	29
Tabla 3.- Mortalidad de cáncer en España por edad en 2012 y predicción para 2015	30
Tabla 4: Sistema de Gleason modificado para el cáncer de próstata.....	45
Tabla 5. Clasificación TNM del cáncer de próstata, 7ª edición, 2009.	63
Tabla 6. Grupos pronósticos del cáncer de próstata.....	64
Tabla 7. Grupos de riesgo del cáncer de próstata localizado.	65
Tabla 8. Grupos de riesgo del cáncer de próstata según la guía americana National Comprehensive Cancer Network 1.2015 (NCCN 1.2015)	66
Tabla 9: Supervivencia libre de fallo bioquímico por grupos de riesgo en series de braquiterapia de baja tasa de dosis en monoterapia.....	78
Tabla 10: Supervivencia libre de fallo bioquímico por grupos de riesgo en series de braquiterapia de baja tasa de dosis combinada con radioterapia externa.	80

Tabla 11: Revisión de los principales estudios sobre el papel de la braquiterapia de alta tasa de dosis como boost, combinada con radioterapia externa.....	98
Tabla 12: Revisión de los principales estudios sobre el papel de la braquiterapia de alta tasa de dosis en monoterapia.	106
Tabla 13. Objetivos de los parámetros dosimétricos en pacientes tratados con braquiterapia de próstata de alta tasa de dosis en sesión única de 10,5 Gy.....	121
Tabla 14. Objetivos de los parámetros dosimétricos en pacientes tratados con braquiterapia de próstata de alta tasa de dosis exclusiva en 2 sesiones de 13,5 Gy.....	124
Tabla 15. Objetivos de los parámetros dosimétricos en pacientes tratados con braquiterapia de próstata de alta tasa de dosis en sesión única de 15 Gy.....	126
Tabla 16. Tiempo de seguimiento en meses, de los pacientes desde que finalizaron el tratamiento radioterápico.....	148
Tabla 17. Intervalo de tiempo (días) entre el primer y segundo implante, de los 36 pacientes tratados con braquiterapia en monoterapia.....	148
Tabla 18. Características demográficas generales de los 103 pacientes tratados.....	149
Tabla 19. Características generales de los 103 pacientes tratados.....	151
Tabla 20. Características del tumor.....	154

Tabla 21. Grupos de riesgo de los pacientes incluidos en el estudio, según la NCCN 1.2015 y distribución por grupo de tratamiento.....	155
Tabla 22. Descripción de los pacientes según grupos de tratamiento	156
Tabla 23. Dosis de RTE en pelvis de los 103 pacientes reclutados en el estudio.....	157
Tabla 24. Dosis de RTE en vesículas seminales + Próstata.....	157
Tabla 25. Dosis de RTE en Próstata.....	158
Tabla 26. Dosis de RTE que ha recibido la próstata, la próstata + vesículas seminales y la pelvis en cada grupo.....	158
Tabla 27. Datos de la dosimetría del CTV próstata de los implantes prostáticos con alta tasa de dosis de los 103 pacientes reclutados en el estudio.....	159
Tabla 28. Distribución de variables clínicas según grupo de estudio de los 103 pacientes.....	164
Tabla 29. Parámetros dosimétricos del CTV próstata del primer implante, por grupos de tratamiento.....	165
Tabla 30. Parámetros dosimétricos del CTV próstata del segundo implante, de los 36 pacientes tratados con braquiterapia en monoterapia.....	165
Tabla 31. Parámetros dosimétricos de la uretra del primer implante, por grupos de tratamiento.....	167

Tabla 32. Parámetros dosimétricos de la uretra del segundo implante, de los 36 pacientes del grupo 2 tratados con braquiterapia en monoterapia.....	167
Tabla 33. Parámetros dosimétricos del recto del primer implante, por grupos de tratamiento.....	169
Tabla 34. Parámetros dosimétricos del recto del segundo implante, de los 36 pacientes del grupo 2 tratados con braquiterapia en monoterapia.....	169
Tabla 35. Parámetros dosimétricos del CTV próstata, agrupando todos los pacientes que han recibido tratamiento con braquiterapia y radioterapia externa por un lado (Grupos 1 y 3), y en el otro grupo, los pacientes que han recibido braquiterapia de alta tasa de dosis en monoterapia, sin radioterapia externa (Grupo 2).....	170
Tabla 36. Parámetros dosimétricos de la uretra, agrupando todos los pacientes que han recibido tratamiento con braquiterapia y radioterapia externa por un lado (Grupos 1 y 3), y en el otro grupo, los pacientes que han recibido braquiterapia de alta tasa de dosis en monoterapia, sin radioterapia externa (Grupo 2).....	171
Tabla 37. Parámetros dosimétricos del recto, agrupando todos los pacientes que han recibido tratamiento con braquiterapia y radioterapia externa por un lado (Grupos 1 y 3), y en el otro grupo, los pacientes que han recibido braquiterapia de alta tasa de dosis en monoterapia, sin radioterapia externa (Grupo 2).....	171
Tabla 38. Distribución de la toxicidad genitourinaria (GU), rectal y función sexual (disfunción eréctil), de todos los pacientes incluidos en el estudio, divididos por grupo de tratamiento.....	173

Tabla 39. Datos de disfunción eréctil al diagnóstico de todos los pacientes de la cohorte, divididos por grupos de tratamiento.....	183
Tabla 40. Datos de disfunción eréctil a los 3 meses de todos los pacientes de la cohorte, divididos por grupos de tratamiento.....	186
Tabla 41. Datos de disfunción eréctil a los 6 meses de todos los pacientes de la cohorte, divididos por grupos de tratamiento.....	187
Tabla 42. Datos de disfunción eréctil a los 9 meses de todos los pacientes de la cohorte, divididos por grupos de tratamiento.....	188
Tabla 43. Datos de disfunción eréctil a los 12 meses de todos los pacientes de la cohorte, divididos por grupos de tratamiento.....	189
Tabla 44. Datos de disfunción eréctil a los 15 meses de todos los pacientes de la cohorte, divididos por grupos de tratamiento.....	190
Tabla 45. Datos de disfunción eréctil a los 18 meses de todos los pacientes de la cohorte, divididos por grupos de tratamiento.....	191
Tabla 46. Datos de disfunción eréctil a los 24 meses de todos los pacientes de la cohorte, divididos por grupos de tratamiento.....	192
Tabla 47. Puntuación en el cuestionario de calidad de vida (EPIC), 12 meses postratamiento.....	200

Índice de figuras.

Figura 1. Mortalidad en España por cáncer de próstata desde 1980 hasta 2012.....	24
Figura 2: Cáncer de próstata: Porcentaje de nuevos casos por grupo de edad para todas la razas en EEUU.	25
Figura 3. Cáncer de próstata: Porcentaje de muertes por grupos de edad grupos de edad para todas la razas en EEUU.....	25
Figura 4. Cáncer de próstata : Tasas de incidencia por raza y grupo étnico, EE. UU., 1999–2012.....	27
Figura 5. Cáncer de próstata: Tasas de mortalidad por raza y grupo étnico, EE. UU., 1999–2012.	28
Figura 6. Incidencia de cáncer en España en ambos sexos en 2012 y predicción para 2015.....	30
Figura 7. Incidencia del cáncer en hombres a nivel mundial en 2012 y en España a lo largo de los últimos 30 años.	31
Figura 8. Mortalidad del cáncer en hombres a nivel mundial en 2012 y en España a lo largo de los últimos 30 años.	32
Figura 9: Tendencias en la incidencia de cáncer de próstata por país y región, 1988-2008.	34
Figura 10: Esquema del sistema de clasificación de Gleason modificado.	44
Figura 11: Carcinoma de próstata Gleason 3+3=6, compuesto por pequeñas glándulas aisladas.	46
Figura 12: Adenocarcinoma puntuación Gleason 4+4=8, con grandes glándulas cribiformes irregulares.	46
Figura 13 : Cáncer Gleason 5, con glándula cribiforme que contiene comedonecrosis central.	46
Figura 14: Localización territorial de los ganglios linfáticos encontrados en 34 pacientes tras cirugía. Los ganglios linfáticos están divididos en 6 zonas marcadas en el dibujo en proyecciones antero-posterior y mediolateral derecha e izquierda de la pelvis.	58
Figura 15: Anatomía fascial de la próstata en sección axial de próstata media.....	72

Figura 16. Anatomía del aparato reproductor y urinario masculino en la que se muestran la próstata, los testículos, la vejiga y otros órganos	85
Figura 17: (P) próstata, (Rec) recto, (PF) fascia pélvica, (LPF) fascia pélvica izquierda, (LA) elevador del ano.	86
Figura 18: Nódulo hipoecoico correspondiente a infarto prostático.	88
Figura 19. Cáncer de próstata como nódulo hiperecogénico.	89
Figura 20: Administración de la anestesia subaracnoidea previa a la realización del implante.....	128
Figura 21: Planificador Oncentra prostate, Ecógrafo Hitachi, posicionador OncoSelect [®] Stepper, Sistema de carga diferida microSelectron con tubos de transferencia 6F.....	130
Figura 22. Sistema Endo-Cavit Rotationa Mover.....	130
Figura 23. Sistema Endo-Cavit Rotational Mover.....	131
Figura 24. Plantilla prostática de posicionador para HDR, 6F y vectores plásticos de 200 mm.....	131
Figura 25. Paciente en posición de litotomía durante la realización del implante.....	132
Figura 26: Imágenes de la próstata obtenidas por ecografía transrectal. Planos axial y longitudinal de la próstata.....	132
Figura 27: Un corte axial y otro longitudinal de la próstata con los volúmenes que se han delimitado durante el proceso de braquiterapia (PTV de próstata, uretra y recto).....	133
Figura 28. En color morado se aprecia la aguja virtual y dentro, la imagen de la aguja real. La aguja virtual nos indica la dirección que debe seguir la aguja al insertarla en la próstata.....	133

Figura 29. Varias imágenes en las que se muestran diferentes herramientas que nos ayudan a optimizar la dosimetría: visualización de las curvas de isodosis en plano axial y longitudinal, visualización de puntos fríos o calientes o bien la cuantificación en el histograma.....	134
Figura 30. Paciente en posición de tratamiento y los tubos de transferencia conectados a los vectores plásticos utilizados en el implante	135
Figura 31. Evolución de la media de los niveles de PSA (ng/ml) desde el diagnóstico, de los 103 pacientes incluidos en el estudio, tratados con braquiterapia de alta tasa de dosis.....	147
Figura 32. IPSS de los 103 pacientes incluidos en el estudio.....	152
Figura 33. Distribución de los volúmenes de próstata en cm ³ de los 103 pacientes incluidos en el estudio.....	153
Figura 34. Distribución de los valores de la V100 del CTV próstata del primer implante, de todos los pacientes incluidos en el estudio	160
Figura 35. Distribución de los valores de la V100 del CTV próstata del segundo implante, de los pacientes tratados con braquiterapia en monoterapia.....	161
Figura 36. Distribución de la D90 del CTV próstata, del primer implante prostático, de los 103 pacientes incluidos en el estudio.....	162
Figura 37. Distribución de los valores de la D90 del CTV próstata, de los paciente a los que se les realizó un segundo implante prostático....	163
Figura 38. Distribución de los valores de la V100 del CTV próstata, de los 139 implantes de braquiterapia prostática con alta tasa de dosis, realizados en los 103 pacientes reclutados en el estudio.....	166
Figura 39. Frecuencia urinaria: datos de toxicidad máxima en el primer momento que aparecen, en los tres grupos de tratamiento.	174

RESUMEN

RESUMEN DE LA TESIS DOCTORAL.

El cáncer de próstata representa un grave problema de salud en el mundo occidental. En Estados Unidos es el cáncer más común en hombres después del cáncer de piel. Se estima que a uno de cada seis hombres se le diagnosticará la enfermedad en el transcurso de la vida. Se presenta en hombres mayores, cerca de dos tercios de los casos se presentan a partir de los 65 años y es raro antes de los 40 años; la edad promedio al momento del diagnóstico es de 67 años.

En España, en el año 2012, en varones acontecieron 205.920 muertes, de los cuales 6.045 fueron producidas por cáncer de próstata (2,93%), siendo la séptima causa de muerte más frecuente en hombres. Constituye el tercer tipo de cáncer que causa más muertes en el varón español. Entre los 55 y 84 años, se diagnostica la mayor parte de los cánceres de próstata (85,7%), mientras que la mayor parte de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata fallecen con una edad mayor de 75 años (70,6%).

El uso del PSA como herramienta en el despistaje del cáncer de próstata, se incrementó a finales de la década de los ochenta, resultando en un aumento en la tasa de incidencia, la cual llegó a su punto más alto en 1992.

Más del 95% son adenocarcinomas y el 85% de éstos se encuentran en la zona periférica (el resto aparece sobre todo en la zona transicional), siendo multifocales también en un 85% de los casos si se estudia toda la glándula.

El grado histológico de la biopsia o en la pieza quirúrgica del adenocarcinoma prostático, es determinado según las características tisulares. La muestra es clasificada según la escala modificada de Gleason, basada en características microscópicas específicas, que reflejan la agresividad del tumor que varían de 1 a 5, siendo 5 el patrón más agresivo.

Una vez confirmado el diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma prostático mediante biopsias de próstata y realizado el estudio de extensión necesario para cada paciente, se puede clasificar el tipo de cáncer de próstata según su estadificación en el sistema TNM. Existe por último una clasificación que contempla conjuntamente el nivel de PSA, el estadio T del TNM y el grado Gleason, para diferenciar las múltiples situaciones oncológicas del cáncer de próstata localizado, en donde el parámetro más alto es el que determina el riesgo global de recurrencia tras tratamiento curativo. Esta clasificación es quizás una de las más importantes para la toma de decisiones para la práctica diaria, en aras a proponer diferentes actitudes y tratamientos.

Los pacientes diagnosticados con cáncer de próstata localizado tendrán por tanto diferentes opciones de tratamiento, las cuales incluyen la vigilancia activa, la prostatectomía radical, radioterapia externa, braquiterapia de alta o baja tasa de dosis, terapia hormonal o combinaciones de dos o más de los anteriores.

Objetivos.

El objetivo primario, fue determinar la toxicidad aguda y a largo plazo y la efectividad de los tratamientos realizados, utilizando la braquiterapia de alta tasa de dosis, en pacientes diagnosticados de cáncer de próstata.

Como objetivos secundarios: describir el procedimiento que se ha utilizado para realizar los tratamientos, describir las diferentes modalidades de tratamiento empleados (combinación con RTE y monoterapia), así como los fraccionamientos empleados. Además de describir la toxicidad aguda y a largo plazo, se examinarán posibles asociaciones entre diferentes parámetros dosimétricos y toxicidad urinaria y rectal.

Metodología.

Se ha realizado una serie de casos prospectiva, de 103 pacientes diagnosticados de adenocarcinoma de próstata, a los cuales tras el estudio de extensión correspondiente se les clasifica en: muy bajo riesgo, bajo riesgo, riesgo intermedio, riesgo alto o avanzado localmente (riesgo muy alto), según los criterios de grupos de riesgo de la NCCN 1.2015. Desde noviembre de 2011 que se incluyó el primer paciente, se han incluido 103 pacientes a los que se les han realizado 139 implantes de braquiterapia prostática de alta tasa de dosis, en monoterapia o en combinación con radioterapia externa. Hemos pasado por tres fases o por tres esquemas de tratamiento en función de nuestra propia experiencia con la técnica de braquiterapia y de la tecnología que se ha ido incorporando al Servicio de Oncología Radioterápica. Dividimos a los pacientes en tres grupos, en función del tratamiento recibido:

Grupo 1: en este grupo todos los pacientes han recibido tratamiento combinado con braquiterapia de alta tasa de dosis y radioterapia externa 3D. El protocolo consistía en una única sesión de braquiterapia prostática de alta tasa de dosis de 10,5 Gy , seguido 2 semanas más tarde de radioterapia externa según el siguiente esquema de tratamiento: Los pacientes de riesgo bajo o muy bajo recibían 56 Gy sobre próstata a un fraccionamiento de 2 Gy por sesión y 5 sesiones semanales. Los pacientes de riesgo intermedio recibían 56 Gy sobre próstata y vesículas seminales, a un fraccionamiento de 2 Gy por sesión y 5 sesiones semanales. A los pacientes de alto riesgo que se considera indicado, se le administran además 46 Gy a las cadenas ganglionares, a un fraccionamiento de 2 Gy por sesión y 5 sesiones semanales.

Grupo 2: en este grupo se incluyen los pacientes que han recibido tratamiento con braquiterapia prostática de alta tasa de dosis como tratamiento exclusivo, 2 sesiones de 13,5 Gy cada una, con un intervalo entre ellas de 2 semanas. Son pacientes de muy bajo riesgo, bajo riesgo y

excepcionalmente algún paciente de riesgo intermedio con factores de riesgo favorables.

Grupo 3: en este grupo todos los pacientes han recibido tratamiento combinado con braquiterapia y radioterapia externa con 3D o IMRT con RapidArc, pero en todos se ha utilizado IGRT. El protocolo consiste en una única sesión de braquiterapia prostática de alta tasa de dosis de 15 Gy , seguido 2 semanas más tarde de radioterapia externa según el siguiente esquema de tratamiento: Los pacientes de riesgo intermedio recibieron 37,5 Gy en 15 sesiones, sobre próstata y vesículas seminales, a un fraccionamiento de 2,5 Gy por sesión y 5 sesiones semanales. A los pacientes de alto riesgo que se considera indicado, se le administran además 46 Gy a las cadenas ganglionares a un fraccionamiento de 2 Gy por sesión y 5 sesiones semanales.

En cuanto al tratamiento hormonal, los pacientes de bajo riesgo no reciben tratamiento hormonal. De forma excepcional, algún paciente con volumen prostático grande (50-60 cc), ha recibido 3 meses de tratamiento hormonal neoadyuvante para intentar reducir el volumen prostático y evitar interferencias con el arco púbico durante el implante. En el riesgo intermedio se pautan 6 meses de hormonoterapia y en el alto riesgo se mantiene el tratamiento hormonal durante 2-3 años.

Todos los implantes de braquiterapia de alta tasa de dosis, se han realizado con el mismo sistema en tiempo real, sin movilizar al paciente durante la planificación y aplicación del tratamiento.

La toxicidad se evaluó utilizando el CTCAE 4.03, en la primera revisión durante el primer mes después de finalizar el tratamiento radioterápico, a los 3 meses de finalizar, y después cada 3 meses durante los 2 primeros años y posteriormente cada 6 meses.

Resultados.

Todos los pacientes realizaron el tratamiento radioterápico previsto. Durante el seguimiento, 1 paciente del grupo 1 y de bajo riesgo, sufrió un ICTUS izquierdo, y solamente realizó seguimiento hasta los 9 meses de finalizar el tratamiento radioterápico.

Dos pacientes, también del grupo 1 y de bajo riesgo, han fallecido durante el seguimiento, uno a consecuencia de una hemorragia cerebral masiva y otro por un glioma de alto grado. El resto de los pacientes permanecen en seguimiento y sin evidencia de progresión de la enfermedad por la evolución del PSA. La media de seguimiento de todos los pacientes desde que finalizaron el tratamiento radioterápico es de 14,17 meses (DE 9,37) y una mediana de 11,99 meses.

Ningún paciente ha presentado toxicidad GU o GI aguda o a largo plazo grado 3. La máxima toxicidad GI es grado 1, en forma de hemorragia rectal, que la presentaron 5 pacientes del grupo 1 (9,1 %), no se ha registrado toxicidad GI grado 2.

Han presentado durante el seguimiento , toxicidad frecuencia urinaria grado 1, 3 pacientes del grupo 1 (55%) y ninguno del resto de grupos; grado 2 la han presentado 1 paciente del grupo 1 (1,8%). Toxicidad incontinencia urinaria grado 1, la han presentado 9 pacientes del grupo 1 (16,4%), 1 del grupo 2 (2,8%) y 3 del grupo 3 (25%). En ningún paciente se ha registrado toxicidad incontinencia urinaria grado 2.

La toxicidad por retención urinaria de grado 1, apareció en 1 paciente del grupo 1 (1,8%) y grado 2 en 1 paciente del grupo 2.

La obstrucción del tracto urinario de grado 1 la presentó 1 paciente del grupo 1 (1,8%), y grado 2, apareció en 2 pacientes del grupo 1 (3,6%) y 1 paciente del grupo 2 (2,8 %).

Mencionar, que 2 pacientes del grupo 1 y 1 paciente del grupo 2, fueron dados de alta sin sonda vesical, y necesitaron la colocación de la misma en la primera semana después del tratamiento por obstrucción urinaria aguda que se resolvió con tratamiento médico. Los tres pacientes presentaban al diagnóstico un IPSS por encima de 20.

El dolor en tracto urinario de grado 1, apareció en 15 pacientes del grupo 1 (27,3%), 3 del grupo 2 (8,3 %) y 3 del grupo 3 (25%).

No se aprecian diferencias significativas entre los grupos, salvo en disfunción eréctil ($p < 0.041$), fundamentalmente a favor del grupo 2 (tratamiento con braquiterapia de alta tasa de dosis en monoterapia), que tiene un porcentaje menor de disfunción eréctil, también se aprecian diferencias significativas en urgencia urinaria ($p < 0,040$), donde también es el grupo 2 el que presenta un porcentaje menor.

No se aprecian diferencias significativas, aunque sí tendencia a la significación, en incontinencia urinaria ($p = 0,063$), y en dolor en tracto urinario ($p = 0,083$), en los dos casos, también a favor del grupo 2.

Las variables pronósticas independientes de la toxicidad en la cohorte fueron, ser diabético y el V100 en el primer implante. Los pacientes diabéticos tuvieron una tasa de toxicidad genitourinaria dos veces mayor que los pacientes no diabéticos (HR 2,17 IC 95% 1,15-4,10; $p = 0.016$). Cuando se incrementó 1 cc la V100 en el primer implante, hubo un incremento relativo de la tasa de toxicidad GU del 21% (HR 1,21 IC 95% 1,01-1,46; $p = 0.022$).

Conclusiones.

Los tres esquemas de tratamiento utilizados, han demostrado ser bien tolerados, con niveles de toxicidad aguda y a largo plazo satisfactorios, y por debajo de los descritos en la literatura, probablemente por la utilización

de una técnica de braquiterapia en tiempo real que nos permite optimizar mejor la dosimetría antes de tratar, y realizar el tratamiento sin movilizar al paciente. Esta tecnología, no disponían de ella los grupos que han publicado en los últimos años sus resultados.

Los niveles séricos de PSA después del tratamiento sugieren una alta tasa de control de la enfermedad, y este podría ser un indicador temprano de la efectividad del tratamiento.

Palabras clave.

Cáncer de próstata, braquiterapia de alta tasa de dosis, toxicidad.

SUMMARY

HIGH DOSE RATE BRACHYTHERAPY ALONE OR COMBINED WITH EXTERNAL BEAM RADIOTHERAPY FOR PROSTATE CANCER, PRELIMINARY RESULTS AND TOXICITY.

Introduction

Prostate cancer represents a serious health hazard in developed countries. In American males, it is the most prevalent non cutaneous carcinoma. It is estimated that one in every six males will be diagnosed with it in their lifetime. It is an uncommon disease in young men, whereas two thirds of the cases occur in men over 65 years old, being the mean diagnosis age 67.

In Spain, in 2012, 205.920 male died, of whom 6.045 deceased due to prostate cancer (2.93%), being the 7th cause of overall deaths in men and the third most lethal cancer in Spanish men. Eighty six per cent of the patients are diagnosed between 55 and 84 years old, and over two thirds of the patients (70.6%) die older than 75 years old.

The usage of PSA as a screening resource in prostatic cancer increased in the late 80s. As a result, the incidence rate rose significantly, reaching a peak in 1992.

Over 95% of the prostate tumors are adenocarcinomas, and 85% of them arise from cells in the peripheral gland (being the transitional zone a secondary area of tumorigenesis). As shown in surgical series, over 85% of the tumors are multifocal.

The histological grade of the tumor is determined according to cytological characteristics. The sample is classified according to the modified Gleason scale, based on specific microscopic characteristics, based on the

aggressiveness of the tumor, ranging from 1 to 5, being 5 the most aggressive pattern.

Once the patient has a biopsy proven adenocarcinoma of the prostate and the appropriated imaging tests have been undertaken, the tumor is classified according to the TNM staging system. There is a combined classification of the PSA level, the T stage of the TNM and the Gleason score, where patients are classified as low, intermediate or high risk, to distinguish the multiple oncological scenarios in localized prostate cancer. In this combined classification, the highest parameter is the one that determines the global risk of recurrence after curative intent treatment. This classification is perhaps one of the most important tools in order to decide which treatment approach is the most beneficial for each particular patient.

Patients diagnosed with localized prostate cancer have different treatment options, including active surveillance, radical prostatectomy, external beam radiotherapy, androgen deprivation therapy, low or high dose rate brachytherapy or a combination of two or more of these treatments.

Objectives

The primary objective was to determine the toxicity and the effectiveness of the proposed treatments.

Secondary endpoints were to describe the procedure, the different treatment schemes (HDR-brachytherapy alone or in combination with EBRT) as well as the proposed fractionations. Besides describing the acute and late toxicity, the possible associations between dosimetric parameters and rectal and urinary toxicity will be examined.

Methods and Materials

In this prospective series started in November 2011, 103 patients with very low to high risk or locally advanced adenocarcinoma of the prostate

(according to the risk categorization groups described in the NCCN 1.2015) have been treated with HDR brachytherapy either alone or combined with EBRT. One hundred and thirty nine implants have been performed.

The treatment protocol has evolved with the learning curve and with the technological advances incorporated to the Radiation Oncology Department. Patients have been included in three different groups, according to the treatment prescribed: **Group 1** (n= 55): patients receiving a combination of high dose rate brachytherapy and 3D conformal external beam radiotherapy. The protocol consisted in a single 10.5Gy fraction of HDR prostate brachytherapy, followed by EBRT two weeks later. Low or very low risk patients received 56 Gy (2 Gy fractions, 5 fractions per week) to the prostate. Intermediate risk patients were treated with the same scheme but to prostate and seminal vesicles, whereas in selected high risk patients, the pelvic lymphatic nodes received 46 Gy (2 Gy fractions, Monday to Friday treatment). Patients in **Group 2** (n= 36): were treated with HDR prostate brachytherapy alone: 2 fractions, 13.5 Gy per fraction, separated two weeks. This protocol was chosen in low and very low risk patients and in some selected intermediate-low risk cases. The last treatment protocol was undertaken in patients in **Group 3** (n= 12):, that received a combination of HDR brachytherapy and 3D EBRT or IMRT with RapidArc, in all cases IGRT was performed. The protocol consisted in a single HDR prostate brachytherapy fraction of 15 Gy, followed 2 weeks later by EBRT according to the following scheme: intermediate risk patients received 37.5 Gy in 15 fractions to prostate and seminal vesicles, 2.5 Gy per fraction, 5 fractions per week. Selected high risk patients received treatment to the pelvic lymph nodes (46 Gy in 23 fractions).

Low risk patients did not received androgen deprivation therapy. Some patients with prostates over 50cc, received neoadjuvant hormonal therapy with the aim of reducing the prostatic volume, in order to avoid pubic arch

interference. Intermediate risk patients received 6 months of androgen deprivation whereas it was maintained for 2 to 3 years in high risk patients.

All the high dose rate brachytherapy implants have been done with in vivo planning, keeping the patient in the dorsal lithotomy position during the whole procedure.

Toxicity evaluation was performed with the aid of the CTCAE 4.03 scales, at 1 and 3 months after the completion of the radiation treatment, every 3 months for the first two years and every 6 months afterwards.

Results

All the patients received the prescribed treatment. During the follow up, 1 low risk patient from Group 1 suffered from a stroke, and was lost for follow up at 9 months after the completion of treatment. Two other low risk patients, also from group 1, have deceased due to unrelated reasons (one from a brain hemorrhage and one from a high grade glioma). The remaining patients are alive and with no evidence of biochemical failure. Mean follow up is 14.17 months (ED 9.37) and median follow up is 11.99 months.

No grade 3 or greater acute or late toxicity (genitourinary or gastrointestinal) has been described. Regarding gastrointestinal toxicity, five patients in group 1 presented grade 1 toxicity described as rectal bleeding (9.1%), with no incidence of grade 2 toxicity. Genitourinary toxicity is described below:

Three patients in group 1 (5.5%) presented with urinary frequency grade 1 and 1 patient in group 1 with grade 2 (1.8%). Nine patients (16.4%) in group 1, one in group 2 (2.8%) and three in group 3 (25%) have presented with urinary incontinence grade 1. No cases of urinary incontinence grade 2 have been described. Regarding urinary retentions, 1 patient in group 1 (1.8%) presented it in grade 1 and one patient in group 2 presented it in grade 2.

One patient in group 1 presented a urinary tract obstruction grade 1, and three patients presented it in grade 2 (2 patients from group 1, 3.6%, and 1 patient from group 2, 2.8%).

Two patients from group 1 and 1 patient from group 2 were dismissed from the hospital without a Foley catheter and required a recatheterization in the first week after treatment because of an acute urinary retention that resolved with antiinflammatory drugs. These three patients presented a baseline IPSS above 20.

Urinary tract pain grade 1 was described by 15 patients in group 1 (27.3%), three in group 2 (8.3%) and 3 in group 3 (25%).

No statistically significant differences have been described between the groups, with the exception of erectile dysfunction ($p < 0.041$) favoring group 2 (HDR brachytherapy alone) that has lower rates of erectile dysfunction. Differences in terms of urinary urgency were also statistically significant ($p < 0.040$), where group 2 patients presented with lower urgency rates.

There was a trend toward significant differences in urinary incontinence ($p = 0.063$) and in urinary tract pain ($p = 0.083$), in both cases favoring group 2.

Independent prognostic variables for toxicity in this cohort of patients were: diabetes diagnosis and the V100 in the first implant. Diabetic patients had a higher rate of genitourinary toxicity, twice as much as non diabetic toxicity (HR 2,17 CI 95% 1,15-4,10; $p = 0.016$). When the V100 in the first implant increased 1cc, there was a relative increase in the GU toxicity rate of 21% (HR 1,21 CI 95% 1,01-1,46; $p = 0.022$).

Conclusions

All of the three proposed treatment schemes have proven to be well tolerated, with satisfactory acute and late toxicity levels, below the rates described in the literature. This is probably related to the brachytherapy

technique used, with real time inverse planning that allows us to better optimize the dosimetry before treatment, and to treat the patient in that same position, avoiding the uncertainties of the repositioning. This technology was not available when the reference series have been published.

Levels of post treatment PSA suggest a high rate of disease control, and this may be an early predictor for treatment effectiveness.

Key words

Prostate cancer, high dose rate brachytherapy, toxicity.

I. INTRODUCCIÓN

1.- EL CÁNCER DE PRÓSTATA

1.1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA: Incidencia, prevalencia y mortalidad.

El cáncer de próstata representa un grave problema de salud en el mundo occidental. En Estados Unidos es el cáncer más común en hombres después del cáncer de piel (1). Se estima que a uno de cada seis hombres se le diagnosticará la enfermedad en el transcurso de la vida. Se presenta en hombres mayores, cerca de dos tercios de los casos se presentan a partir de los 65 años y es raro antes de los 40 años; la edad promedio al momento del diagnóstico es de 67 años (2).

Utilizando el análisis de los datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística (INE) en enero de 2014 (3), en España, en el año 2012, en varones acontecieron 205.920 muertes, de los cuales 6.045 fueron producidas por cáncer de próstata (2,93%), siendo la séptima causa de muerte más frecuente en hombres, por debajo de las enfermedades isquémicas del corazón, el cáncer de pulmón y bronquios, las enfermedades cerebro-vasculares, enfermedades crónicas de las vías respiratorias inferiores, cáncer de colon e insuficiencia cardiaca. El cáncer de próstata constituye por lo tanto, el tercer tipo de cáncer que causa más muertes en el varón español. Esta mortalidad cáncer específica del cáncer de próstata se duplicó desde el inicio de los 80 hasta finales de los 90, momento en el cual, la mortalidad por cáncer de próstata anual nacional permanece estable en torno a los 5.000-6.000 muertes anuales (Figura 1).

El Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Program de los EEUU (4) es un programa epidemiológico que monitoriza los diagnósticos de cáncer en varias de las regiones más representativas del país, mostrando una visión bastante objetiva de la situación oncológica estadounidense.

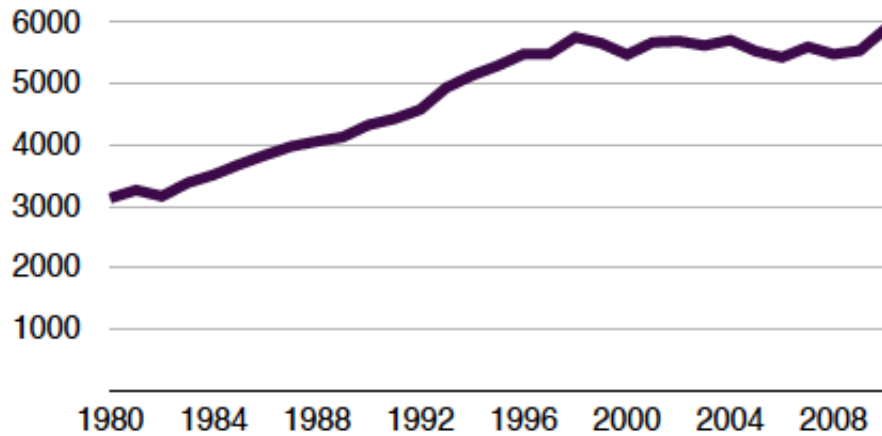


Figura 1. Mortalidad en España por cáncer de próstata desde 1980 hasta 2012.

Según los datos expuestos en su última edición, el cáncer de próstata es el cáncer más prevalente con excepción del cáncer de piel no melanoma, la segunda causa de muerte cáncer específica en varones y la tercera causa de muerte más frecuente entre varones mayores de 80 años.

En 2015, se estima que habrá 220.800 nuevos casos de cáncer de próstata, y se calcula que 27.540 personas morirán de esta enfermedad.

El cáncer de próstata se produce sólo en los hombres, y es más común en hombres mayores que los hombres más jóvenes. Es más probable que ocurra en hombres con un historial familiar de cáncer de próstata y los hombres de ascendencia afroamericana. El número de nuevos casos de cáncer de próstata fue 137,9 por 100.000 hombres por año, la edad media de diagnóstico entre los años 2008 y 2012 fue de 66 años (Figura 2), mientras que la edad media de fallecimiento por cáncer de próstata fue de 80 años (Figura 3).

El cáncer de próstata es la quinta causa de muerte por cáncer en los Estados Unidos. El número de muertes fue de 21,4 por cada 100.000 hombres por año. La incidencia ajustada por edad es de 137,9 por cada 100.000 varones al año. Se estima que actualmente, el 16,15% de los varones que nazcan en EEUU (1 de cada 6) serán diagnosticados de cáncer de próstata en algún momento de su vida.

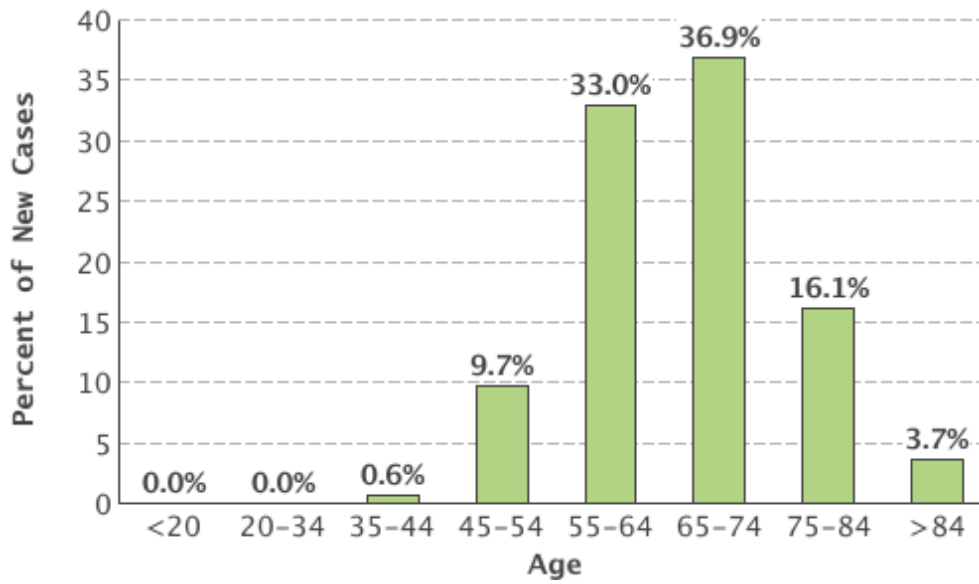


Figura 2: Cáncer de próstata: Porcentaje de nuevos casos por grupo de edad para todas la razas en EEUU.

Fuente: Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program . [Internet] Disponible en: <http://www.seer.cancer.gov/>. 2008-2012.

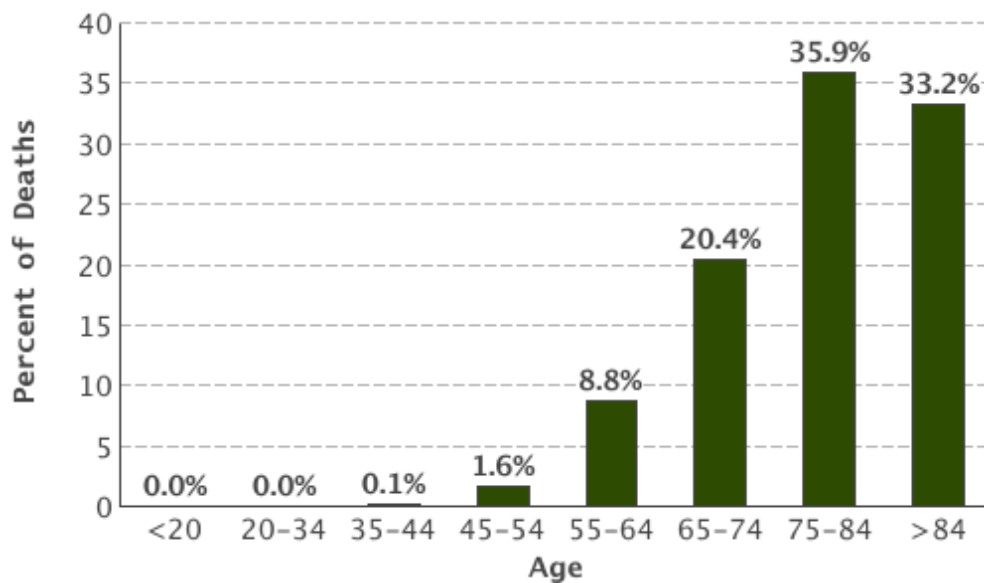


Figura 3. Cáncer de próstata: Porcentaje de muertes por grupos de edad para todas la razas en EEUU.

Fuente: Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program . [Internet] Disponible en:

<http://www.seer.cancer.gov/>. 2008-2012.

Entre los 55 y 84 años, se diagnostica la mayor parte de los cánceres de próstata (85,7%), mientras que la mayor parte de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata fallecen con una edad mayor de 75 años (70,6%) (4)La supervivencia relativa (comparada con individuos sin cáncer de próstata) a los 5 años del diagnóstico fue de 100% en los estadios localizados y con extensión regional, mientras que disminuyó a un 27,8% en los casos con enfermedad diseminada.

El Centro de Control y Prevención de Enfermedades norteamericano (5), muestra a su vez la incidencia y mortalidad desde 1999 hasta 2012 de las diferentes etnias que pueblan los EEUU, demostrando una clara diferencia entre ellas, siendo los afroamericanos los que presentan las tasas más altas tanto de incidencia como de mortalidad, y los asiáticos y los provenientes de Oceanía los que tienen dichas tasas en los niveles más bajos. Se puede ver una clara disminución en la incidencia de un 1,9% (entre todas las razas) así como de la mortalidad (3,5% entre todas las razas).

En la figura 4, se muestra cuántos hombres por cada 100,000 contrajeron cáncer de próstata cada año entre 1999 y 2012. La cifra más actualizada que se tiene corresponde al 2012. La tasa de incidencia de cáncer de próstata está agrupada por raza y grupo étnico. Como se puede apreciar, los hombres negros tuvieron la tasa de incidencia más alta de cáncer, seguidas de los hombres blancos, hispanos, indoamericanos/nativos de Alaska (AI/AN) y asiáticos/nativos de las islas del Pacífico (A/PI).

La figura 5, muestra que en el periodo 1999-2012, los hombres negros tenían más probabilidad de morir de cáncer que los de cualquier otro grupo, seguidos de los hombres blancos, hispanos, indoamericanos/nativos de Alaska (AI/AN) y asiáticos/nativos de las islas del Pacífico (A/PI).

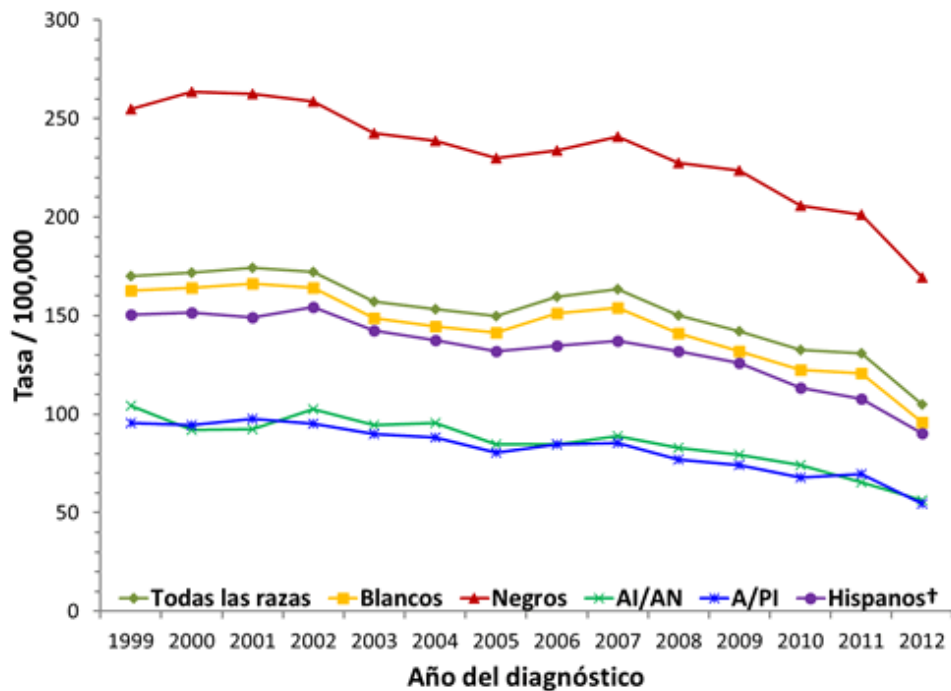


Figura 4. Cáncer de próstata : Tasas de incidencia por raza y grupo étnico, EE. UU., 1999–2012.

Fuente: Centers for Disease Control and Prevention. Internet: <http://www.cdc.gov/cancer/prostate/statistics/race.htm>.

La incidencia del cáncer de próstata ha pasado por 5 fases bien diferenciadas desde 1975, cuando se inició la vigilancia poblacional de este cáncer: (6)

- Entre 1975-1988: la incidencia aumentó 2,6% al año.
- Entre 1989- 1992: la incidencia aumentó 16,5 % al año.
- Ente 1993- 1995: la incidencia disminuyó 11,7% al año.
- Entre 1996- 2000: la incidencia se estabilizó.
- Entre 2001- 2007: la incidencia disminuyó un 2,6 % al año.

Los cambios en la incidencia del cáncer de próstata observados en los últimos 30 años, pueden explicarse en gran medida por los cambios realizados en la detección precoz, y más específicamente desde la introducción del PSA como método de screening.

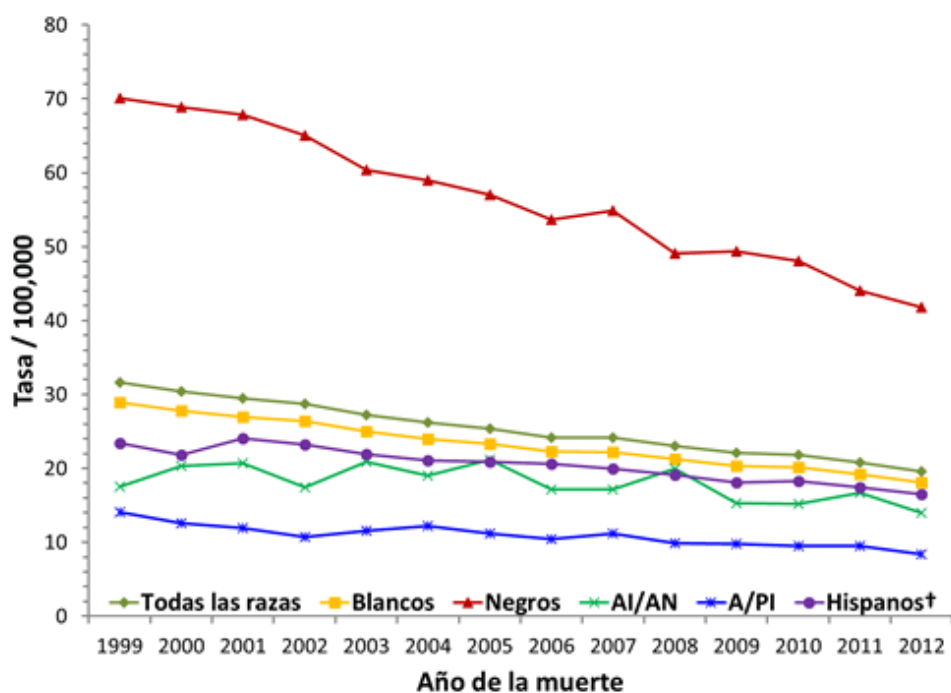


Figura 5. Cáncer de próstata: Tasas de mortalidad por raza y grupo étnico, EE. UU., 1999–2012.

Fuente: Centers for Disease Control and Prevention. Internet: <http://www.cdc.gov/cancer/prostate/statistics/race.htm>.

El uso del PSA como herramienta en el despistaje del cáncer de próstata se incrementó a finales de la década de los ochenta, resultando en un aumento en la tasa de incidencia, la cual llegó a su punto más alto en 1992. La rápida disminución que se observó en la incidencia de cáncer de próstata en los años siguientes (1993-1995) se debió a la disminución en el número de pacientes que se realizaron el primer PSA. La disminución en la tasa de incidencia observada en los últimos años, es evidente entre varones mayores a 65 años de edad, pero no en hombres más jóvenes, pero los factores causantes de esta disminución están menos claros (7), (8).

A nivel mundial, en el último informe publicado (GLOBOCAN 2012 <http://globocan.iarc.fr>) por parte de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), organismo especializado para el cáncer de la Organización Mundial de la Salud (OMS), con los datos del año 2012 (9), los cuales son los más actualizados a nivel mundial sobre incidencia, prevalencia (1, 3 y 5 años) y mortalidad por cáncer de los 28 tipos más frecuentes de 184 países (el anterior informe se publicó en 2008), y recogidos en un informe por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), los datos de Incidencia del cáncer en España en 2012 eran de 215.534 casos (alrededor de 2/3 partes en

pacientes ≥ 65 años), con una tasa estandarizada por edad de 215,5 casos por 100.000 habitantes por año, y un riesgo de presentar cáncer antes de los 75 años de 25,1%. La predicción para 2015 es de 227.076 casos, con un crecimiento de nuevos casos que se produce en mayor medida a costa de la población ≥ 65 años (Tabla 1). El crecimiento de la población y su envejecimiento explicarían fundamentalmente este incremento.

Tabla 1.- Incidencia de cáncer en España por edad en 2012 y predicción para 2015.

Año	Número estimado de nuevos casos	Hombre	Mujer	Ambos sexos
2012		128550	86984	215534
	< 65 años	46202	39225	85427
	≥ 65 años	82348	47759	130107
2015		135954	91122	227076
	< 65 años	48555	40487	89042
	≥ 65 años	87399	50635	138034
	Cambio demográfico	7404	4138	11542
	< 65 años	2353	1262	3615
	≥ 65 años	5051	2876	7927

ESPAÑA.

Todos los cánceres excluyendo cáncer de piel no melanoma. Fuente: Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. International Journal of Cancer. 2015 Mar 1;136(5):E359–86. (9)

Los 5 cánceres más frecuentes en España en 2012 han sido los siguientes (Tabla 2):

Tabla 2.- Las cinco localizaciones de cáncer más frecuentes en España en 2012 (según total de nº de casos, siguiendo orden decreciente).

	Hombre	Mujer	Ambos Sexos
1º	Próstata	Mama	Colorrectal
2º	Pulmón	Colorrectal	Próstata
3º	Colorrectal	Cuerpo de Útero	Pulmón
4º	Vejiga	Pulmón	Mama
5º	Estómago	Ovario	Vejiga

Fuente: Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. International Journal of Cancer. 2015 Mar 1;136(5):E359–86. (9)

Por sexos, la incidencia es mayor en hombres respecto de mujeres así como también lo es el incremento previsto para 2015 (figura 6).

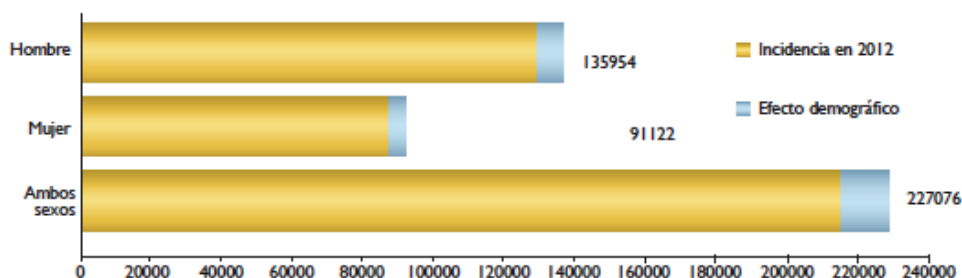


Figura 6. Incidencia de cáncer en España en ambos sexos en 2012 y predicción para 2015.

ESPAÑA. Todos los cánceres excluyendo cáncer de piel no melanoma. Número de nuevos casos en 2015. Fuente: Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. International Journal of Cancer. 2015 Mar 1;136(5):E359–86. (9)

Según las mismas fuentes, la mortalidad por cáncer en España en 2012, el número de muertes fue de 102.762 casos (3/4 partes con ≥ 65 años), con una tasa estandarizada por edad de 98,1 casos por 100.000 habitantes por año, y un riesgo de fallecer por cáncer antes de los 75 años de 10,2%. La predicción para 2015 es de 108.390 muertes por cáncer, con un crecimiento mayor para la población ≥ 65 años (Tabla 3).

Tabla 3.- Mortalidad de cáncer en España por edad en 2012 y predicción para 2015.

Año	Número estimado de casos de muerte por cáncer	Hombre	Mujer	Ambos sexos
2012		63579	39183	102762
	< 65 años	16679	9995	26674
	> = 65 años	46900	29188	76088
2015		67129	41261	108390
	< 65 años	17611	10399	28010
	> = 65 años	49518	30862	80380
Cambio demográfico		3550	2078	5628
	< 65 años	932	404	1336
	> = 65 años	2618	1674	4292

ESPAÑA.

Todos los cánceres excluyendo cáncer de piel no melanoma. Fuente: Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. International Journal of Cancer. 2015 Mar 1;136(5):E359–86. (9)

La Incidencia de cáncer en España en hombres en 2012 se encuentra entre las más altas respecto del resto del mundo (similar al resto de los países más desarrollados, superior a la tasa mundial). La tendencia de la incidencia del cáncer en España ha sido aumentar lentamente (Figura 7). El incremento en la incidencia podría explicarse por el crecimiento de la población y su envejecimiento

ESPAÑA. Incidencia en Hombres

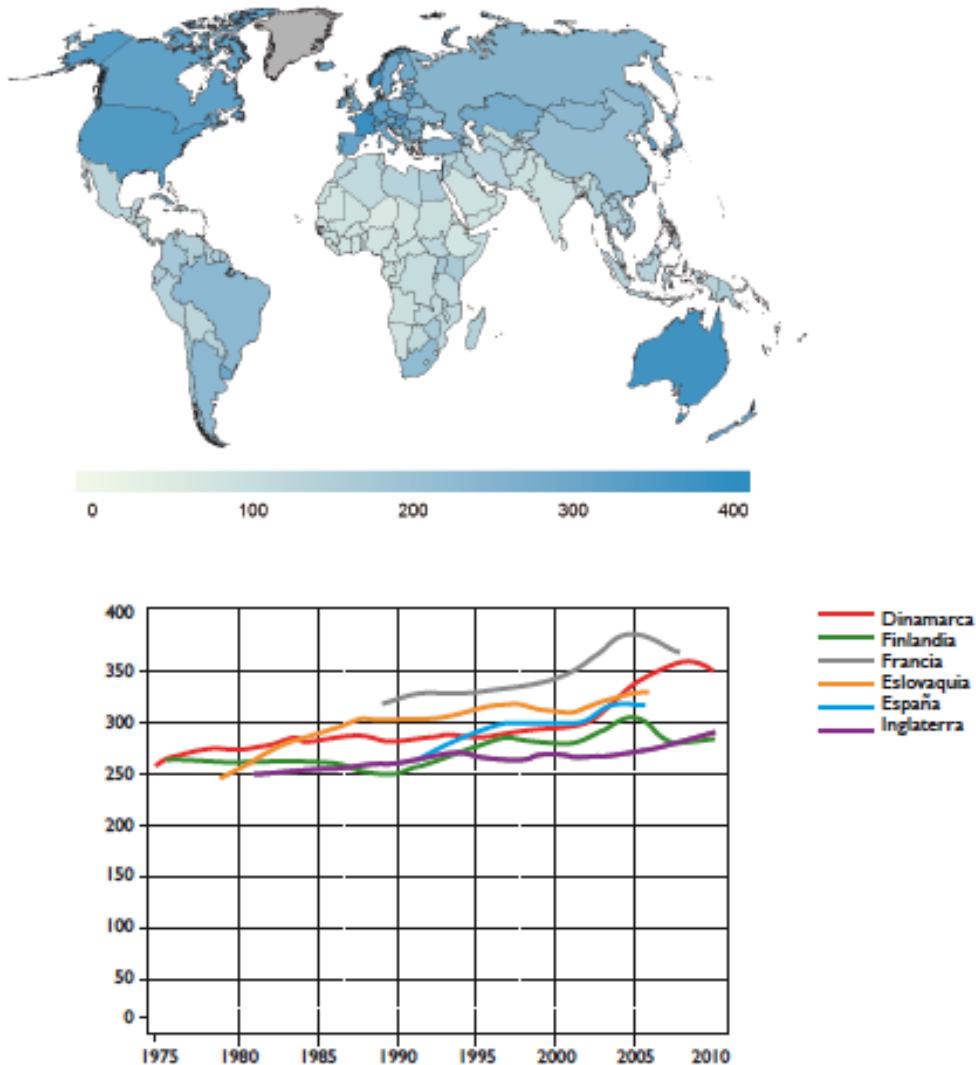


Figura 7. Incidencia del cáncer en hombres a nivel mundial en 2012 y en España a lo largo de los últimos 30 años.

Fuente: Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E359–86. (9)

La tendencia de la Mortalidad en España, ha sido a disminuir a partir de los años 90, encontrándose en tasas similares a las de los países más desarrollados y a la tasa de todos los países del mundo (figura 8). La disminución en mortalidad puede explicarse por los avances en diagnóstico precoz y en terapias más eficaces.

España. Mortalidad Hombres.

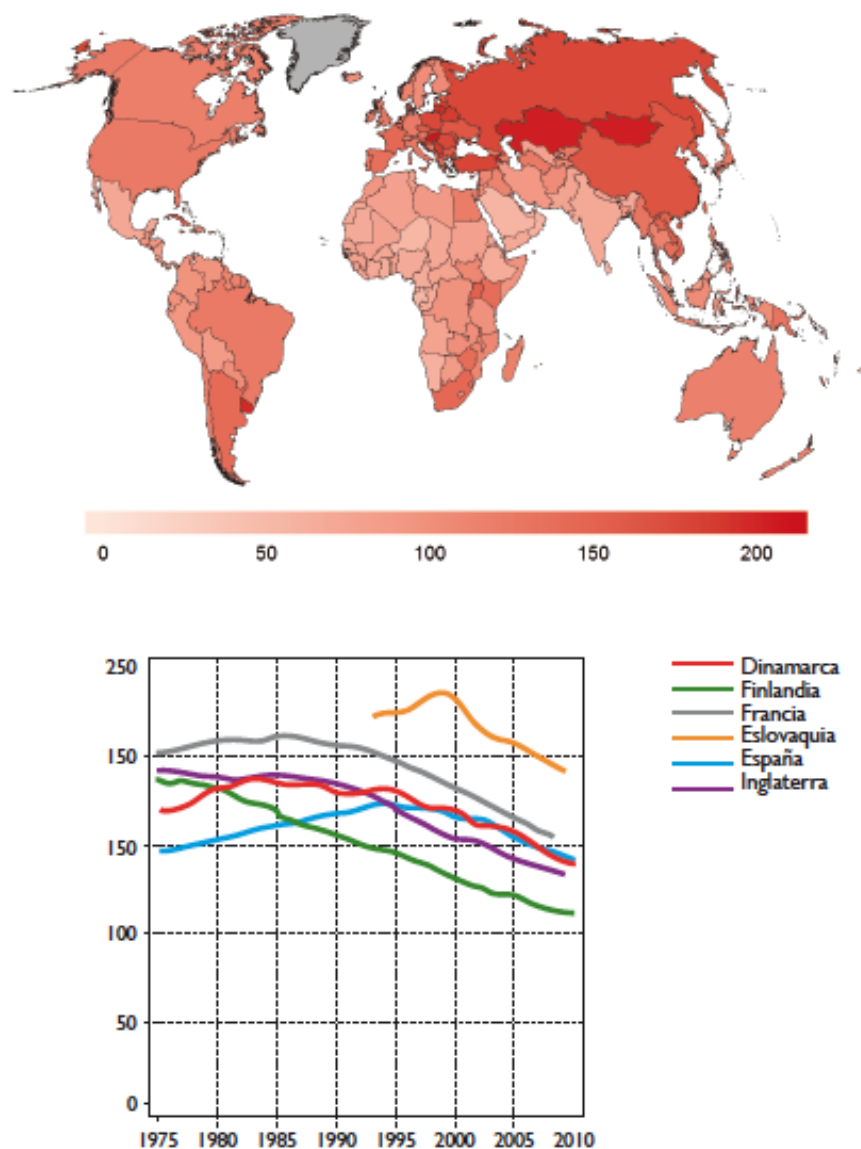


Figura 8. Mortalidad del cáncer en hombres a nivel mundial en 2012 y en España a lo largo de los últimos 30 años.

Fuente: Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E359–86. (9)

La incidencia de cáncer en España en mujeres en 2012, es algo superior a la tasa mundial y algo inferior a la tasa de los países más desarrollados. La tendencia de la incidencia del cáncer en España ha sido aumentar, pero en las últimas dos décadas se ha estabilizado. Y la tasa de mortalidad en mujeres en España en 2012 era similar a la del mundo y a la de los países más desarrollados. La tendencia de la Mortalidad por cáncer en España es a disminuir.

Cuando se analiza la incidencia, mortalidad y prevalencia a 5 años en España en 2012, se aprecia que para ambos sexos, el cáncer con una mayor incidencia es el color rectal (15%), el que produce una más alta mortalidad es el cáncer de pulmón (20,6%), y el que tiene una prevalencia a 5 años más alta es el cáncer de mama (17,9%).

En el caso de los hombres, la incidencia más alta es para el cáncer de próstata (21,7%), la mortalidad más elevada para el cáncer de pulmón (27,4%), y la prevalencia a 5 años mayor para el cáncer de próstata (31,4%).

En las mujeres, la mayor incidencia, mortalidad y prevalencia a 5 años es para el cáncer de mama (29%, 15,5% y 40,8%, respectivamente).

Resumiendo los datos a nivel mundial, recogidos en el proyecto GLOBOCAN 2012 (9), que hacen referencia al cáncer de próstata, muestran que es el segundo cáncer más frecuente diagnosticado en varones (exceptuando los cánceres de piel no melanomas), representando al 15% de los cánceres del varón (después del cáncer de pulmón que representa el 16,7% de los cánceres en el varón), y el cuarto más frecuente en la raza humana. Debido a la baja tasa de mortalidad del cáncer de próstata, la prevalencia es la más alta de todos los cánceres en el mundo en varones, alcanzando una prevalencia mundial de 151,2 cáncer de próstata por cada 100000 varones, el doble del segundo cáncer más prevalente, el color rectal (75,3 cánceres color rectales por cada 100000 varones).

Casi el 75% de los cánceres de próstata diagnosticados se producen en los países desarrollados, encontrándose unas variaciones de la tasa de incidencia de hasta 25 veces mayor en países como Australia respecto a países asiáticos de las regiones centro o sur.

Las tasas de mortalidad también varían entre países y regiones en el mundo encontrándose tasas de hasta 10 veces más altas entre regiones caribeñas y surafricanas respecto a los países del este asiático.

Los países asiáticos presentan una de las tasas más bajas de incidencia y mortalidad del mundo, aunque se ha podido comprobar que la migración de varones de estos países a otros países con mayor tasa de incidencia de cáncer de próstata ha provocado un aumento de su incidencia hasta alcanzar el nivel del país al que emigraron. Estas diferencias étnicas y geográficas ponen de manifiesto una entramada red de factores de riesgo implicados, tanto ambientales como genéticos, no conocidos completamente a día de hoy, que parecen provocar un cambio genético desde cáncer de próstata indolente hacia cáncer de próstata clínico (10).

En Europa, el cáncer de próstata es el cáncer más común en hombres de edad avanzada. Se trata de un importante problema de salud, especialmente en los países desarrollados con la mayor proporción de ancianos en la población general. La incidencia es más alta en Europa septentrional y occidental (> 200 por 100.000), mientras que las tasas en el este y sur de Europa muestran un aumento continuo (11) (figura 9).

La incidencia de cáncer de próstata aumentó en todas partes de Europa, sobre todo en el norte de Europa y en el grupo de edad más joven (35-64 años), con aumentos anuales de hasta el 28% visto en Lituania en este grupo de edad . En algunos países europeos del norte y oeste, las tasas de incidencia parecen haberse estabilizado o disminuido en los últimos años (figura 9).

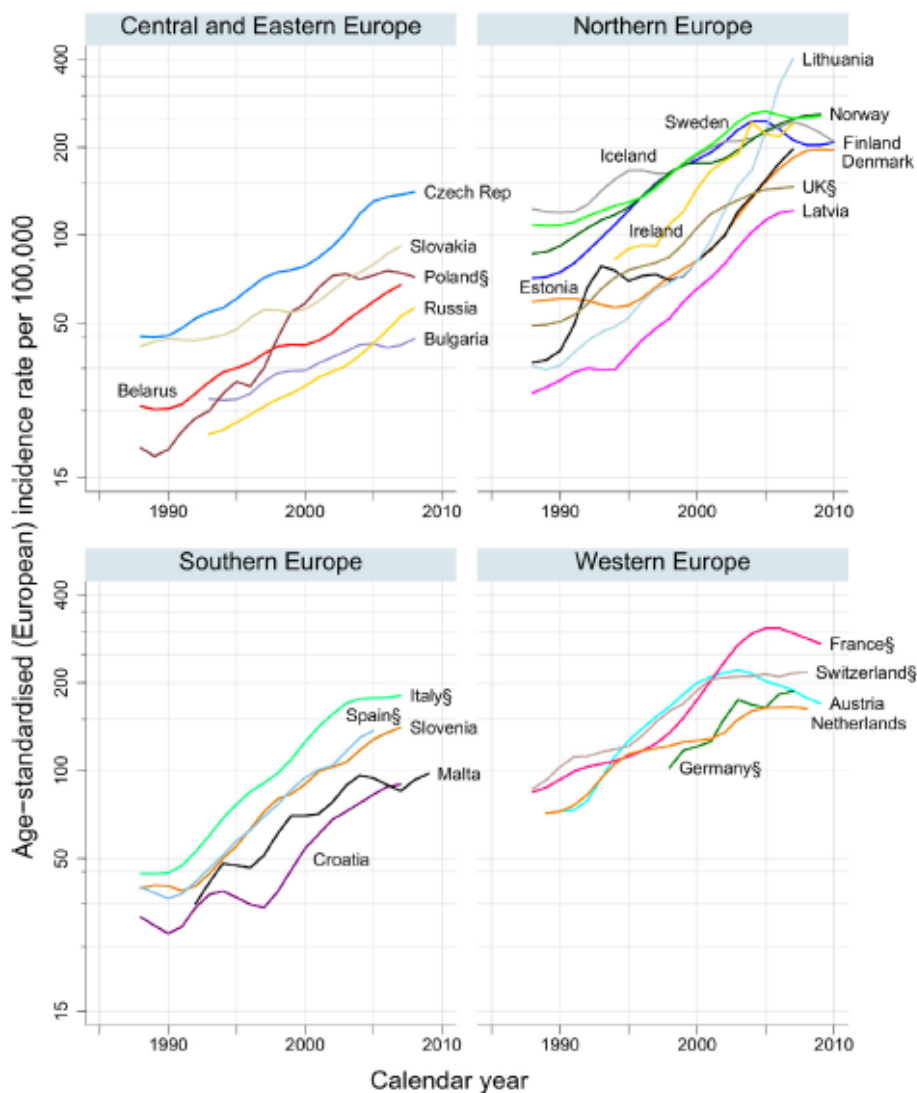


Figura 9: Tendencias en la incidencia de cáncer de próstata por país y región, 1988-2008.

Todavía hay una diferencia en la supervivencia entre los hombres diagnosticados en Europa del Este y aquellos en el resto de Europa (12).

En general, durante la última década, los porcentajes en la supervivencia relativa a 5 años para cáncer de próstata han aumentado constantemente desde el 73,4% en 1999-2001 al 83,4% en 2005-2007 (12).

1.2. Factores de riesgo y de protección en cáncer de próstata.

Los factores que determinan el riesgo de desarrollar cáncer de próstata clínico no son muy conocidos, aunque se han identificado tres factores de riesgo bien establecidos: aumento de la edad, el origen étnico, y la herencia (13). Aquellos pacientes con familiares de primer grado que han tenido cáncer de próstata, el riesgo aumenta al menos el doble. Si dos o más familiares de primer grado han sido diagnosticados de cáncer de próstata, el riesgo se eleva de 5 a 11 veces(14). Aproximadamente el 9% de los individuos con cáncer de próstata tiene in cáncer de próstata hereditario, definido como tres o más familiares afectados o, al menos, dos familiares que han desarrollado la enfermedad de aparición temprana, es decir, la enfermedad antes de los 55 años de edad (13).

Como ya se ha comentado en el apartado anterior, el envejecimiento aumenta el riesgo de cáncer de próstata. Por debajo de 40 años de edad es una patología excepcional, pero por encima de los 65 años resulta muy frecuente. En cuanto al origen étnico, los varones asiáticos presentan la incidencias más baja de cáncer de próstata, los Hispanos presentan una tasa algo mayor, y los Afro-Americanos tienen la tasa más alta.

Al igual que ocurre en otros tipos de cáncer, el cáncer de próstata se desarrolla mediante la inactivación de supresores tumorales y protectores genéticos y a la activación de oncogenes. Los factores que se ven implicados, cómo se relacionan entre ellos, y cómo consiguen provocar cáncer de próstata, es un tema en constante desarrollo, debate y controversia.

Debido a la alta frecuencia de cáncer de próstata en la población masculina y a su escasa mortalidad, supone un tipo de patología con características idóneas, para realizar estudios que analicen los factores de riesgo y protectores que puedan suponer una disminución tanto en su incidencia como en su mortalidad. Tan solo ciertos patrones de

historia familiar-hereditarios, étnicos y el incremento de edad (13) han sido establecidos como factores de riesgo evidentes para desarrollar cáncer de próstata de forma clara y con suficiente nivel de evidencia.

Muchos factores se han estudiado, aunque no existen grandes estudios con elevado nivel de evidencia, que permitan obtener conclusiones claras respecto a los mismos.

Mientras que muchos factores de riesgo (edad, inflamación crónica, infecciones, elementos dietéticos, ambientes hormonales, etc.), generarían un micro ambiente propicio al metabolismo oxidativo, que a la larga provocará cascadas moleculares que terminarán en la aparición del cáncer de próstata, otros factores protectores intentarían frenar esas vías. La interacción última entre todos estos factores se desconoce actualmente. A continuación se describen los factores de riesgo o protectores más conocidos.

1.2.1. Cáncer de próstata hereditario:

Se define cuando existe cáncer de próstata asociado a 3 familiares de primer grado con cáncer de próstata, o al menos 2 con cáncer de próstata de inicio precoz (diagnóstico en menores de 55 años). Los varones con un familiar de primer grado con cáncer de próstata, tienen al menos el doble de riesgo que aquellos que no presenten esta situación. En aquellos varones con dos o más familiares de primer grado afectados por esta entidad, el riesgo se eleva entre 5-11 veces más. Esta forma de cáncer de próstata representa cerca del 9% de los cánceres de próstata, pudiendo alcanzar hasta un 43% en los cánceres de próstata de inicio precoz. La edad de diagnóstico del cáncer de próstata hereditario es unos 6-7 años menor que en el no hereditario. Aunque no se ha demostrado un carácter más agresivo del cáncer de próstata hereditario, al presentarse más precozmente es capaz de desarrollar estadios avanzados con más probabilidad (10).

Se han realizado un gran número de estudios, con la intención de identificar los potenciales factores genéticos asociados al desarrollo del cáncer de próstata. Los varones que presentan la mutación BRCA-2, presentan un riesgo aumentado de tener cáncer de próstata, que es más agresivo y que debuta a edades más tempranas (15),(16),(17).

Situación similar ocurre con los pacientes portadores del gen BRCA-1, donde se ha observado una incidencia 2 veces mayor que en aquellos sujetos no portadores de este gen (18).

Algunos de los locus identificados por estudios “linkage” incluyen: el gen del cáncer de próstata hereditario (HPC1) en el cromosoma 1q23-25, el predisponiendo al cáncer de próstata (PCAP) en el cromosoma 1q42-43, cáncer de próstata y cerebro

(CAPB) en el cromosoma 1p36, el locus 8p22-23, HPC2 en el 17p, HPC20 en el cromosoma 20 q13, y el HPCX en el cromosoma Xq27-2835.

1.2.2. Polimorfismos genéticos:

Se cree que la mayoría de casos de cáncer de próstata no hereditarios, se generan mediante la colaboración de varios genes comunes de baja penetrancia. Estos genes predispondrían al cáncer de próstata modulando la respuesta del huésped a varios factores ambientales o interactuando entre ellos. Se han descubierto asociaciones llamativas entre varios polimorfismos genéticos específicos (variantes congénitas de determinado gen que pueden originar un trastorno de su función) y el riesgo de cáncer de próstata. La mayoría de las variaciones de polimorfismos son diferentes según las etnias, lo que podría explicar las diferencias de incidencia entre ellas.

Uno de los más estudiados es el gen de la enzima 3 β -hidroxiesteroide-deshidrogenasa-2 o SRD5A2, enzima similar a la 5- α -reductasa cuya función es transformar la testosterona en dihidrotestosterona, una versión más potente que la testosterona. Ciertos polimorfismos de la SRD5A2 se han visto asociados a cáncer de próstata, aumentando su capacidad enzimática, mientras que otros que la disminuyen se han podido identificar en etnias con menos incidencia de cáncer de próstata.

Otros de los genes más estudiados actualmente, tanto para el desarrollo del cáncer de próstata como para dianas genéticas en el cáncer de próstata resistente a la castración, son los genes de los receptores de andrógenos (19). Estas moléculas median la actividad de la testosterona y la dihidrotestosterona, e inician la transcripción de genes susceptibles a andrógenos. Uno de los exones de los genes de los receptores androgénicos presenta una longitud polimorfa que es inversamente proporcional a la actividad transcripcional del gen de los receptores androgénicos, lo que puede disminuir o aumentar la sensibilidad androgénica de los individuos. Presentar menos de 18 repeticiones, asocia un riesgo relativo 1,5 veces mayor de cáncer de próstata que los individuos de más de 26 repeticiones.

Otras moléculas tipo citocromos también se han visto implicadas en la génesis del cáncer de próstata: polimorfismos que producen una mayor activación del CYP17 (catalización de la biosíntesis de testosterona) o polimorfismos que disminuyen la actividad del CYP3A4 (degradación oxidativa de testosterona), se han visto relacionados con mayores incidencias de cáncer de próstata (20).

1.2.3. Inflamación crónica:

La inflamación se ha visto ligada al desarrollo de aproximadamente el 20% de los tipos de cáncer. La posibilidad de que el cáncer de próstata se vea influenciada por la inflamación crónica, se ha analizado en diferentes estudios. En estos se indica que varones diagnosticados de prostatitis crónica tienen un mayor riesgo de presentar cáncer de próstata en edades avanzadas. También se ha podido comprobar que el tratamiento crónico con antiinflamatorios no esteroideos, reduce hasta en un 20% la incidencia de cáncer de próstata, que lesiones inflamatorias atróficas aparecen cerca de lesiones precursoras de cáncer de próstata y que la inducción de inflamaciones locales prostáticas mediante infecciones (bacterianas o víricas) desarrolla alteraciones displásicas epiteliales (21).

La colonización bacteriana del tejido prostático se ha reconocido como un perpetuador de cambios inflamatorios crónicos en modelos animales y confirmados en piezas humanas. Varios tipos de microorganismos han sido encontrados en tejidos prostáticos con inflamación crónica, entre los que destacan *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Treponema pallidum*, *Propionibacterium acnes*, *Escherichia coli* y otros Gram-. Diversos virus como el del papiloma humano, virus del herpes simple tipo 2, citomegalovirus y virus del herpes humano tipo 8, también han sido detectados en la próstata, aunque su papel en el desarrollo de la respuesta inflamatoria es desconocido (22).

La colonización de *Propionibacterium acnes* (bacilo Gram+), ha sido muy estudiada en los últimos años, pues se ha encontrado una gran prevalencia de la misma en muestras obtenidas por enfermedades prostáticas. Se ha encontrado correlación con los niveles de PSA y densidad de este microorganismo en el tejido prostático, así como con fuertes respuestas inflamatorias en modelos animales, aunque su papel no está claramente determinado (23), (24).

Otros factores estudiados en la inflamación crónica del tejido prostático son el reflujo urinario hacia epitelio prostático (que podría activar la respuesta inflamatoria secundaria a ácido úrico) o incluso las propias secreciones prostáticas mediante reacciones autoinmunes tras una ruptura de la tolerancia a los antígenos prostáticos (22).

1.2.4. Andrógenos:

En el año 1966 Charles Brenton Huggins recibió el premio Nobel de Fisiología y Medicina por el descubrimiento de la dependencia hormonal a ciertos cánceres, en especial la dependencia del cáncer de próstata a la testosterona. Se supone que altos

niveles de testosterona causan rápido crecimiento de las células tumorales del cáncer de próstata y que la castración ya sea física o química supone una regresión del tejido prostático. De esta manera se podría asumir que tanto el comienzo, la progresión y la regresión del cáncer de próstata están íntimamente influidos por los andrógenos (20).

Aunque todo parece indicar la certeza de dichas afirmaciones, existen temas no esclarecidos como la afectación temprana o tardía de la testosterona en el tejido prostático o las implicaciones de las variaciones de concentración a lo largo del tiempo. Por otro lado, se han presentado datos de varones con niveles bajos de testosterona con cáncer de próstata, por lo que la hipótesis que se ha defendido hasta ahora de que niveles bajos de testosterona protegían de cáncer de próstata no parece ser del todo cierta (25).

Tras una interesante revisión del tema, Abraham Morgentaler (26) defiende un nuevo modelo conocido como el modelo de saturación androgénica. Estas observaciones revelan de manera uniforme que los andrógenos tienen una capacidad finita, limitada, de estimular el tejido de la próstata maligno o benigno. El tejido de la próstata requiere andrógenos para el crecimiento óptimo. Sin embargo, sólo puede utilizar una cantidad relativamente pequeña, más allá de la cual el andrógeno adicional es meramente exceso, de hecho se activa con niveles relativamente pequeños, lo que haría que pacientes con cáncer de próstata castrados (física o químicamente) respondan con progresión tumoral ante pequeñas dosis de testosterona y no lo hagan los pacientes con niveles normales de testosterona (27).

Esta hipótesis es reforzada con la presentación de nuevos datos entre testosterona y cáncer de próstata: niveles bajos de testosterona asocian baja incidencia de cáncer de próstata y conforme aumenta la testosterona lo hace la incidencia del cáncer de próstata, pero hasta un nivel en el que la incidencia permanece constante (28). Con estos datos se puede afirmar que altos niveles de testosterona no implican alta incidencia de cáncer de próstata, por lo que el papel de los andrógenos en la génesis del cáncer de próstata es actualmente un tema en intenso debate.

1.2.5. Vitamina D y calcio:

Se sabe que las células prostáticas expresan receptores de Vitamina D, que dicha vitamina inhibe el crecimiento de los xenoinjertos de cáncer de próstata, y que tiene actividad antitumoral demostrada en ensayos clínicos. Niveles disminuidos de vitamina D (calcitriol < 20 ng/ml) asocian una mayor incidencia de cáncer de próstata. La mayor incidencia de cáncer de próstata en países nórdicos (Suecia y Dinamarca) puede estar en

relación con niveles más reducidos de vitamina D debido a la menor exposición solar de los territorios nórdicos. Se han desarrollado diferentes estudios que analizan la relación de los polimorfismos en los receptores de la vitamina D y su relación con el cáncer de próstata, aunque los resultados han sido controvertidos (20).

En el 2012 se publicó un artículo que demostraba que el uso de 4.000 UI de Vitamina D3 durante 1 año disminuye en un 55% los cilindros afectados por cáncer de próstata, en pacientes previamente diagnosticados, sin influir sobre el nivel de PSA, ni el grado de Gleason y sin efectos secundarios importantes (29).

Se ha considerado que el calcio es un factor predictivo independiente relacionado con el cáncer de próstata, con un riesgo relativo de 1,91 en sujetos con grandes ingestas de calcio. Se cree que el aumento de calcio conlleva una disminución de vitamina D y por tanto su actividad antitumoral se vería afectada.

1.2.6. Hábitos sexuales:

La actividad sexual se intentó relacionar al cáncer de próstata debido a diversas hipótesis: una mayor frecuencia coital se relaciona con mayores niveles de testosterona, por lo que según el modelo androgénico del cáncer de próstata serían una población de mayor riesgo; una mayor exposición a gérmenes de transmisión sexual, podría provocar inflamación crónica o cáncer mediante cepas oncogénicas tipo VPH; una baja frecuencia de eyaculaciones podría incrementar el riesgo de cáncer de próstata por aumentar el tiempo de contacto entre las secreciones prostáticas y el epitelio prostático. Ninguna de estas hipótesis ha sido confirmada en los estudios actuales, tan solo han podido encontrar cierta disminución de cáncer de próstata en varones jóvenes con 5 o más eyaculaciones semanales, pero en estudios de diseño retrospectivo y con encuestas muy subjetivas (30), (31), . Otros tantos estudios han intentado encontrar relaciones entre el hecho de ser vasectomizado y el desarrollo de cáncer de próstata. Ciertos estudios no han encontrado relación entre la realización de vasectomía y cáncer de próstata, en cambio otros han podido apreciar diferencias significativas, siendo éstas más notables cuando la vasectomía se realiza en varones más jóvenes (32), (33).

1.2.7. Grasas:

Los niveles aumentados en grasas en la dieta estimulan las células tumorales prostáticas tanto in vitro como in vivo. Las grasas podrían aumentar el cáncer de próstata por diversos motivos: aumentando los niveles de andrógenos, generando radicales libres en su metabolismo o generando metabolitos pro-inflamatorios carcinógenos. Estudios

dietéticos ponen de manifiesto un riesgo relativo de 1,6 de padecer cáncer de próstata en pacientes con mayor ingesta de grasas. Los alimentos con riesgo relativo más elevados son las carnes animales (carnes rojas saladas 2,65) y los productos lácteos (huevos 2,43; leche entera 2,01), siendo el único ácido graso relacionado con el cáncer de próstata el ácido linoleico. Este no ha sido un hallazgo unánime en todos los estudios, por lo que no se puede establecer una relación definitiva causa efecto. Las dietas ricas en productos animales suelen ser pobres en vegetales, además contienen otros elementos como el calcio o el zinc que pueden actuar como factores de confusión (20), (34).

1.2.8. Licopenos:

El licopeno, un carotenoide con múltiples bioactividades, son unos potentes antioxidantes y se cree que pueden ser un factor de protección para diferentes cánceres, se encuentra en abundancia en el tomate, los productos a base de tomate, pomelo rosado, y sandía (35). Un gran número de estudios han investigado el licopeno, o alimentos ricos en licopeno, como el tomate y los productos a base de tomate, en relación con el riesgo de cáncer de próstata. En un meta-análisis realizado con una serie de trabajos publicados hasta 2003 (36), el consumo elevado de tomate o productos derivados del tomate, se asoció con una reducción en el riesgo de cáncer de próstata de entre el 10% al 20%, y altas concentraciones de licopeno en suero o plasma se asociaron con un riesgo reducido del 25%.

En otro estudio reciente, la ingesta dietética de licopeno se asoció con un menor riesgo de cáncer de próstata letal y con un menor grado de la angiogénesis en el tumor (37).

1.2.9. Vitamina E:

Es un antioxidante que protege las membranas celulares de la acción nociva de los radicales libres. En estudios de finales del siglo XX se encontraron tasas de incidencia y mortalidad de cáncer de próstata menores en varones que tomaban suplementos de vitamina E.

El estudio SELECT (38) (Estudio del Selenio y la Vitamina E para Prevenir el Cáncer), comenzó en 2001 e incluyó a más de 35 000 hombres. Se inició debido a que investigaciones anteriores habían sugerido que el selenio o la vitamina E podrían reducir el riesgo de padecer cáncer de próstata.

De acuerdo a una revisión ulterior de los datos del (SELECT), publicada en 2011, los hombres que tomaron diariamente 400 unidades internacionales (U.I.) de vitamina E

tuvieron más cánceres de próstata que los hombres que tomaron un placebo. Los resultados mostraron que, por cada 1 000 hombres, hubo 76 casos de cáncer de próstata entre hombres que tomaron solamente complementos de vitamina E en comparación con 65 casos de cáncer entre hombres que tomaron un placebo durante un período de 7 años; es decir, 11 casos más de cáncer de próstata por cada 1 000 hombres. Esto representa un aumento de 17% en cánceres de próstata en relación con los que tomaron un placebo. Esta diferencia fue estadísticamente significativa y, por lo tanto, es posible que no se deba a la casualidad (38), por lo que además de no encontrar un efecto protector como estaba previsto en el diseño del estudio, se comprobó como factor de riesgo para cáncer de próstata.

1.2.10. Selenio:

Es un oligoelemento del antioxidante glutatión peroxidasa. Mientras que en la actualización del estudio SELECT (38)(Estudio del Selenio y la Vitamina E para Prevenir el Cáncer), no se pudo demostrar una menor incidencia en los varones que tomaron suplementos de 200 µg de selenio solos o asociados a la ingesta de 400 UI de vitamina E, en otro estudio posterior se observó un riesgo relativo de 0,29 en varones con niveles de selenio plasmáticos superiores a 170 ng/ml y/o niveles ungueales entre 0,85 y 0,94 µg/g (39).

1.2.11. Otros factores menos conocidos:

La semilla de soja es una planta muy versátil: se puede convertir en una variedad de productos como leche, miso, tofu, harina y aceite de soja (40). Los alimentos de soja contienen fitoquímicos que pueden ofrecer beneficios para la salud. Entre ellos, las isoflavonas de soja han sido el centro de interés de la mayor parte de la investigación. Las isoflavonas son fitoestrógenos. Las principales isoflavonas de las semillas de soja son genisteína (la más abundante), daidzeína y gliciteína.

La genisteína afecta los componentes de varias vías relacionadas con proliferación y multiplicación de células de cáncer de próstata, como las vías de COX-2 /prostaglandinas, factor de crecimiento epidérmico y factor de crecimiento similar a la insulina (41).

En algunos estudios preclínicos se indicó que los efectos de varias isoflavonas podrían ser mayores que los de una sola isoflavona (42), (43). En algunos estudios en animales se describió que la soja y genisteína presentan efectos de prevención del cáncer de próstata; sin embargo, en otros estudios en animales se encontraron resultados

contradictorios en cuanto a los efectos beneficiosos de la genisteína sobre las metástasis de cáncer de próstata. En general, en los estudios epidemiológicos se ha encontrado que el consumo elevado de alimentos con soja no fermentada se relaciona con disminución del riesgo de cáncer de próstata.

En 2009 se presentó el informe de un metanálisis sobre estudios de consumo de alimentos con soja y riesgo de cáncer de próstata. En los resultados de este metanálisis se indica que el consumo elevado de alimentos con soja no fermentada (por ejemplo, tofu y leche de semillas de soja) podría disminuir significativamente el riesgo de cáncer. No se encontró relación entre consumo elevado de alimentos con soja fermentada (por ejemplo, miso) y riesgo de cáncer de próstata (44). En un metanálisis actualizado en 2013 se confirmó el buen perfil de inocuidad de las isoflavonas; pero en los grupos de tratamiento y control no se encontraron diferencias significativas en cuanto a los criterios de valoración de las concentraciones de APE o de esteroides sexuales (globulina fijadora de hormonas sexuales, testosterona, testosterona libre, estradiol y dihidrotestosterona) (45).

Se han llevado a cabo pocos estudios sobre la prevención en humanos, y hasta el momento, no se han encontrado resultados congruentes ni definitivos.

En los ensayos de tratamiento con dosis y preparaciones diferentes de isoflavonas de soja en hombres con cáncer de próstata, se han observado resultados variables, pero, en general, no han logrado demostrar efectos significativos sobre las concentraciones del antígeno prostático específico.

1.3. Histología del cáncer de próstata.

El diagnóstico de cáncer de próstata se consigue mediante el estudio histopatológico microscópico. La obtención de material para el diagnóstico suele realizarse mediante biopsias de próstata, aunque en ocasiones es un hallazgo en el tejido prostático que se ha obtenido por otras causas (resección transuretral, adenomectomía o cistoprostatectomía).

Más del 95% de los cánceres de próstata son adenocarcinomas, y el 85% de éstos se encuentran en la zona periférica (el resto aparece sobre todo en la zona transicional), siendo multifocales también en un 85% de los casos si se estudia toda la glándula.

El grado histológico de la biopsia o en la pieza quirúrgica del adenocarcinoma prostático es determinado según las características tisulares. La muestra es clasificada según la escala modificada de Gleason (46), (47), (48), basada en características microscópicas específicas, que reflejan la agresividad del tumor que varían de 1 a 5, siendo 5 el patrón más agresivo.

El patrón 1 presenta glándulas muy diferenciadas, pequeñas, muy similares entre si, sin estroma interpuesto, formando lóbulos, con células de grandes nucléolos, mientras que el grado 5 no presenta ninguna disposición glandular.

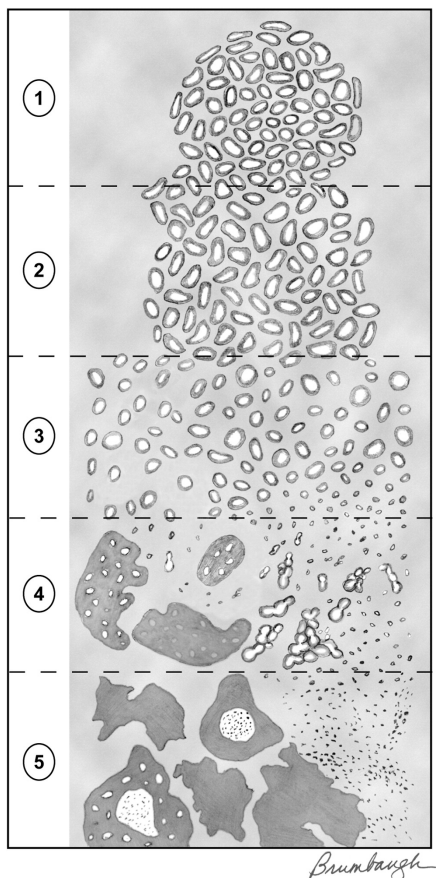


Figura 10: Esquema del sistema de clasificación de Gleason modificado. (46)

Tabla 4: Sistema de Gleason modificado para el cáncer de próstata (46)

Patrón 1	Nódulos circunscritos con acinos apretados pero separados, uniforme, de tamaño medio, redondos u ovalados (glándulas más grandes que en patrón 3).
Patrón 2	Como el patrón 1, bastante circunscrita, sin embargo al borde del nódulo tumoral puede haber infiltración mínima. Además las glándulas están dispuestas más libremente y no es tan uniforme como el patrón de Gleason 1.
Patrón 3	Unidades glandulares aisladas. Normalmente glándulas más pequeñas que las que se ven en el patrón de Gleason 1 ó 2. Infiltrados en y entre los acinos de la próstata no neoplásica así como en su interior. Marcada variación en el tamaño y forma.
Patrón 4	Glándulas microacinares fusionadas, mal definidas, sin estroma intermedio, grandes glándulas cribiformes de borde irregular. Aumento de infiltrado.
Patrón 5	Básicamente no hay diferenciación glandular, aparecen cordones o células individuales, comedocarcinomas con necrosis central rodeada por papilas, masas cribiformes o sólidas.

Cuando se observa una pieza microscópica de cáncer de próstata, lo normal es encontrar diferentes patrones histológicos, lo que hace difícil definirse por un grado u otro de diferenciación. La clasificación o grado de Gleason simplifica este problema sumando el patrón predominante y el patrón más agresivo en la muestra por lo que oscila de 2 a 10 (49). Actualmente, el patrón de Gleason mínimo que puede diagnosticarse en el cáncer de próstata es 3, por lo que el sumatorio de Gleason actual más bajo es $3+3=6$.

En las figuras 11, 12 y 13 se pueden ver microfotografías que muestran las características morfológicas de diferentes grados de Gleason (46).

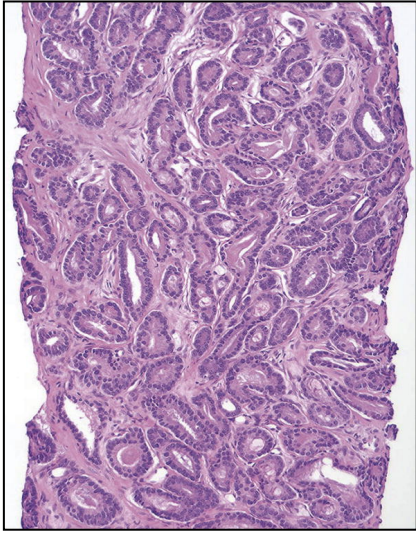


Figura 11: Carcinoma de próstata Gleason 3+3=6, compuesto por pequeñas glándulas aisladas (46).

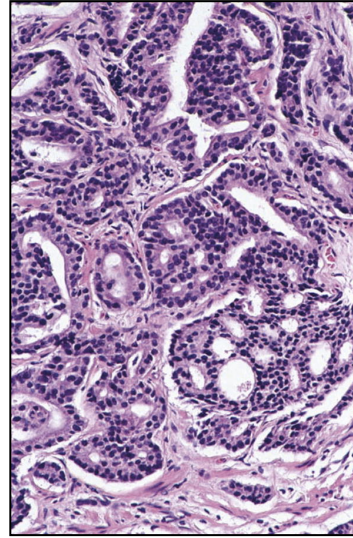


Figura 12. Adenocarcinoma puntuación Gleason 4 + 4 = 8, con grandes glándulas cribriformes irregulares (46).

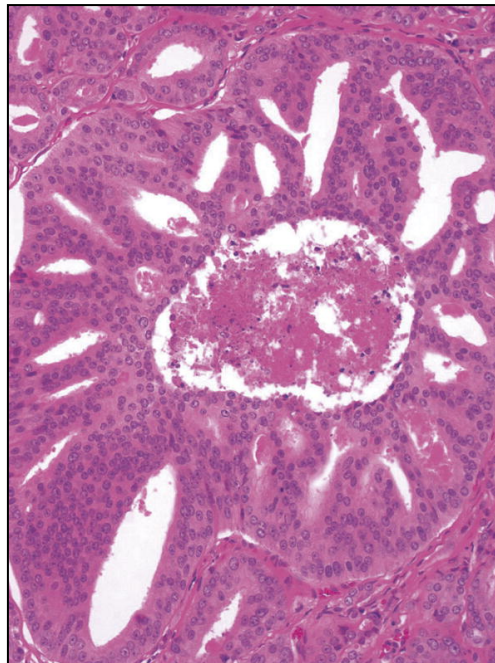


Figura 13 . Cáncer Gleason 5, con glándula cribriforme que contiene comedonecrosis central (46).

El grado de Gleason es el parámetro clínico predictor más importante del pronóstico del cáncer de próstata. Gleason mayor o igual de 7, asocia mayor riesgo de extensión extra prostática, riesgo de recurrencia tras tratamiento curativo y mayor mortalidad cáncer específica.

Estos datos se publicaron en 2011, tras 15 años de seguimiento de 11521 pacientes tras prostatectomía radical. Pacientes con Gleason 6 presentaron una mortalidad cáncer específica de 0,2-1,2%, los pacientes con Gleason 3+4 de 4,2-6,5%, Gleason 4+3 de 6,6-11% y pacientes con Gleason igual o mayor de 8 de 26-37% (50).

Los varones diagnosticados de cáncer de próstata en España en 2010 presentaron en un 56,23% de los casos un grado de Gleason igual a 6, un 26,55% presentaron un grado de Gleason igual a 7 y el 16,71% restante un grado Gleason igual o mayor de 8. De los Gleason 7, cerca del 60% fueron 3+4 y el 40% 4+3 (51).

1.3.1. Lesiones preneoplásicas.

Las lesiones que actualmente se consideran precursoras del cáncer de próstata son dos, la hiperplasia adenomatosa atípica y la neoplasia intraepitelial prostática (PIN). La hiperplasia adenomatosa atípica es la lesión precursora menos frecuente. Se origina en la zona de transición y su margen de diagnóstico oscila entre el 1 % en las biopsias prostáticas (52) y el 23% en las piezas de prostatectomía radical (53). Sus características histológicas y citológicas, que son intermedias entre la hiperplasia benigna de próstata y el carcinoma bien diferenciado, sugieren que se trata de una lesión precursora de carcinoma en la zona de transición. La hiperplasia adenomatosa atípica se caracteriza por la formación de nuevas estructuras microglandulares, con una capa de células basales incompleta y con distintos grados de atipia nuclear y/o nucleolar. La desaparición de la capa de células basales indica que se trata de un carcinoma (54), (55,56). Sin embargo, normalmente el carcinoma localizado en la zona de transición proviene de la invasión de tumores originados en la zona periférica, que son más frecuentes y abarcan una mayor extensión que los de esta zona.

La neoplasia intraepitelial prostática (PIN, “prostatic intraepithelial neoplasia”), agrupa a una serie de entidades que se definen por la proliferación intraepitelial de las células secretoras del sistema ductal-acinar de la próstata. Se caracteriza por un espectro de rasgos de atipia citológica (desde cambios mínimos hasta adenocarcinoma franco). En 1965 McNeal (57) sugirió la posible naturaleza maligna de esta lesión y en 1985 conjuntamente con Bostwick, describieron los criterios diagnósticos para su reconocimiento (58).

Esta denominación incluye lesiones caracterizadas por atipia nuclear neoplásica de las células lumbinales, con persistencia total o parcial de la membrana basal sin evidenciarse su ruptura (59). Esta definición engloba a los cambios moderados (PIN bajo

grado), con los más obvios (PIN alto grado o HGPIN). Debido a la escasa reproducibilidad del PIN de bajo grado, su diagnóstico suele obviarse y es el PIN de alto grado el que tiene más interés desde el punto de vista clínico (60).

La neoplasia intraepitelial prostática de alto grado y el cáncer de próstata muestran algunas interrelaciones epidemiológicas (ambas lesiones son más frecuentes con la edad), topográficas (proximidad de ambas lesiones en los especímenes de prostatectomía en el 70% de los casos), morfológicas (atipia con aumento del tamaño y la irregularidad nuclear), y evidencias genético-moleculares (aumento en el cromosoma 7q31 y 8q, pérdida de 8p, 10q, 16q y 18q, expresión de a-metilacil-CoA racemasa (AMACR) (61), siendo todas ellas indicios para considerarse como precursoras de cáncer de próstata.

1.3.2. Evolución de la neoplasia intraepitelial prostática de alto grado.

Se han descrito cuatro patrones arquitectónicos de la neoplasia intraepitelial prostática de alto grado (HGPIN): plano 28%, acolchado 87%, micropapilar 85% y cribriforme 32% (62). Generalmente los patrones se combinan unos con otros si bien existe la posibilidad de transformación de uno en otro. Esta suposición está reforzada por distintos autores, basándose en la observación de que las células más centrales de los subtipos papilar y cribriforme son más indiferenciadas y pierden más su heterocigosidad que las otras que están más cercanas a la membrana, y también que los carcinomas asociados a esos patrones de HGPIN son clínicamente más agresivos (63), (64), (65). Estas observaciones hacen que diversos autores consideren la posibilidad que estos cambios conduzcan a un carcinoma intraductal (66). Sin embargo, la falta de reproducibilidad de esta situación ha hecho que esta posibilidad se haya rechazado por consenso.

Otra característica a señalar es la interrelación entre HGPIN y el carcinoma invasivo inicial. La continuidad entre el carcinoma y el HGPIN se ha observado en un 47.6% de los casos con pequeños focos de carcinoma invasor (67), y algunos estudios morfométricos han señalado a la microinvasión inicial con la selección clonal y la salida a superficie de clones que podría ser la responsable del fenotipo invasor (68).

Sin embargo, y dejando a un lado lo comentado anteriormente, la transición de un epitelio normal a uno de cáncer invasivo prostático sin un estadio morfológico intermedio también es considerado por distintos autores (69).

1.4. Diagnóstico del cáncer de próstata.

Para diagnosticar el cáncer de próstata actualmente disponemos de una serie de herramientas que incluyen, una adecuada exploración física entre las que destaca el tacto rectal; medición de diferentes determinaciones analíticas, sobre todo la concentración sérica de PSA y las pruebas de imagen, fundamentalmente la ecografía transrectal y la resonancia magnética.

La obtención de tejido prostático suele realizarse a través de biopsias de próstata en aquellos pacientes que cumplan los criterios para ello, pero también se puede obtener tejido prostático mediante otras técnicas quirúrgicas que pueden hallar de forma incidental cáncer de próstata en el tejido obtenido.

1.4.1. Clínica del cáncer de próstata.

Los síntomas derivados del crecimiento local del cáncer de próstata, derivan de las estructuras vecinas afectadas, por lo que rara vez el cáncer de próstata causa síntomas hasta estadios tumorales avanzados o metastásicos, diagnosticándose en la mayoría de los casos en fases asintomáticas. El crecimiento local del tejido tumoral hacia la luz de la uretra posterior o cuello vesical puede cursar con síntomas miccionales y/o irritativos similares a los producidos por la hiperplasia benigna de próstata (que puede ser concomitante con el cáncer de próstata). La infiltración trigonal puede provocar insuficiencia renal aguda o crónica de causa obstructiva, inicialmente por ocupación meatal o ureteral distal. La invasión del complejo ampulo-vesículo-ductal puede causar disminución del volumen eyaculado o hemospermia, mientras que si el cáncer de próstata se extiende por las ramas del plexo pelviano que lleva las fibras erectoras de los cuerpos cavernosos, puede aparecer disfunción eréctil progresiva. Como síntoma de mal pronóstico, el cáncer de próstata puede infiltrar los cuerpos cavernosos penianos en fases muy avanzadas, por lo que podría cursar con priapismo.

En fases avanzadas, el compromiso ganglionar puede oprimir los vasos obturadores o los iliacos causando edemas en los miembros inferiores. Las metástasis óseas pueden generar dolor óseo o anemia secundaria a reemplazo de medula ósea. En casos excepcionales el cáncer de próstata puede cursar con fibrosis retroperitoneal por diseminación periureteral, síndromes paraneoplásicos u otras alteraciones sistémicas graves como coagulación intravascular diseminada o sepsis urinaria bacteriana por piodrositis secundaria a obstrucción ureteral.

En el registro nacional del cáncer de próstata del año 2009 se observó que el 39,5% de los participantes analizados presentaban síntomas del tracto urinario inferior achacables a hiperplasia benigna de próstata concomitante (volumen prostático medio 44,43 cc), mientras que solo un 11,6% de los pacientes presentaban otros síntomas locales o sistémicos asociados al cáncer de próstata. Como dato complementario y en relación a la edad media al diagnóstico (69 años), el 62,2% de los pacientes presentaban una o más comorbilidades (51).

Debido a la ausencia de clínica en la gran mayoría de los pacientes con cáncer de próstata, la sospecha de enfermedad recae sobre todo en la exploración física y en pruebas complementarias (70).

1.4.2. Tacto rectal.

Cerca del 5% de los cánceres de próstata diagnosticados en España en la actualidad, presentan niveles de PSA menores de 4 ng/ml, por lo que la exploración física, en concreto el tacto rectal, sigue siendo fundamental para detectar dicha patología en estos pacientes (51), (71). El tacto rectal es una maniobra fácil de realizar y barata, aportando gran información para la clínica diaria. Tras la inspección anal se procede a la exploración digital del canal rectal. Además de valorar tono y patología esfinteriana y tras una exploración rectal, se procede a la palpación de la cara posterior prostática cubierta por la mucosa rectal. En más de la mitad de los casos pueden notarse dos “lóbulos” prostáticos de consistencia fibroelástica o gomosa separados por un surco medio (ninguna de estas estructuras tiene independencia histológica). La estimación del volumen prostático en cuatro grupos según su tamaño se correlaciona con grupos volumétricos clásicos ecográficos.

Un cáncer de próstata puede llegar a diagnosticarse mediante tacto rectal, siempre que el volumen de la lesión sea mayor de 0,2 ml, sugiriendo patología neoplásica una induración nodular o difusa del tejido prostático. Clásicamente se considera que un 18-20% de los cánceres de próstata son diagnosticados mediante tacto rectal exclusivamente, aunque con el aumento del diagnóstico por PSA, este porcentaje cada vez es menor (72). Debido a la importante subjetividad y poca reproducibilidad de la exploración se observa gran sub/sobre-estadificación comparada con los hallazgos anatómo-patológicos, alcanzando una sensibilidad del 52% y una especificidad del 81% para predecir enfermedad limitada a próstata (70).

Un 50% de los tactos rectales sospechosos asocian cáncer de próstata, y más de la mitad de éstos se encuentra en estadios avanzados. Cerca del 70% de los cánceres de próstata que parecen unilaterales al tacto rectal son bilaterales tras estudio histológico. En España, el registro nacional detectó que el 34,5% de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata, presentaban un tacto rectal alterado (51). La probabilidad de presentar cáncer de próstata, con un tacto rectal sospechoso de neoplasia parece independiente del nivel de PSA, aunque hay estudios que muestran relación entre ambos factores como el descrito por Muta M. Issa, en el que indica que un tacto rectal sospechoso de malignidad no parece aumentar con PSA menor de 10 ng/ml, mientras que con mayores valores séricos de PSA el odds ratio aumenta a 2,15 (95% CI: 1.05–4.43) (73).

1.4.3. Antígeno Prostático Específico (PSA).

El PSA fue identificado en humanos en 1970, posteriormente purificado y caracterizado en 1979 y aislado en suero humano en 1980, (74) utilizándose desde entonces como posible marcador tumoral en el cáncer de próstata, convirtiéndose en la actualidad en el marcador más utilizado en la medicina.

El PSA es una glicoproteína de la familia de las calicreinas, que se sintetiza en el epitelio de la glándula prostática y de las glándulas periuretrales. Se trata de una proteasa que se elimina en el líquido prostático y cuya acción fisiológica es licuar el coágulo seminal, formado por semenogilinas I y II y fibronectina, permitiendo un incremento de la motilidad espermática (75).

Al antígeno prostático específico (PSA), también de le conoce como semenogelasa, antígeno p30 o calicreina-3, es una glicoproteína de 34 kD, genéticamente ubicada en el cromosoma 19. Es secretada de forma casi exclusiva, por las células de las glándulas prostáticas, en altas concentraciones en el líquido seminal, con la función de licuar el coágulo seminal formado por la semenogelina .

El PSA sérico se encuentra unido a pequeñas estructuras ácidas y glucosaminicas (PSA libre) aunque lo normal es que forme complejos proteicos con proteínas antiproteasas AQT y MG (PSA ligada). La determinación habitual bioquímica es el PSA total, es decir, la cuantificación de las formas ligadas y libres. Se estima que la vida media del PSA es de 2-3 días (70).

Al producirse de forma casi exclusiva en la próstata, el PSA puede ser considerado un marcador órgano-específico aunque no cáncer-específico, pues puede elevarse de forma secundaria a otras patologías prostáticas (hiperplasia benigna de próstata, prostatitis,

etc.) o condiciones externas (manipulación uretral, tacto rectal, biopsias prostáticas, eyaculación, etc.). Mientras que las elevaciones de PSA derivadas de prostatitis, biopsias de próstata o manipulaciones uretrales pueden requerir más de 4 semanas de depuración para no crear falsos positivos, la eyaculación en varones de más de 50 años tan solo precisa de 48 horas(70).

En ausencia de cáncer de próstata los niveles de PSA varían con la edad (76), la raza, el volumen prostático y la hiperplasia benigna de próstata. Se cree que el PSA aumenta un 4% por cada mililitro de volumen prostático, mientras que cada gramo de hiperplasia benigna de próstata aporta 0,15-0,3 ng/ml de PSA. El valor del PSA se considera una variable continua cuantitativa, de manera que a mayor concentración, mayor riesgo de padecer cáncer de próstata, siendo medidor del volumen tumoral de forma indirecta.

La Asociación Europea de Urología recomienda el uso del tacto rectal y la medición del PSA, como las principales herramientas diagnósticas del cáncer de próstata, pues se ha comprobado que la utilización de ambas técnicas maximiza el poder diagnóstico de las mismas por separado (77). Aunque se conocen pacientes con cáncer de próstata con bajos niveles de PSA (78), generalmente mayor nivel de PSA asocia mayor riesgo de presentar cáncer de próstata, pero actualmente no existe ningún punto de corte para la detección del mismo. Según el registro nacional de cáncer de próstata de 2009, la mediana de PSA de los varones españoles con cáncer de próstata fue de 8 ng/ml. El 62,9% de los varones diagnosticados de cáncer de próstata fueron diagnosticados con un nivel de PSA menor o igual de 10 ng/ml (51).

El PSA se utiliza en prácticamente todos los nomogramas de predicción de cáncer de próstata y forma parte de los elementos que clasifican el cáncer de próstata según los niveles de recurrencia tras un tratamiento curativo, pero la variabilidad de los datos actuales respecto a la asociación pronóstica con el cáncer de próstata hace que su papel no esté del todo aclarado (79).

Debido a que no existe un punto de corte claro a nivel internacional de PSA y a la contaminación de los niveles de PSA en relación a otras patologías o condiciones como la hiperplasia benigna de próstata o la edad, se han estudiado múltiples variaciones o complementos analíticos del mismo para poder afinar en el diagnóstico de cáncer de próstata:

1.- Densidad de PSA:

Cociente entre los niveles de PSA total y el volumen prostático medido por ecografía. En algunos estudios se ha podido comprobar una relación directa entre la densidad de PSA y la probabilidad de cáncer de próstata, aunque no ha podido confirmarse de forma clara. Los estudios que han podido encontrar asociación entre densidad de PSA y cáncer de próstata toman 0,15 ng/ml/cc como valor umbral a partir del cual el riesgo de padecer cáncer de próstata es mayor (80), (81).

2.- Velocidad del PSA:

El concepto de velocidad de PSA surge desde la posibilidad de corrección de los niveles de PSA total de acuerdo al tiempo transcurrido entre las mediciones. Velocidades menores de 0,75 ng/ml al año se corresponden con cambios fisiológicos o a hiperplasia benigna de próstata, pero una velocidad mayor a 0,75 ng/ml al año se considera sugestiva de cáncer de próstata, debido al mayor crecimiento celular tumoral respecto a procesos benignos. El tiempo mínimo para que la velocidad de PSA sea útil es de 18 meses y a ser posible deben de haberse tomado como mínimo 3 determinaciones. Una variación de esta medida es el tiempo de duplicación de PSA, que mide cuanto tiempo ha necesitado el PSA para doblar su cuantía. Aunque la Asociación Europea de Urología sugiere una capacidad diagnóstica limitada, hay estudios que han comprobado que la velocidad de PSA (y no la duplicación del mismo) se encuentran relacionados con cáncer de próstata de alto riesgo (82).

3.- PSA libre/total:

Producto del cociente entre la cantidad de PSA libre y la cantidad de PSA total. Se ha comprobado que los varones con cáncer de próstata tienen mayor proporción de PSA ligado a antiproteasas en el suero que los que no tienen cáncer de próstata. Esta diferencia puede deberse a la expresión diferencial de isoformas de PSA en el tejido de la zona transicional (origen de la hiperplasia benigna de próstata), en comparación con la zona periférica, que podrían unir en menor proporción el PSA libre, aunque también se valora a posibilidad de que el PSA vertido desde las células neoplásicas, sea debido a apoptosis, mientras que el secundario a hiperplasia benigna de próstata lo sea por secreción normal y quede libre más fácilmente. El PSA libre/total se emplea en pacientes que presenten niveles de PSA total entre 2-4 y 10 ng/ml, intervalo conocido como zona gris por la poca capacidad diagnóstica del PSA total para cáncer de próstata. Se considera que menores porcentajes asocian una mayor probabilidad de presentar cáncer de próstata, aunque no

está claro el punto de corte. Se han presentado datos con detección de cáncer de próstata del 56% en valores de PSA libre/total menores de 10% y del 8% en valores de PSA libre/total mayores de 25% (83), (84).

Mientras que los niveles de PSA libre/total parecen verse contaminados por el volumen prostático y la hiperplasia benigna de próstata, no se ven reducidos (a diferencia del PSA total) en pacientes que estén bajo medicación con inhibidores de la enzima 5-alfa-reductasa (finasterida, dutasterida).

4.- PCA3:

ARN no codificante altamente expresado en los tejidos tumorales prostáticos. El valor que se utiliza en este test (aprobado para el uso en la práctica clínica en febrero del año 2012), mide la relación entre ARNm del PSA y el ARNm PCA3 en la primera fracción de una micción realizada tras un masaje prostático. Estos resultados tampoco se ven alterados por la toma de inhibidores de la enzima 5-alfa-reductasa.

Niveles elevados del marcador PCA3 se relacionan con una mayor probabilidad de detección de cáncer de próstata en biopsias prostáticas. Actualmente podría usarse según la FDA en varones de más de 50 años, con una o más biopsias de próstata negativas en los que el urólogo recomiende una nueva biopsia (85).

5.- p2-PSA:

La proenzima 2 del PSA y sus derivados conocidos como %p2-PSA y “phi” (combinación matemática entre PSA total, PSA libre y p2-PSA), han demostrado ser los predictores más potentes de cáncer de próstata en primeras biopsias de próstata en pacientes con PSA total entre 2 y 10 ng/ml, siendo mucho más precisos en el diagnóstico que el PSA total, el PSA libre/total y la densidad de PSA, aunque el elevado precio de estas determinaciones (10-20 veces las determinaciones habituales) hace que no puedan aplicarse de forma rutinaria en la actualidad (86).

6.- Otros biomarcadores en estudio:

Existen actualmente muchos nuevos tipos de biomarcadores que intentan demostrar su eficacia en la detección del cáncer de próstata. La mayoría de ellos han sido estudiados en pequeñas muestras dado su elevado precio y complejidad, por lo que no se han difundido en la práctica clínica. Los grandes grupos de estudio son los biomarcadores genéticos (mediciones de polimorfismos nucleótidos y genes de fusión, etc.), los biomarcadores celulares (citoqueratinas, P63, AMACR, antígenos de membrana prostatoespecíficos, Ki-67, etc.), los biomarcadores sanguíneos (calicreínas, activador del

plasminógeno-uroquinasa, TGF-Beta1, interleuquina-1, células tumorales circulantes, etc.) y los biomarcadores urinarios (proteínas, ADN, etc.) (87).

1.4.4. Ecografía Transrectal.

La ecografía transrectal de próstata fue descrita por primera vez por Wanatabe y cols. en 1968, su expansión hasta su uso clínico sistemático con los adelantos en tecnología ecográfica y la introducción de los protocolos de biopsia por sextante sistemática por los protocolos de Hodge y cols. (88).

Esta técnica se ha convertido en la piedra angular de muchas intervenciones prostáticas guiadas por imagen como la biopsia, braquiterapia o crioterapia prostáticas.

La ecografía transrectal es una exploración laboriosa e incómoda para el paciente. Se realiza introduciendo el transductor, generalmente de poca frecuencia (de 4 a 10 Mhz), por el canal anal lo que permite obtener imágenes en dos planos, transversal y longitudinal.

Las imágenes típicas de cáncer de próstata son zonas hipoecoicas, generalmente en la zona periférica con bordes irregulares y anfractuosos. Estas imágenes clásicas tan solo se observan en cerca del 50% de los cánceres de próstata no palpables al tacto rectal y en el 70% de los palpables. Esta inespecificidad deriva de la posibilidad de que tanto el tejido prostático sano como otras lesiones prostáticas benignas pueden aparecer como hipoecoicas (atrofia glandular, inflamación, hiperplasia benigna de próstata).

El cáncer de próstata puede presentarse ecográficamente como nódulos isoecoicos en un 30-50% en zona periférica y en un 80% en zona transicional. Menos del 2% de los cánceres de próstata detectados mediante ecografía transrectal han sido descritos como hiperecoicos. No se ha podido establecer una relación entre las escalas de grises de la ecografía transrectal y el grado tumoral o escala de Gleason.

Los nódulos de la zona transicional de hiperplasia benigna de próstata se suelen observar hiperecoicos o isoecoicos, aunque con mayor frecuencia son hipoecoicos. En pacientes con hiperplasia benigna de próstata, conforme aumenta la zona transicional, la zona periférica va comprimiéndose hacia el exterior. El límite entre la zona periférica y la zona transicional suele ser hipoecoica en condiciones normales y suele presentar cuerpos amiláceos hiperecoicos que pueden calcificarse provocando sombras acústicas posteriores que ocultan la zona transicional (70).

1.4.5. Biopsia prostática.

Los valores de PSA a partir del cual se indica la realización de una biopsia prostática, son diferentes según cada servicio de urología de acuerdo a la ausencia de un nivel de corte aceptado internacionalmente, pero tras comprobar un ascenso de niveles de PSA séricos en dos valores analíticos, medidos en el mismo laboratorio, separados por unas pocas semanas y confirmando ausencia de factores modificadores, se propone al paciente la realización de la biopsia de próstata transrectal ecoguiada. El estudio se realiza bajo anestesia local periprostática y cobertura antibiótica, mediante una aguja tru-cut de 18 Gauges, que se introduce en el propio transductor transrectal. En España, el 98,7% de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata fueron diagnosticados mediante biopsias de próstata (51).

Si bien las áreas hipoeoicas vistas en la ecografía transrectal presentan el doble de probabilidad de contener un cáncer de próstata, hasta el 50% de los cánceres de próstata no serán diagnosticados si solo se biopsian las áreas hipoeoicas, por lo que actualmente se realizan biopsias de próstata de forma sistematizada mediante diferentes protocolos o esquemas. Los protocolos ampliados toman de 10 a 18 cilindros, siempre asociados a anestesia local y en régimen ambulatorio, mientras que los protocolos de saturación toman más de 20 cilindros, suelen precisar anestesia raquídea o sedación (aunque hay centros que las hacen con anestesia local) e ingresan como cirugía mayor ambulatoria. El número de cilindros no está claramente definido, así el British Prostate Testing for Cancer and Treatment Study (89) recomienda tomar 10 cores o cilindros, mientras que el nomograma de Vienna propone según edad y volumen prostático de 6 a 18 cilindros (90).

La frecuencia de complicaciones post-biopsia es relativamente baja. La hematuria leve de menos de un día aparece hasta en un 60-85% de los pacientes, siendo mayor de 1 día en un 14,5% y cediendo en menos de una semana. La hemospermia aparece en un 37,4% de los casos y suele ceder, dependiendo de la frecuencia coital, en un mes. El sangrado rectal por punción de vasos hemorroidales aparece en un 2,2% de los casos. Otras complicaciones menos frecuentes (menos del 1%) son prostatitis agudas bacterianas, epididimitis, sangrado rectal intenso, retención urinaria o shock séptico. Los gérmenes más frecuentemente implicados en procesos febriles son los propios del canal anal y recto: *escherichia coli*, *enterococcus*, *klebsiella*, *bacteroides fragilis* y *clostridium*.

En las biopsias de vesículas seminales el dolor, la hemospermia o disconfort no parecen verse alterados si se asocian a las biopsias de próstata. No se han descrito

dificultades añadidas en la realización de prostatectomías después de biopsias de próstata con o sin cilindros de vesículas seminales (91), (92).

1.4.6. Estudio de extensión del cáncer de próstata.

Debido a la ausencia de cápsula prostática histológica, se usa el término de extensión extra prostática cuando el cáncer de próstata invade más allá de la propia próstata. En general el tamaño del cáncer de próstata se relaciona con su extensión, siendo infrecuente la invasión extra prostática en tumores menores de 0,5 cm². Los cánceres de próstata ubicados en la periferia de la glándula, tienden a extenderse fuera de la misma a través de la invasión del espacio perineural, lo que representa una extensión local a lo largo de un plano de menor resistencia y no la invasión de los vasos linfáticos. La diseminación del cáncer de próstata puede desencadenar la invasión de estructuras locales cercanas como las vesículas seminales, recto, vejiga, uréteres o pared abdominal (70).

Las localizaciones más frecuentes de metástasis local del cáncer de próstata son los ganglios linfáticos pélvicos, mientras que los huesos axiales son los puntos más frecuentes en las metástasis sistémicas. La incidencia real de diseminación ganglionar en el cáncer de próstata no se sabe a ciencia cierta, pues solo se conocen datos de verdadera invasión ganglionar en los pacientes a los que se les realiza linfadenectomía durante una prostatectomía radical. En las series actuales, la incidencia en estos pacientes oscila entre un 2 y un 25%, aunque depende de las características neoplásicas, por lo que no puede hablarse de datos globales de infiltración linfática (93), (94). Las zonas más frecuentes son los territorios obturadores, iliacos externos, iliacos internos e iliacos comunes, aunque se ha comprobado extensión ganglionar hasta regiones más alejadas como la para-aortocava o la inguinal como se puede apreciar en la figura 14. (94)

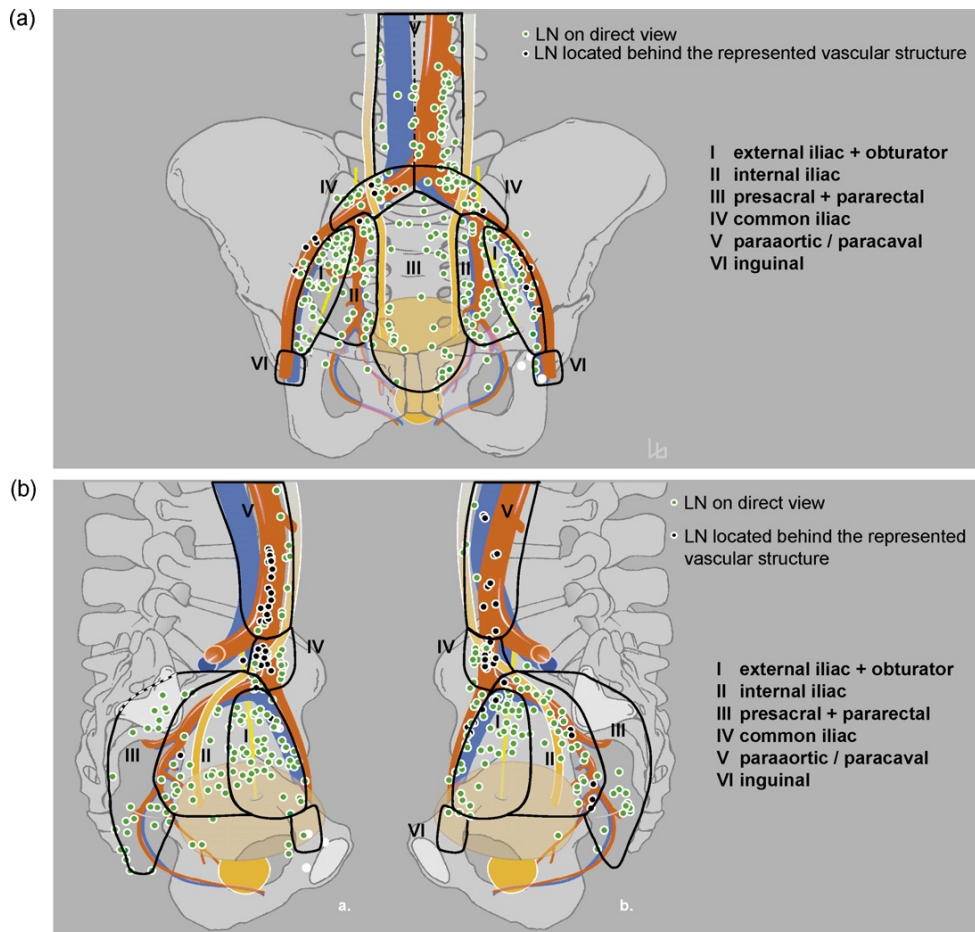


Figura 14: Localización territorial de los ganglios linfáticos encontrados en 34 pacientes tras cirugía. Los ganglios linfáticos están divididos en 6 zonas marcadas en el dibujo en proyecciones antero-posterior y mediolateral derecha e izquierda de la pelvis. (94)

Es importante realizar el estudio de la diseminación del cáncer de próstata en dos momentos diferentes: pre-tratamiento y post-tratamiento. El estudio de la diseminación pre-tratamiento se realiza a todos los pacientes y sirve para poder estadificar adecuadamente la enfermedad y conocer su extensión para adaptar el tratamiento seleccionado según la misma; mientras que el estudio post-tratamiento se realizará solo en aquellos pacientes que, dependiendo de la evolución que presenten, necesiten de nuevas herramientas que ayuden a conocer si la enfermedad progresa. Dentro del estudio de extensión pre-tratamiento encontramos los nomogramas y las pruebas de imagen.

Los nomogramas son herramientas diseñadas para ayudar a la toma de decisiones basadas en diferentes factores de riesgo disponibles. Incorporando los datos del paciente que se va a estudiar, informan del riesgo de determinada característica basado en la población sobre la que se realizó el estudio, por lo que necesitan de validaciones externas para confirmar que dicha población es superponible a otras. Los nomogramas más

utilizados en la práctica clínica son los del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center y el creado por Briganti y col. (95).

Las pruebas de imagen que actualmente se usan, tomografía computerizada resonancia magnética, no se realizan a todos los pacientes con cáncer de próstata de forma rutinaria, debido a la baja sensibilidad diagnóstica para adenopatías que presentan para este proceso. Por este motivo, estas pruebas deben reservarse a pacientes con alta probabilidad de presentar extensión ganglionar (Gleason mayor de 7, estadios T2b-T3 o PSA mayor de 20 ng/ml), de forma que el conocimiento de esta diseminación pueda influir en la toma de decisiones terapéuticas. En pacientes asintomáticos con PSA menor de 20 ng/ml y sumatorios de Gleason menor de 7, la probabilidad de encontrar metástasis linfáticas en tomografía computerizada o resonancia magnética nuclear es aproximadamente del 1%. Tanto la tomografía computerizada como la resonancia magnética nuclear presentan una sensibilidad de 42% y 39% respectivamente y una especificidad del 82%, en gran parte debido a que el 75% de los ganglios metastásicos suelen ser menores de 8-10 mm, tamaño mínimo que necesitan las técnicas de imagen para diagnosticar una adenopatía maligna.

Nuevas técnicas de contraste que usan nanopartículas de óxido férrico pueden llegar a aumentar su sensibilidad hasta un 91%, pero se consideran técnicas experimentales y, por supuesto, de coste elevado (96).

La tomografía por emisión de positrones asociada al trazador 18-fluoro-2-dexiglucosa no ha tenido mucho éxito debido a la baja tasa metabólica del cáncer de próstata, no obstante se están analizando nuevos trazadores que puedan mejorar la detección (93). En los últimos meses se están publicando esperanzadores estudios que analizan el uso del ganglio centinela (pre/intra-cirugía) para analizar la diseminación linfática del cáncer de próstata (97). La linfadenectomía sigue siendo la técnica de elección para determinar la invasión ganglionar, aunque presenta el inconveniente de que al realizarse durante la cirugía no aporta datos pre-tratamiento.

El esqueleto axial está invadido en aproximadamente en el 85% de los pacientes que mueren por el cáncer de próstata y solo un 25% de las metástasis óseas son sintomáticas. Columna, pelvis y costillas son los huesos más afectados por las metástasis óseas del cáncer de próstata, siendo cráneo, fémur, escápula y esternón menos frecuentes debidos a extensiones más tardías. Valores elevados de fosfatasa alcalina puede indicar la presencia de metástasis óseas en un 70% (98), pero la gammagrafía ósea basada en tecnecio sigue siendo la prueba de imagen más frecuentemente utilizada para detectarlas.

Aunque la gammagrafía ósea tiene una sensibilidad muy alta, su especificidad no lo es tanto pues se ve muy artefactada por gran cantidad de lesiones benignas. Las imágenes típicas del cáncer de próstata en las gammagrafías óseas, son aumentos focales de captación del radiotrazador producido por la respuesta osteoblástica que tiene lugar por la invasión ósea. Estas lesiones suelen ser múltiples y de tamaños variados. Aunque muy infrecuentes, pueden aparecer como imágenes fotopénicas por disminución de la captación del trazador.

Para pacientes sintomáticos y/o aquellos con una expectativa de vida de más de 5 años, es adecuada una gammagrafía ósea si tuvieran algo de lo siguiente: 1) enfermedad T1 con PSA de más de 20 ng/ml o enfermedad T2 con PSA de más de 10 ng/ml; 2) un Gleason de 8 o más, 3) tumores T3 a T4; o 4) enfermedad sintomática. (99)

La radiología convencional puede aportar información en el cáncer de próstata metastásico, en forma de lesiones osteoblásticas u osteolíticas. Las lesiones osteoblásticas deben reemplazar un mínimo de 30% de la densidad ósea normal por metástasis para poder ser detectadas, mientras que las lesiones osteolíticas precisan de destrucción del tejido esponjoso mayor del 66%. Por tanto, debido a la baja capacidad de detección precoz y a su limitada sensibilidad y especificidad estas pruebas no se consideran actualmente de primera opción en el diagnóstico de las metástasis óseas axiales, pero sí se usan en análisis de fracturas de huesos largos o como estudio complementario de lesiones solitarias (100).

Los focos óseos metastásicos se muestran en la resonancia magnética nuclear como señales de intensidad reducida en T1, mientras que la grasa medular adyacente presenta una alta señal. En secuencias T2 las señales son más variables. La sensibilidad para detectar metástasis óseas es semejante a la gammagrafía ósea e incluso mayor según las técnicas actuales. La resonancia magnética nuclear podría confirmar hasta un 25% de los casos que en la gammagrafía ósea son considerados dudosos o no concluyentes.

El uso de resonancia magnética multiparamétrica en la estadificación y caracterización del cáncer de próstata se ha desarrollado en los últimos años. Para ser definidas como "multiparamétricas", las imágenes de resonancia deben ser adquiridas con al menos una secuencia más aparte de la T2 anatómica ponderada, como las DWI o las imágenes mejoradas por contraste dinámico (dynamic contrast enhanced images, DCE).

La evidencia apoya la implementación de la resonancia multiparamétrica en varios aspectos del manejo del cáncer de próstata. En primer lugar ayuda a detectar tumores grandes y diferenciados de forma deficiente (es decir, puntuación de Gleason 7) (101).

La resonancia multiparamétrica se ha incorporado en los protocolos de biopsia dirigida por fusión de resonancia con ecografía transrectal, que ha llevado a un aumento del diagnóstico de tumores de alto grado con un menor número de muestras de biopsia, a la vez que redujo la detección de tumores de bajo grado e insignificantes (102), (103).

En segundo lugar, la resonancia multiparamétrica ayuda en la detección de extensión extracapsular (estadio T), con altos valores predictivos negativos en hombres de bajo riesgo (104).

Los resultados de la resonancia multiparamétrica pueden informar en la toma de decisiones con respecto a la cirugía preservadora del nervio (105). En tercer lugar, la resonancia multiparamétrica ha demostrado ser equivalente a la TC para la estadificación ganglionar (estadio N) (106), (107).

Finalmente, la resonancia multiparamétrica supera a la gammagrafía ósea y la radiología convencional para la estadificación de las metástasis (estadio M), con una sensibilidad de 98 % a 100 % y una especificidad de 98 % a 100 % (frente a sensibilidad de 86 % y especificidad de 98-100 % para la gammagrafía ósea más radiología convencional) (108).

La utilización de PET/TC de colina se ha utilizado para detectar y diferenciar el cáncer de próstata del tejido benigno (109). La sensibilidad y especificidad de la técnica para la reestadificación de pacientes con fracaso bioquímico son de 85 % y 88 %, respectivamente (110)56 . La PET/TC de colina puede ser útil para detectar metástasis a distancia en estos pacientes.

Cuando se sospeche de la afectación de otros órganos como los pulmones, el hígado, las glándulas suprarrenales, los testículos, el cerebro o la piel se deberán utilizar los pruebas pertinentes según la sospecha clínica de invasión (96,100).

1.5. Estadificación tumoral del cáncer de próstata (TNM).

Una vez confirmado el diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma prostático mediante biopsias de próstata y realizado el estudio de extensión necesario para cada paciente se puede clasificar el tipo de cáncer de próstata según su estadificación en el sistema TNM. El sistema TNM es uno de los sistemas de estadificación de mayor uso en la mayoría de las neoplasias (aceptado por la International Union Against Cancer (111) y por el American Joint Committee on Cancer).

El sistema TNM se basa en tres grandes parámetros: la extensión del tumor o T, el grado de diseminación a los ganglios linfáticos regionales o N y la presencia de metástasis

a otros órganos diferentes de los ganglios regionales o M. La séptima edición del TNM para el cáncer de próstata del año 2009 hace referencia a una estadificación clínica o pre-quirúrgica y a una estadificación patológica o post-quirúrgica.

La clasificación clínica o cTNM estadifica el cáncer de próstata según datos obtenidos mediante la exploración física, técnicas de imagen, endoscopias, biopsias u otras exploraciones relevantes, mientras que la clasificación patológica o pTNM estadifica el cáncer de próstata tras el análisis del espécimen post-quirúrgico (tabla 5).

Tabla 5. Clasificación TNM del cáncer de próstata, 7ª edición, 2009 (111).

cTx	No se puede evaluar el tumor primario.
cT0	No hay evidencia de tumor primario.
cT1	Tumor no evidente clínicamente, no palpable ni visible mediante técnicas de imagen. cT1a Tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión menor o igual al 5% del tejido prostático obtenido. cT1b Tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión mayor del 5% del tejido prostático obtenido. cT1c Tumor identificado mediante biopsia prostática.
c/pT2	Tumor limitado a la próstata. c/pT2a El tumor abarca la mitad de un lóbulo o menos. c/pT2b El tumor abarca más de la mitad de un lóbulo pero no ambos lóbulos. c/pT2c El tumor abarca ambos lóbulos.
c/pT3	Tumor que se extiende más allá de la cápsula prostática. Si el tumor invade ápex o la cápsula no es perforada en todo su espesor debe catalogarse como T2. c/pT3a Extensión extracapsular unilateral o bilateral. c/pT3b Tumor que invade vesículas seminales (uni o bilateralmente)
c/pT4	Tumor que invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales: cuello vesical, esfínter urinario externo, recto, músculos elevadores del ano y/o pared pélvica.
c/pNx	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
c/pN0	No se demuestran metástasis ganglionares regionales.
c/pN1	Metástasis en ganglios linfáticos regionales, considerándose éstos los ganglios iliopélvicos localizados por debajo de la bifurcación de las arterias ilíacas primitivas.
cM0	No hay metástasis a distancia.
cM1	Metástasis a distancia. cM1a Ganglios linfáticos no regionales. cM1b Huesos. cM1c Otras localizaciones.

Las condiciones del cáncer, adjudican un número específico a cada parámetro para indicar el tamaño o extensión del tumor y el grado de diseminación del cáncer, por ejemplo T3bN1M0. En el caso del cáncer de próstata, la clasificación TNM (111) solo se aplica a los adenocarcinomas, pues los carcinomas de células transicionales de la próstata son clasificados como un tumor uretral. Añadiendo al TNM los valores séricos del PSA total y el grado de Gleason de la pieza sobre la que se realiza el diagnóstico histológico se han establecido cuatro grupos de mejor a peor pronóstico (Tabla 6) (10).

Tabla 6. Grupos pronósticos del cáncer de próstata. (10)

	T	N	M	PSA (ng/ml)	Gleason
Grupo I	T1a-c	N0	M0	<10	≤6
	T2a	N0	M0	<10	≤6
Grupo IIa	T1a-c	N0	M0	≥10 y <20	≤6
	T1a-c	N0	M0	<20	7
	T2a	N0	M0	>10 y <20	≤6
	T2a	N0	M0	<20	7
	T2b	N0	M0	<20	≤7
Grupo IIb	T2c	N0	M0	Cualquier PSA	Cualquier Gleason
	T1-2	N0	M0	≥20	Cualquier Gleason
	T1-2	N0	M0	Cualquier PSA	≥8
Grupo III	T3a-b	N0	M0	Cualquier PSA	Cualquier Gleason
Grupo IV	T4	N0	M0	Cualquier PSA	Cualquier Gleason
	Cualquier T	N1	M0	Cualquier PSA	Cualquier Gleason
	Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier PSA	Cualquier Gleason

Existe por último una clasificación que contempla conjuntamente el nivel de PSA, el estadio T del TNM y el grado Gleason, para diferenciar las múltiples situaciones oncológicas del cáncer de próstata localizado en donde el parámetro más alto es el que determina el riesgo global de recurrencia tras tratamiento curativo. Esta clasificación es quizás una de las más importantes para la toma de decisiones para la práctica diaria, en aras a proponer diferentes actitudes y tratamientos.

El primer autor en describirlos fue D'Amico diferenciando 3 grupos: bajo, intermedio y alto riesgo; pero actualmente las guías europeas contemplan un cuarto grupo, el de muy alto riesgo (10)(Tabla 7).

Tabla 7. Grupos de riesgo del cáncer de próstata localizado (10).

	PSA (ng/ml)	T	Gleason
Riesgo Bajo	<10	≤T2a	≤6
Riesgo Intermedio	≥10 y <20	T2b,c	7
Riesgo Alto	≥20	T3a	≥8
Riesgo Muy Alto	-	≥T3b o N1	-

La guía americana NCCN (National Comprehensive Cancer Network) (112) respeta estos grupos pero propone un quinto grupo, el de muy bajo riesgo, que incluye pacientes solo T1c (con ≤ 2 cilindros positivos y ≤ 50% de afectación en cada cilindro), con el resto de características de los de bajo riesgo asociado a una densidad de PSA menor de 0,15 ng/mL/g. (tabla 8).

La guía de práctica clínica del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) desde el año 2002 incorpora una clasificación en grupos de riesgo parecidas a las de la sociedad europea de urología (10), pero con la diferencia que tienen en cuenta el número de factores de riesgo. En los grupos de riesgo intermedio, alto y muy alto cuando el paciente tiene más de un factor de riesgo adverso, pueden cambiarse al grupo de riesgo superior. (112)

Tabla 8. Grupos de riesgo del cáncer de próstata según la guía americana National Comprehensive Cancer Network 1.2015 (NCCN 1.2015). (112)

Muy bajo riesgo:	<ul style="list-style-type: none"> • T1c • Puntuación de Gleason ≤ 6 • PSA < 10 ng/mL • Menos de 3 muestras de biopsias de próstata positivas, ≤ 50 % de cáncer en cada cilindro. • Densidad de PSA $< 0,15$ ng/mL/g
Bajo riesgo:	<ul style="list-style-type: none"> • T1-T2a • Puntuación de Gleason ≤ 6 • PSA < 10 ng/mL
Riesgo Intermedio	<ul style="list-style-type: none"> • T2b-T2c o • Puntuación de Gleason 7 o • PSA 10–20 ng/mL
Riesgo Alto	<ul style="list-style-type: none"> • T3a o • Puntuación de Gleason 8–10 o • PSA > 20 ng/mL
Avanzado localmente: Riesgo Muy alto.	<ul style="list-style-type: none"> • T3b-T4 • Patrón de Gleason primario 5 o • > 4 muestras con puntuación de Gleason 8-10
Metastásico	<ul style="list-style-type: none"> • Cualquier T, N1 • Cualquier T, cualquier N, M1

1.6. Tratamiento del cáncer de próstata.

En este apartado se hará referencia fundamentalmente al tratamiento del cáncer de próstata clínicamente localizado.

La complejidad del manejo terapéutico de los pacientes con cáncer de próstata con enfermedad clínicamente localizada aumenta constantemente. No solo depende de las características del paciente (expectativa de vida) y del tumor (estadio clínico, score de Gleason, PSA, etc.), sino también de las múltiples opciones terapéuticas existentes, que si bien en algunos casos tienen una misma efectividad oncológica presentan diferencias significativas en cuanto a los efectos secundarios.

El tratamiento del cáncer de próstata dependerá de muchos factores entre los que destacan la esperanza de vida del paciente, las comorbilidades asociadas, las características del tumor, el riesgo de recurrencia tras un tratamiento de intención curativa y por último la voluntad del paciente. El arsenal terapéutico del cáncer de próstata es uno de los más ricos ofertados en patología oncológica. En el tratamiento del cáncer de próstata se contempla mucho más que en otros tipos de cánceres la esperanza de vida, que no la edad, aunque se valore de forma indirecta.

Las comorbilidades son también un factor a tener en cuenta en este tipo de pacientes añosos, pues se ha visto que la mayoría de varones con un índice de Charlson mayor o igual a 2 mueren por causas diferentes al cáncer de próstata en 10 años, independientemente de la edad del mismo (113), por lo que ambos parámetros, esperanza de vida y comorbilidades deben de valorarse de forma conjunta.

Los pacientes diagnosticados con cáncer de próstata localizado tendrán por tanto diferentes opciones de tratamiento, las cuales incluyen la vigilancia activa, la prostatectomía radical, radioterapia externa, braquiterapia, terapia hormonal o combinaciones de dos o más de los anteriores. A continuación se describen estas opciones de tratamiento.

1.6.1. Tratamiento Expectante: Observación / Vigilancia Activa.

Las opciones de tratamiento expectante son dos: la observación y la vigilancia activa, ambas surgidas de la falta de necesidad de tratamiento curativo inmediato de muchos de los tipos de cánceres de próstata diagnosticados en la actualidad. Debida a la alta detección y a la baja mortalidad de este cáncer, muchos de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata hoy (bajo o muy bajo riesgo) no serán perjudiciales para los pacientes debido a su lento crecimiento, de forma que esquemas de tratamiento basados en la observación están adquiriendo un especial interés en los últimos años.

La observación implica el seguimiento del curso de la enfermedad con la intención de administrar un tratamiento paliativo cuando aparecen síntomas o un cambio en la exploración física o niveles de PSA que sugieren que los síntomas son inminentes. Cuando se considera indicada la observación en un paciente, no se tratará el cáncer de próstata hasta que se produzca sintomatología local o progresión sistémica, momento en el cual se ofrecerán tratamientos paliativos como resecciones transuretrales desobstructivas o bien tratamientos hormonales/radioterápicos para síntomas derivados de lesiones metastásicas.

Por lo tanto, la observación difiere de la vigilancia activa. El objetivo de la observación es mantener la calidad de vida evitando el tratamiento no curativo cuando es poco probable que el cáncer de próstata cause mortalidad o morbilidad significativa. La principal ventaja de la observación es la posibilidad de evitar efectos secundarios de tratamientos locales o sistémicos innecesarios.

La observación se aplica a los hombres de edad avanzada o a pacientes frágiles con comorbilidades que probablemente sean mayor que el cáncer de próstata.

Dado que el cáncer de próstata no será tratado con intención curativa, en pacientes con expectativa de vida corta, la observación durante el mayor tiempo posible es una opción razonable. El seguimiento debe incluir PSA y tacto rectal con una frecuencia cada 6 meses o mayor, pero sin incluir nuevas biopsias como sí ocurre en la vigilancia activa.

La vigilancia activa implica el control activo del curso de la enfermedad, con la intención de intervenir si el cáncer avanza. A diferencia de la observación, la vigilancia activa se aplica principalmente a hombres más jóvenes con cáncer aparentemente indolente con el objetivo de aplazar el tratamiento y sus efectos secundarios potenciales. Como estos pacientes tienen una expectativa de vida más prolongada, deben ser sometidos a un seguimiento minucioso y el tratamiento debe comenzar inmediatamente en cuanto se constate la progresión del cáncer, para no perder la oportunidad de cura.

Las ventajas de la vigilancia activa incluyen: 1) la posibilidad de evitar los efectos secundarios de la terapia definitiva, que tal vez no sea necesaria; 2) la conservación de la calidad de vida y las actividades normales; 3) la garantía de que los tipos de cáncer latentes de escasa malignidad no reciban tratamiento innecesario y 4) menos costos iniciales.

Las desventajas de la vigilancia activa incluyen: 1) la posibilidad de perder una oportunidad de cura; 2) una posible progresión del cáncer o metástasis antes del tratamiento; 3) el tratamiento de un cáncer más grande o agresivo puede ser más complejo y tener efectos secundarios más graves; 4) una posible mayor dificultad para preservar los nervios en una prostatectomía posterior, lo que reduciría las posibilidades de conservar la potencia después de la cirugía; 5) mayor ansiedad por el hecho de vivir con un cáncer no tratado (114); 6) la necesidad de exámenes médicos frecuentes y biopsias prostáticas periódicas; 7) incertidumbre sobre la evolución natural a largo-plazo del cáncer de próstata no tratado y 8) la falta de determinación del momento oportuno y del valor de los estudios de diagnóstico por imagen periódicos (112).

El seguimiento activo precisa por lo tanto de un seguimiento estrecho que se basa en la realización de tacto rectal, mediciones de PSA y biopsias de próstata periódicas (generalmente anuales). No existen criterios del todo definidos para introducir a un paciente en protocolo de seguimiento activo, aunque los estudios actuales suelen considerar necesario un Gleason <6 , PSA total $\leq 10-15$ ng/ml (algunos autores consideran en lugar del PSA total la densidad de PSA $\leq 0,15-0,2$ ng/cc·dl), estadio $T \leq T1-2a$ y una baja carga tumoral en las biopsias de próstata ($\leq 20-50\%$ de cilindros positivos, $\leq 50\%$ de longitud del cilindro o $\leq 2-3$ biopsias) (10).

Los criterios de cambiar el seguimiento activo a tratamiento curativo están incluso menos definidos, pero básicamente se basan en una progresión en los valores del tiempo de duplicación de PSA (<2-4 años), una progresión histológica en el grado de Gleason (≥ 7) o petición del propio paciente, generalmente debido a la ansiedad que le supone el conocimiento de albergar un cáncer y la posibilidad de darle un tratamiento curativo precoz. En uno de los estudios más conocidos de seguimiento activo (115), se señala que la supervivencia cáncer específica a los 10 años fue del 97,2%, aunque cerca del 30% de los pacientes cambiaron la orientación hacia el tratamiento curativo por los motivos previamente comentados.

En última instancia, una recomendación para la vigilancia activa debe basarse en la ponderación individualizada cuidadosa de una serie de factores: expectativa de vida, estado general de salud, características de la enfermedad, efectos secundarios potenciales del tratamiento y preferencia del paciente. La raza se perfila como otro factor importante a considerar, ya que se ha descrito que los hombres afroamericanos que cumplen los criterios de riesgo muy bajo muestran índices mayores de progresión y patología adversa en comparación con los hombres de otras razas (116).

1.6.2. Tratamiento quirúrgico: prostatectomía radical.

La prostatectomía radical como tratamiento quirúrgico curativo del cáncer de próstata localizado fue desarrollada a principios del siglo XX, por Young (117), en el Hospital Johns Hopkins, a través de un acceso perineal. Campbell , (118), a mediados del siglo XX, popularizó la vía de acceso retropúbica diseñada por Millin (119). A pesar de que con esta técnica se obtenía un buen control local de la enfermedad, no tuvo una gran acogida entre los Urólogos debido a las dificultades técnicas inherentes a la misma, el elevado porcentaje de complicaciones y a que la mayoría de los pacientes se diagnosticaban en un estadio tumoral en los cuales la curación ya no era posible.

Debido al excesivo entusiasmo que despertó el tratamiento hormonal, capaz de conseguir una larga supervivencia relativamente confortable, y a la aparición de la radioterapia externa como tratamiento curativo del cáncer de próstata, la prostatectomía radical fue cayendo en desuso, de tal forma que en 1970 raramente se realizaba esta técnica.

En las tres últimas décadas la conjunción de varios factores: utilización clínica del antígeno específico prostático, posibilidad de realizar biopsias múltiples ecodirigidas de la glándula con una morbilidad y un discomfort muy aceptables para el paciente y el aumento

del interés de los Urólogos por la anticipación diagnóstica, no solo ha producido un aumento de los diagnósticos de cáncer de próstata, sino también una “migración” del estadio en el momento del diagnóstico. De tal forma que la mayoría de los pacientes se diagnostican en la actualidad en un estadio clínicamente localizado. Esta migración del estadio y el mejor adiestramiento técnico de los Urólogos ocasionaron un resurgimiento de la prostatectomía radical.

Los avances en la comprensión de la anatomía de la próstata y de la pelvis en los años recientes, han significado una contribución sustancial para mejorar la técnica quirúrgica en el tratamiento del cáncer de próstata, con la preservación potencial de las estructuras anatómicas responsables de las funciones eréctil y urinaria postoperatoria. El conocimiento de estas estructuras anatómicas es la llave para conseguir una extirpación completa de la próstata y las vesículas seminales preservando a la vez la mejor calidad de vida posible (120).

La prostatectomía radical consiste en la extirpación de la glándula prostática junto con las vesículas seminales y la parte más proximal de los conductos deferentes. Inicialmente la técnica fue descrita mediante un abordaje perineal, posteriormente se realizó de forma retropúbica con cirugía abierta y en la actualidad los abordajes anterógrados laparoscópicos y robóticos son las vías de abordaje preferidas aunque precisan de unas altas curvas de aprendizaje (121).

La prostatectomía radical ha obtenido muy buenos resultados a nivel oncológico en los cánceres de próstata localizados con una supervivencia cáncer específica en torno al 96% en 10 años, aunque cerca del 25% de los pacientes presenten recidivas bioquímicas.

La prostatectomía radical puede asociarse a una linfadenectomía pélvica siempre que el riesgo de presentar enfermedad linfática supere el 5%, punto de corte considerado actualmente como rentable para dicha técnica. Básicamente los pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo no se beneficiarán de una linfadenectomía y sí los de alto riesgo.

Para valorar la probabilidad de afectación linfática en los pacientes de riesgo intermedio, se pueden usar nomogramas que en base a parámetros prequirúrgicos ofrecerán el riesgo de dicha invasión (122).

La extensión de la linfadenectomía es hoy un tema de controversia, pues clásicamente se realizaba limitada al área obturatriz e iliaca externa donde se ha comprobado que tan solo se extraían una media de 8-10 ganglios, mientras que el abordaje ampliado que incluye los ganglios presacros e iliacos internos (algunos autores defienden

la extensión a iliaca común hasta el cruce ureteral) consigue obtener una media de 20 ganglios (95), (94),(123).

Los pacientes con un solo ganglio afectado tienen una supervivencia global a 5 años post-cirugía del 45-85%, mientras que aquellos con más de 1 ganglios infiltrados tienen una supervivencia menor a los 5 años (entre 15-80%) y mucho menor a los 10 años (0-75%) (93).

La mortalidad perioperatoria de la prostatectomía radical es muy baja, menor del 2%, pero secuelas menos severas que disminuyen la calidad de vida surgen en mayores proporciones. La incontinencia urinaria aparece en casi la mitad de los pacientes, las fístulas urinarias en menos del 15%, las estenosis uretrales en menos del 10%, pero la disfunción eréctil aparece en todos los pacientes en el periodo postoperatorio tardío y se establece en casi un 30% de los casos de forma definitiva (124), (10).

Durante la cirugía, una vez descrita la localización de los nervios cavernosos en relación con las bandeletas neurovasculares y el área periprostática, comprender la localización y distribución de las fascias alrededor de la próstata y su relación con las bandeletas neurovasculares se convierte en la clave para conseguir el grado deseado de disección de los nervios cavernosos. Las fascias que se representan en la figura 15, son referencias quirúrgicas que ayudan a determinar las capas que deben incidirse para extirpar o preservar diferentes cantidades de tejido de los nervios cavernosos durante la prostatectomía radical. Como se puede apreciar, hay 4 fascias principales distintas rodeando la próstata y las bandeletas neurovasculares(120).

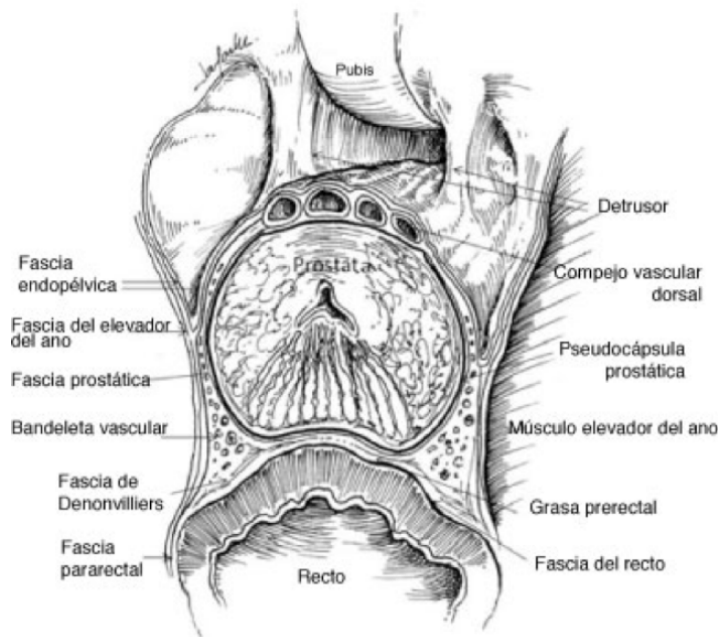


Figura 15: Anatomía fascial de la próstata en sección axial de próstata media. (120)

Para evitar la disfunción eréctil y en parte la incontinencia urinaria, se han desarrollado técnicas de preservación de las bandeletas neurovasculares sobre todo en los abordajes laparoscópicos y robóticos, donde la sutileza de los movimientos amplificadas por las ópticas utilizadas pueden permitirse disecciones mucho más finas y anatómicas. Esta preservación neurovascular aumentará la probabilidad de márgenes tumorales positivos, por lo que los criterios de indicación deben de ser estrictos, ligados a bajas probabilidades de enfermedad extra prostática y consensuados con el paciente.

La prostatectomía radical es adecuada para cualquier paciente cuyo tumor está clínicamente limitado a la próstata. No obstante, debido a la potencial morbilidad perioperatoria, la prostatectomía radical debe reservarse para pacientes cuya expectativa de vida sea de 10 o más años. Stephenson (125), publica datos de mortalidad específica por cáncer de próstata a 15 años del 12 % de los pacientes sometidos a prostatectomía radical (5 % para pacientes de bajo riesgo), aunque no queda claro si el pronóstico favorable se debe a la efectividad del procedimiento o a la baja letalidad de los tipos de cáncer detectados en la era del PSA.

La prostatectomía radical se comparó con la observación en un ensayo aleatorizado de 695 pacientes con cáncer de próstata en estadio inicial (en su mayoría T2) (126), (127). Con un seguimiento promedio de 12,8 años, los pacientes asignados al grupo de prostatectomía radical tuvieron mejoras importantes en la supervivencia específica de la

enfermedad, la supervivencia general y el riesgo de metástasis y progresión local (126). La reducción de la mortalidad se confirmó a los 23 años de seguimiento, con una diferencia absoluta del 11 % (127).

Los resultados de este ensayo ofrecen evidencia de alta calidad para respaldar la prostatectomía radical como opción de tratamiento.

Algunos pacientes seleccionados de riesgo alto o muy alto todavía pueden beneficiarse de la prostatectomía radical. En un análisis de 842 hombres con valores de Gleason de 8 a 10 en la biopsia que se sometieron a prostatectomía radical, los predictores de resultado desfavorable incluyen: nivel de PSA superior a 10 ng/mL, estadio clínico T2b o superior, valor de Gleason 9 o 10, mayor número de muestras de biopsia con cáncer de alto grado y más de 50 % de afectación de la muestra (128). Los pacientes sin estas características mostraron mayor supervivencia libre de recidiva bioquímica y específica de la enfermedad a los 10 años después de la prostatectomía radical en comparación con aquellos con resultados desfavorables (31 % frente a 4 % y 75 % frente a 52 %, respectivamente).

La prostatectomía radical es también una opción de rescate para pacientes que experimentaron recidiva bioquímica tras el tratamiento inicial con RT, pero la morbilidad (incontinencia, disfunción eréctil y contractura en el cuello de la vejiga) sigue siendo significativamente mayor que cuando la prostatectomía radical se utiliza como terapia inicial (129). La supervivencia general y específica del cáncer a los 10 años varió de 54 % a 89 % y de 70 % a 83 %, respectivamente (129). La selección del paciente es importante y la prostatectomía de rescate solo debe ser realizada por cirujanos altamente experimentados.

1.6.3. Tratamiento con radioterapia externa.

La radioterapia externa es una de las modalidades de tratamiento más importante para el cáncer de próstata localizado. No existen estudios de alta calidad que comparen la prostatectomía radical con la radioterapia externa para el cáncer de próstata, pero se asume que ofrece los mismos resultados a largo plazo en términos de supervivencia y de calidad de vida.

Durante las últimas décadas, las técnicas de radioterapia han evolucionado para permitir la administración con mayor seguridad de dosis más altas de radiación.

La radioterapia externa 3D mejoró de forma significativa los resultados en comparación con los tratamientos clásicos en 2D, ya que permite realizar tratamientos en

3D al disponer de un volumen obtenido con múltiples cortes de TAC, tanto del tumor como de los órganos de riesgo y de esta manera podemos conocer la dosis que llega al tumor y la que administramos a los órganos en riesgo. El control local del cáncer de próstata tratado con radioterapia aumenta con altas dosis de radiación (130), (131,132). Habitualmente el fallo del tratamiento se produce en el propio lecho intraprostático, lo que se traduce en la radiorresistencia intrínseca de clones tumorales (133).

Para poder administrar este gradiente de dosis sin aumentar el riesgo de toxicidad de los órganos sanos, se han ido desarrollado distintas técnicas para reducir los márgenes del volumen blanco planificado (PTV). Así por un lado ha aumentado la posibilidad de conformación del campo de irradiación desarrollándose técnicas de modulación de intensidad (IMRT)(134), (135) que permiten modificar la fluencia de los haces, así como sistemas de inmovilización para intentar disminuir las variaciones en el posicionamiento. Pero el conocimiento de la movilidad de los órganos, pese a los sistemas de inmovilización utilizados, y de manera independiente a marcadores de posición externos, ha dado pie al desarrollo de técnicas que permitan una mejor verificación de los tratamientos, y así asegurar que se deposita la dosis en el lugar adecuado (136). De esta manera se pueden corregir los parámetros de posicionamiento, en función de movimientos internos del paciente asegurándonos la aplicación adecuada del tratamiento (137), es lo que conocemos como técnicas de Radioterapia Guiada por la Imagen (image-guided radiation therapy, IGRT). Se han desarrollado diferentes dispositivos, llamados de forma global radioterapia guiada por la imagen (IGRT), cuyo objetivo es disminuir los errores y, con ello, aumentar la exactitud en la administración de la radioterapia. La característica común de todos los sistemas de IGRT es que permiten obtener imágenes para la verificación inmediatamente antes de la sesión diaria y en la misma mesa de tratamiento. La evolución de la IGRT ha pasado desde la verificación de los campos de tratamiento mediante imágenes portales obtenidas con megavoltaje, a dispositivos de rayos X con o sin marcadores externos o internos, guías ópticas, ecografía y, más recientemente, dispositivos para obtención de TAC con kilo o megavoltaje integrados en el acelerador.

La localización diaria de la próstata mediante radioterapia guiada por imagen (IGRT) es esencial tanto para tratamientos con radioterapia 3D como con radioterapia con intensidad modulada (IMRT), para poder disminuir los márgenes de seguridad de los diferentes volúmenes de tratamiento y lograr la máxima precisión en la aplicación del mismo, y así poder mejorar los índices de curación y disminuir las complicaciones.

Estas técnicas han permitido un aumento escalonado de dosis con mayor seguridad; los resultados de los ensayos aleatorizados sugieren que el aumento escalonado de dosis está asociado con mejores resultados bioquímicos (138), (139), (140), (141), (142).

Kuban y colaboradores (141), publicaron en 2008, un análisis del ensayo sobre el aumento escalonado de dosis de 301 pacientes diagnosticados de cáncer de próstata, con estadio T1b o T3. La ausencia de fracaso bioquímico o clínico fue mayor en el grupo aleatorizado a 78 Gy en comparación con 70 Gy (78 % frente a 59 %, P = 0,004) con un seguimiento promedio de 8,7 años. La diferencia fue aún mayor entre los pacientes con PSA al diagnóstico >10 ng/mL (78 % frente a 39 %, P = 0,001). En vista de estos hallazgos, ya no se considera adecuada la dosis de 70 Gy convencional. Hay que administrar una dosis de 75,6 a 79,2 Gy en un fraccionamiento convencional a la próstata (con o sin vesículas seminales) para pacientes con cáncer de bajo-riesgo. Los pacientes de riesgo intermedio y alto deben recibir dosis de hasta 81,0 Gy. (143), (144), (145).

Los tratamientos con radioterapia con intensidad modulada guiada por imagen (IMRT-IGRT) moderadamente hipofraccionada (2,4-4 Gy por fracción durante 4-6 semanas), se han probado en ensayos aleatorizados y la eficacia y toxicidad fueron similares a los tratamientos con similares técnicas con fraccionamiento convencional (146), (147). Estas técnicas de RT pueden considerarse como una alternativa a los regímenes fraccionados convencionalmente cuando está indicado clínicamente.

1.6.4. Tratamiento con Radioterapia Estereotáxica Corporal (SBRT).

El cociente α/β para el control del cáncer de próstata se piensa que es bajo. El valor estimado al que habitualmente hacen referencia la mayoría de las publicaciones es de alrededor de 1,5 Gy (148), (149). Aunque las estimaciones son mucho menos precisas, la relación α/β para la toxicidad rectal (toxicidad limitante de la dosis) se aproxima a más de 3,0 Gy (150), (151). Esto representa una inversión de la relación convencional entre las relaciones α/β de tumor y el tejido normal donde, por lo general, los cánceres tienen un cociente α/β significativamente mayor en relación con los órganos circundantes (152). Sobre esta base, el modelo lineal cuadrático predice una mejora en la relación terapéutica para el cáncer de próstata tratado con hipofraccionamiento, en comparación con el fraccionamiento convencional (152).

Otros investigadores han cuestionado el valor predictivo del modelo lineal cuadrático a altas dosis por fracción (153). Sin embargo, esta preocupación teórica es predominantemente para dosis superiores a 10 Gy por fracción, que no son rutinariamente utilizada en SBRT de próstata.

La radioterapia corporal estereotáxica (stereotactic body radiotherapy, SBRT), es una técnica de irradiación que consiste en administrar una dosis eficaz de radiación sobre un volumen bien definido, con gran precisión y alto gradiente de dosis, empleando haces que permite que estructuras y tejidos normales adyacentes reciban la menor dosis de radiación posible. El término estereotáxica se refiere a la utilización de un dispositivo, marco o guía estereotáxica, que permite mediante un sistema de coordenadas localizar el tumor y los órganos de riesgo.

Es una técnica de tratamiento emergente que realiza tratamientos con radioterapia altamente conformada, de alta dosis por sesión, en 5 o menos fracciones de tratamiento, que son seguras solamente con el uso de sistemas de inmovilización precisos y utilizando imagen guiada (154).

La serie de una única institución con seguimiento promedio de hasta 6 años informó una excelente supervivencia libre de progresión bioquímica y toxicidad temprana similar (vejiga, recto y la calidad de vida) en comparación con las técnicas de radiación estándar (155), (154), (156), (157), (158), (159), (160).

De acuerdo con un análisis combinado de los ensayos en fase II, la supervivencia libre de recidiva bioquímica a 5 años es del 95%, 84% y 81% para pacientes de riesgo bajo, intermedio y alto, respectivamente (161).

La SBRT puede considerarse como una alternativa prudente a regímenes con fraccionamientos convencionales en los centros con tecnología, instalaciones y experiencia clínica adecuadas. Se requieren datos de pronóstico de estudios de múltiples instituciones y con un seguimiento más prolongado para evaluar los resultados a largo plazo, especialmente porque la toxicidad tardía, en teoría, puede ser peor en regímenes hipofraccionados que en regímenes con fraccionamiento convencional (1,8-2,0 Gy por fracción). Un estudio retrospectivo de 4005 pacientes, describe, mayor toxicidad genitourinaria a los 24 meses después de la SBRT que la IMRT (44% frente a 36%; $P = 0,001$) (162).

1.6.5. Tratamiento con Braquiterapia.

Dado que esta tesis versa sobre el uso de la braquiterapia de alta tasa de dosis como tratamiento curativo del cáncer de próstata, en este apartado se hará una breve mención a la braquiterapia de baja tasa de dosis con implantes permanentes y se hará un desarrollo más amplio de la braquiterapia con alta tasa de dosis con implantes temporales en el apartado II.

1.6.5.1. Tratamiento con braquiterapia de baja tasa de dosis (implantes permanentes de semillas).

La era moderna de la braquiterapia de próstata se inició a mediados de 1980, con el desarrollo de la ecografía transrectal para guiar la colocación transperineal de las semillas de yodo-125 en la próstata (163), (164). Desde entonces, la braquiterapia de baja tasa de dosis en monoterapia se ha convertido en un tratamiento estándar para los pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo y riesgo intermedio, con muchas series modernas que informan de una supervivencia libre de enfermedad bioquímica de más del 90 % (165,166)(Tabla 8).

Tabla 9: Supervivencia libre de fallo bioquímico por grupos de riesgo en series de braquiterapia de baja tasa de dosis en monoterapia.

Referencia	N	Seguimiento medio (meses)	Supervivencia libre de fallo bioquímico por grupo de riesgo		
			Bajo	Intermedio	Alto
Crook 2011(165)	776	54	95%		
Henry 2010(167)	1005	59	72%	74%	58%
Hinnen 2010(168)	601	69	88%	61%	30%
Taira 2010(169)	463	74	97%	96%	
Burri 2010(170)	768	68	93%		
Prada(171)	706	55	92%	84%	65%
Morris 2013(172)	1005	90	94%	94%	
Martin 2007(173)	273	60	95%		
Potters 2005(174)	1449	82	88%	76% ❖	62% ✕

Tabla 9: Supervivencia libre de fallo bioquímico por grupos de riesgo en series de braquiterapia de baja tasa de dosis en monoterapia.

Referencia	N	Seguimiento medio (meses)	Supervivencia libre de fallo bioquímico por grupo de riesgo		
			Bajo	Intermedio	Alto
Stone 2011(175)	964	72	88%		
Sylvester 2011(176)	128	140	86%	80%	62%
Lawton 2011(177)	101	97	92%		
Zelefsky 2012(166)	877	49	98%	94%	

❖ 80% monoterapia.

✗ 59% monoterapia.

Las tasas de control de control de la enfermedad, parecen ser más altas que las que se han publicado con radioterapia externa , incluso a una dosis de 81 Gy (178). Morris y sus col. (172) publicaron los datos basados en la población de la Columbia Británica (Canadá). Más de 1.000 pacientes fueron seguidos durante una mediana de 7,5 años después del implante prostático con braquiterapia de baja tasa de dosis. A los 10 años, la supervivencia libre de fracaso bioquímico fue del 94 %, y la supervivencia específica de la enfermedad fue de más del 99 %. El resultado fue igualmente bueno, tanto para bajo riesgo como para pacientes de riesgo intermedio, aunque estos últimos recibieron con frecuencia terapia de privación de andrógenos alrededor del momento del implante . El único factor asociado con el riesgo de recurrencia fue la calidad del implante, con una mayor tasa de recurrencia observada en los pacientes con la dosis de cobertura más baja. Otras instituciones de forma individual, también han publicado altas tasas de control de la enfermedad, con una mediana de seguimiento de hasta 12 años. En un ensayo clínico multicéntrico de la Radiation Therapy Oncology Group (RTOG 9805) (177) publicaron una supervivencia libre de fallo bioquímico del 92% después de 8 años , sin muertes por la

enfermedad . Con implantes de buena calidad, los pacientes con enfermedad de bajo riesgo, pueden presentar una supervivencia libre de enfermedad a largo plazo de más del 90 % después de la braquiterapia como tratamiento exclusivo.

Los resultados que se han publicado para los pacientes con enfermedad de riesgo intermedio son más variables, desde el 61 al 96 % . Esto puede reflejar factores de selección, el uso de deprivación de andrógenos o la calidad del implante. Sin embargo, parece que el tratamiento con braquiterapia de baja tasa de dosis en monoterapia para los pacientes de riesgo intermedio seleccionados, también se traduce en una supervivencia libre de recurrencia del 90 % .

La braquiterapia de baja tasa de dosis, también se puede utilizar como una forma de escalar dosis en combinación con radioterapia externa (tabla 9) .

Tabla 10: Supervivencia libre de fallo bioquímico por grupos de riesgo en series de braquiterapia de baja tasa de dosis combinada con radioterapia externa.

Referencia	N	Seguimiento medio (meses)	Supervivencia libre de fallo bioquímico por grupo de riesgo		
			Bajo	Intermedio	Alto
Stone 2011(175)	1147	72		79%	67%
Lawton 2012(179)	138	92		82%	
Merrock 2005(180)	284	94			88%
Critz 2004(181)	1469	72	93%	80%	61%
Taira 2011(182)	473	89			91%
Merrick 2012(183)	247	108		93%	
Shilkrut 2013(184)	448	63			86%

En la guía de práctica clínica de la Sociedad Americana de Braquiterapia (ABS), recomienda la utilización de la braquiterapia de baja tasa de dosis como sobreimpresión, combinada con radioterapia externa para los pacientes de alto riesgo, y considera que es opcional para los pacientes con características de riesgo intermedio (185).

Stone y col. (175) publicaron una supervivencia libre de fracaso bioquímico a los 12 años del 79% para los 499 pacientes con riesgo intermedio y el 67 % para 648 hombres con enfermedad de alto riesgo .

Taira y col. (182) describen una supervivencia libre de fracaso bioquímico a 12 años del 97 % y 91 % para los pacientes de riesgo intermedio y alto riesgo, respectivamente. El 65 % de la pacientes con riesgo intermedio y el 88 % de los pacientes de alto riesgo, recibieron además tratamiento con radioterapia externa, aunque su uso no se asoció con el riesgo de recurrencia en el análisis multivariable. El ensayo clínico RTOG 0019, presenta una tasa de fallo bioquímico del 18% a los 8 años con el tratamiento combinado de braquiterapia y radioterapia externa, pero con una tasa del 15 % de toxicidad urinaria grado 3 o mayor (186).

Esta parece ser , una significativamente más alta tasa de toxicidad que la tasa del 3 % que se comunicó en el ensayo clínico RTOG 9805 con monoterapia, utilizando implantes permanentes de baja tasa de dosis .

Merrick y col. (183) publican los datos de un ensayo clínico aleatorizado con dos niveles de dosis de radioterapia externa diferentes (20 y 44 Gy), en combinación con un implante de braquiterapia de baja tasa de dosis de Paladio-103, en pacientes con enfermedad de riesgo intermedio. La supervivencia libre de fracaso bioquímico a los 10 años fue del 93 % en ambos grupos.

Una revisión sistemática de 40 publicaciones que evalúan la radioterapia externa sola y la radioterapia externa combinada con braquiterapia de baja tasa de dosis o de alta tasa de dosis como sobreimpresión, en su mayoría pacientes de bajo riesgo y riesgo intermedio, encontraron una razón de riesgo (Hazard Ratio) para la radioterapia externa sola en comparación con la braquiterapia como sobreimpresión para fracaso bioquímico 1,4 ; para la supervivencia global fue 1,50 (187). En comparación con la braquiterapia de alta tasa de dosis, la braquiterapia de baja tasa de dosis se asoció con una razón de riesgo de 1,37 para la recidiva bioquímica y 2,33 para la supervivencia global.

La RTOG ha completado un ensayo clínico aleatorizado, fase III comparando monoterapia con baja tasa utilizando implantes permanentes, con tratamiento combinado para pacientes seleccionados con enfermedad de riesgo intermedio (RTOG 0232). En espera de los resultados definitivos, no hay consenso sobre qué pacientes de riesgo intermedio deben ser considerados para el tratamiento combinado. Las directrices de la Sociedad Americana de Braquiterapia recomiendan que los pacientes de riesgo intermedio pueden ser considerados para tratamiento con braquiterapia en monoterapia, en función de los factores pronósticos del paciente y como decisión del médico que realiza la indicación del tratamiento. Existe mayor consenso sobre la utilización del tratamiento combinado de radioterapia externa y braquiterapia para la enfermedad de alto riesgo. Esto se basa en los abundantes datos publicados sobre la importancia del aumento de la dosis para la enfermedad de alto riesgo y en el riesgo de extensión extra prostática de la enfermedad con la utilización de un implante de braquiterapia de baja tasa de dosis. Hay pruebas suficientes para afirmar que, una sobreimpresión con braquiterapia en este contexto, se asocia con una reducción de la mortalidad específica por cáncer de próstata en comparación con la radioterapia externa sola. Shen y col. (188) publicaron los resultados basados en una población de más de 12 000 pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo tratados con radioterapia. En comparación con los pacientes tratados con radioterapia externa sola, la adición de braquiterapia se asoció con una reducción del 23% en la mortalidad por causa específica. Una comparación retrospectiva de radioterapia externa (45 Gy), combinada con un boost con braquiterapia de baja tasa de dosis, comparada con radioterapia con intensidad modulada, administrando una dosis de 78 Gy, en 958 pacientes, informa de una ventaja para el grupo de braquiterapia tanto para control bioquímico, como para la supervivencia específica por cáncer de próstata, con los cocientes de riesgo de 0,35 y 0,41, respectivamente (184). La guía de práctica clínica del National Comprehensive Cancer Network recomienda braquiterapia en combinación con radioterapia externa como una opción de tratamiento para los pacientes con tumores localizados de alto riesgo o enfermedad localmente avanzada (112).

1.6.6. Tratamiento hormonal.

El tratamiento de privación de andrógenos, se administra como terapia sistémica primaria en la enfermedad avanzada o como terapia neoadyuvante/concomitante/adyuvante en combinación con la radioterapia, en el cáncer de próstata localizado o localmente avanzado.

El tratamiento hormonal, se puede realizar mediante orquiectomía bilateral (castración quirúrgica) o con una hormona liberadora de hormona luteinizante (luteinizing hormone-releasing hormone, LHRH, también conocida como hormona liberadora de gonadotropina o GnRH) agonista o antagonista (castración médica), que son igualmente eficaces. En los pacientes con metástasis evidentes, que presentan riesgo de desarrollar los síntomas asociados con el aumento de testosterona (efecto “flare” o “llamarada”), que sucede después de la administración de un agonista de LHRH solo, el tratamiento con antiandrógenos debe preceder o se administra al mismo tiempo que el agonista de la LHRH durante al menos 7 días, para disminuir la unión al ligando del receptor de andrógenos (189), (190). Los antagonistas de LHRH inhiben rápida y directamente la liberación de los andrógenos, a diferencia de los agonistas de LHRH, que inicialmente estimulan los receptores de LHRH antes de llevar a hipogonadismo. Por lo tanto, no hay una subida inicial asociada con estos agentes y no se requiere la co-administración de antiandrógeno.

La castración médica o quirúrgica combinada con un antiandrógeno se conoce como bloqueo de androgénico combinado o bloqueo androgénico completo. No hay estudios prospectivos aleatorizados que hayan demostrado una ventaja de supervivencia utilizando el bloqueo androgénico completo con respecto al uso de un agonista LHRH y un antiandrógeno. Los datos de un metaanálisis, sugieren que la bicalutamida puede proporcionar una mejora relativa en la supervivencia global del 5% al 20%, con respecto a la monoterapia con agonistas LHRH, pero se requiere un ensayo clínico para probar esta hipótesis(191), (192). La monoterapia con antiandrógenos parece ser menos eficaz que la castración médica o quirúrgica y no se recomienda como tratamiento hormonal primario.

La hormonoterapia para pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo, no debe ser una práctica de rutina, ya que no ha demostrado beneficios en supervivencia.

La adición al tratamiento radioterápico, de un ciclo corto de tratamiento hormonal en los pacientes de riesgo intermedio, mejoró la supervivencia global y específica del cáncer de próstata, en tres ensayos aleatorizados en un 20% a 60 % (193), (194), (195).

El tratamiento con hormonas combinado con radioterapia, es un tratamiento primario efectivo para pacientes con alto riesgo o riesgo muy alto. La terapia combinada se asoció consistentemente con la mejora específica de la enfermedad y la supervivencia general en comparación con el tratamiento de modalidad única en estudios aleatorizados fase III, (196), (197), (198), (199).

1.7. Recuerdo anatómico de la próstata.

El conocimiento de la anatomía es esencial antes de utilizar cualquier arma terapéutica en el tratamiento local del cáncer. Por ello el conocimiento de la anatomía prostática es pertinente como antecedente a la presentación de los resultados clínicos de un tratamiento local, como la braquiterapia de alta tasa de dosis, lo que nos ayudará a conocer los aspectos generales de la aplicación de nuestra técnica e identificar sus puntos críticos.

La próstata es un órgano compuesto por glándulas y estroma, ambos íntimamente unidos y delimitados por la cápsula prostática común. Tiene forma de castaña o triángulo achatado en su base o cara superior. Pesa entre

20 a 25 g y tiene unas medidas aproximadas de 3 x 4 x 2,5 cm en el hombre

adulto. Está alojada en el compartimiento o nicho prostático inmediatamente

por debajo de la vejiga, en relación con la cual se halla su base o cara superior. Su extremo opuesto, más aguzado, el ápex o vértice prostático, termina junto al segmento distal de la uretra prostática en la aponeurosis perineal media.

El modelo anatómico comúnmente aceptado en la actualidad, fue descrito en 1968 por McNeal, anatomopatólogo de la Universidad de Stanford, en Palo Alto (California), quien describiría las zonas anatomotopográficas prostáticas, teniendo como referencia la uretra y los conductos eyaculadores (200). El modelo considera 3 zonas glandulares en la próstata: periférica, central y de transición, y una zona no glandular o estroma fibromuscular localizado anteriormente. La importancia de éste modelo anatómico prostático fue su completa compenetración y correspondencia con la práctica de la ecografía prostática endorrectal, lo que permitió un gran avance en el estudio de los problemas prostáticos.

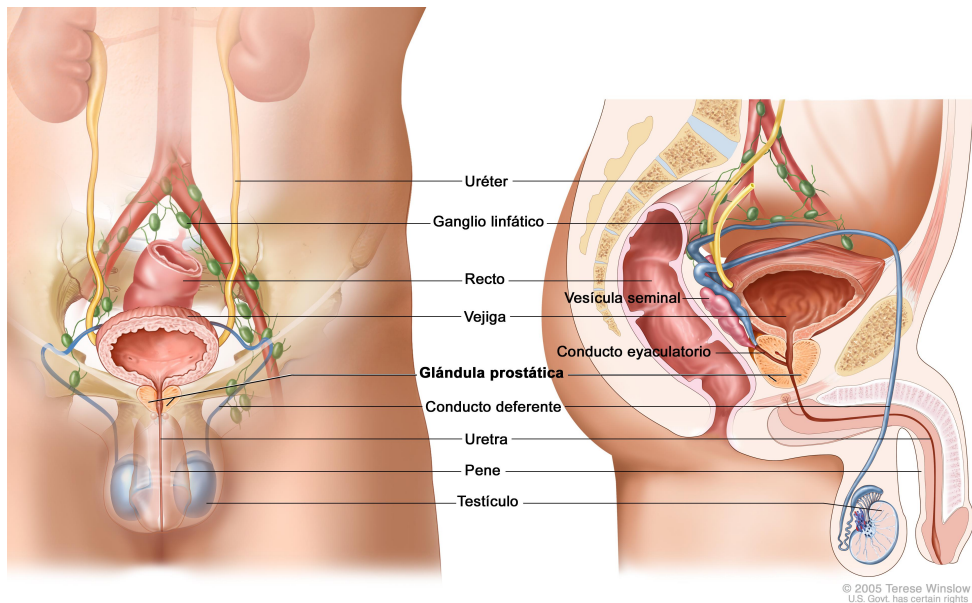


Figura 16. Anatomía del aparato reproductor y urinario masculino en la que se muestran la próstata, los testículos, la vejiga y otros órganos.

La zona periférica forma la parte posterior, lateral y apical de la glándula prostática, y se fusiona con el estroma fibromuscular anterior, constituyendo un 70% del tejido glandular prostático. La zona central constituye aproximadamente el 25% del tejido glandular de la próstata. Las vesículas seminales y la ampolla de los conductos deferentes, penetran en la zona central por su parte cefálica, uniéndose en su interior para formar los conductos eyaculadores que recorren toda la zona central y desembocan en el verumontánum. La zona de transición constituye aproximadamente el 5% del tejido glandular prostático y está formada por un lóbulo en cada lado de la uretra proximal. Es la responsable de que se desarrolle la hipertrofia benigna prostática. La función principal del tejido glandular es la producción del líquido prostático constituido mayoritariamente una glicoproteína (antígeno específico prostático), imprescindible para mantener el semen con el grado de viscosidad adecuado. El estroma fibromuscular anterior constituye aproximadamente el 33% del volumen total de la próstata. Es una zona no glandular que forma la superficie anterior de la próstata. En su porción cefálica, se fusiona con las fibras musculares del cuello vesical, mientras que en su porción distal lo hace con las fibras del esfínter uretral externo.

La cápsula prostática es un concepto interesante para la braquiterapia por las implicaciones que tiene sobre la técnica. La cápsula es en realidad una pseudo-cápsula constituida por una condensación del estroma fibromuscular. Esta pseudo-cápsula es inexistente a nivel del ápex, difícil de precisar en la base prostática e inseparable de la porción glandular de la próstata. Su espesor varía entre 0.5-2 mm. A la altura del ápex

prostático, donde no existe cápsula, aparece un área anatómicamente más débil denominada área trapezoidal, cuyo límite anterior es la uretra membranosa, el posterior es la pared rectal, proximalmente, la zona periférica del ápex y distalmente el músculo rectouretral.

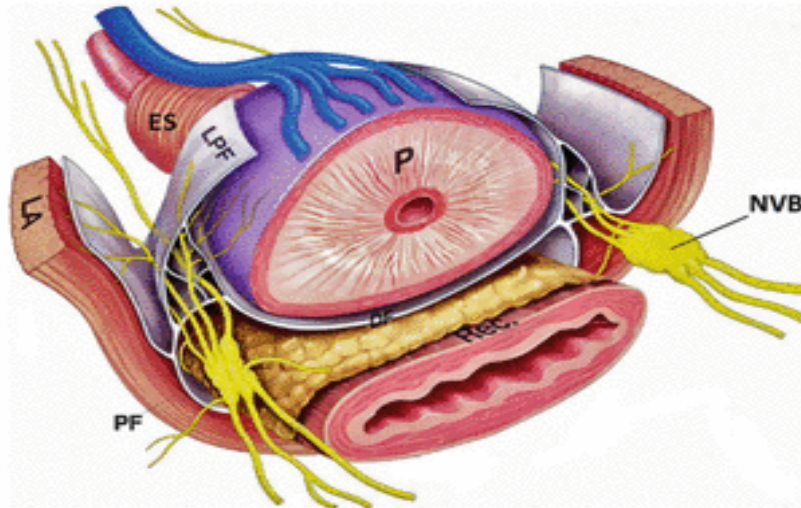


Figura 17: (P) próstata, (Rec) recto, (PF) fascia pélvica, (LPF) fascia pélvica izquierda, (LA) elevador del ano.

1.8. Ecografía transrectal.

La ecografía transrectal de próstata fue descrita por primera vez por Wanatabe y cols. en 1968, su expansión hasta su uso clínico sistemático, con los adelantos en tecnología ecográfica y la introducción de los protocolos de biopsia por sextante sistemática por los protocolos de Hodge y col. (88).

Esta técnica se ha convertido en la piedra angular de muchas intervenciones prostáticas guiadas por imagen como la biopsia, braquiterapia o crioterapia prostáticas.

1.8.1 Anatomía ecográfica de la próstata

La zona transicional es de localización anterior y aspecto heterogéneo, mientras que la zona periférica, donde con mayor frecuencia asienta el cáncer, es posterior y de aspecto homogéneo. Con frecuencia las calcificaciones de la capsula quirúrgica destacan el plano entre la zona periférica y la transicional. (201)

La uretra prostática atraviesa toda la longitud de la glándula en la línea media. La luz uretral distendida tiene un aspecto hipocóico, mientras que las calcificaciones periuretrales pueden producir una delgada línea ecogénica. El músculo liso del esfínter interno puede visualizarse como un anillo hipocóico alrededor de la uretra prostática

superior lo que confiere un aspecto acanalado proximal cuando se origina en el cuello vesical.

Las vesículas seminales se ubican por detrás de la base de la próstata, tienen aspecto sacular y liso con un tamaño aproximado de 5 cm de longitud y 2 cm de ancho con aspecto hipoecoico. En el plano transversal los conductos deferentes discurren inmediatamente encima de su vesícula homolateral, antes de dividirse caudalmente hacia la próstata cerca de la línea media. Aquí se ubican inmediatamente por dentro de la vesícula seminal antes de formar el conducto eyaculador que ocasionalmente tienen aspecto hipoecoico.

Las sondas endorrectales comerciales que transmiten a frecuencias entre 6 y 10 MHz, proporcionan un ángulo de barrido que se aproxima a los 180° para permitir la visualización de la totalidad de la glándula tanto en el plano transversal como sagital. El aumento de la frecuencia ofrece mayor resolución. A medida que se incrementa la frecuencia, la porción de imagen que se encuentra en foco está más próxima al transductor. El transductor de 7 Mhz, de uso frecuente produce una imagen de alta resolución con un rango focal de 1 a 4 cm del transductor. Los transductores más antiguos de menor frecuencia permiten un incremento de la resolución anterior, útil para medir el volumen glandular, pero proporcionan una peor visualización de la arquitectura interna. La amplificación de la imagen se ajusta de tal modo que la mayor parte de la próstata sea visible sin que la imagen sea demasiado pequeña para poder detectar anomalías en la glándula. La configuración óptima del brillo conduce a una imagen de grises intermedios en la zona periférica normal que permite distinguir las lesiones en iso, hiper o hipoecoicas en relación a la intensidad de brillo de la zona periférica.

El cálculo del volumen prostático requiere la medición de las dimensiones transversal y anteroposterior en el plano axial, y la dimensión longitudinal en el plano sagital. La mayoría de las formulas aceptan que la glándula se ajusta a una forma geométrica ideal: una esfera, un elipse o un esferoide. A pesar de las imprecisiones intrínsecas de estas presunciones geométricas, todas las formulas estiman de manera fiable el volumen y peso prostático con coeficientes de correlación de más de 0.9, con los pesos de la pieza de prostatectomía radical.

Diagnostico ecográfico del cáncer de próstata: La lesión que con más frecuencia se encuentra en la exploración ecográfica es el nódulo hipoecoico. Según Shinohara y col. (202), esto es debido a que la arquitectura glandular normal es sustituida por masas de células sin estructura reconocida, disminuyendo las interfases glándula – estroma y por lo

tanto la cantidad de ecos reflejados. El nódulo hipoecoico suele ser único (Figura N), pero también pueden encontrarse múltiples nódulos localizados en la zona periférica o diseminados por toda la glándula. En algunos pacientes debido a la extensión del cáncer se observa un área hipoecoica más que un nódulo, que afecta a una parte importante de la zona periférica pudiendo extenderse también a la zona transicional. En ocasiones el tumor afectará a toda la zona periférica produciéndose un fenómeno de inversión de la reflectividad ecogénica entre la zona periférica y la transicional (203) .

Aunque la patología que con más frecuencia se asocia al nódulo hipoecoico es el cáncer de próstata, existen otras patologías benignas: áreas de hiperplasia benigna, infartos (Figura N), procesos inflamatorios, atrofia glandular y estructuras anatómicas normales (vasos sanguíneos, tejido muscular liso del ápex prostático o la entrada de las vesículas seminales) que pueden producir un área hipoecoica (204).

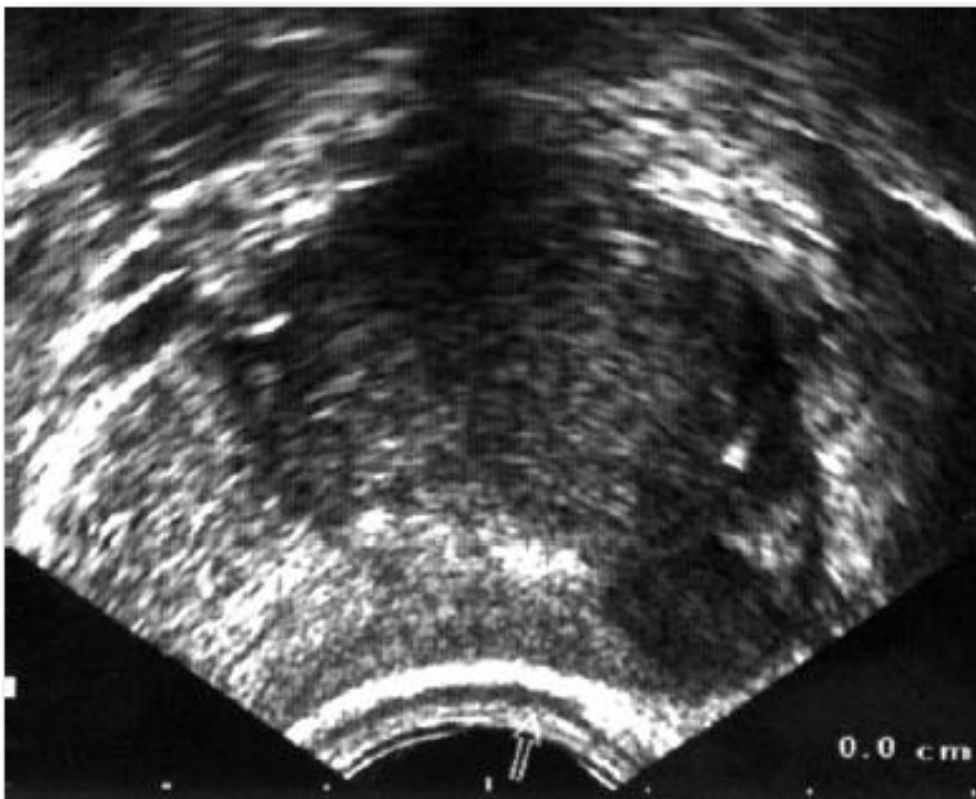


Figura 18: Nódulo hipoecoico correspondiente a infarto prostático. (203)

La incidencia de los nódulos hipoecoicos en la literatura está en función de la frecuencia del transductor utilizado, los criterios que se hayan seguido para la selección de los pacientes y la experiencia del médico que realice la exploración. Esta frecuencia varía entre el 9% y el 90% (205).

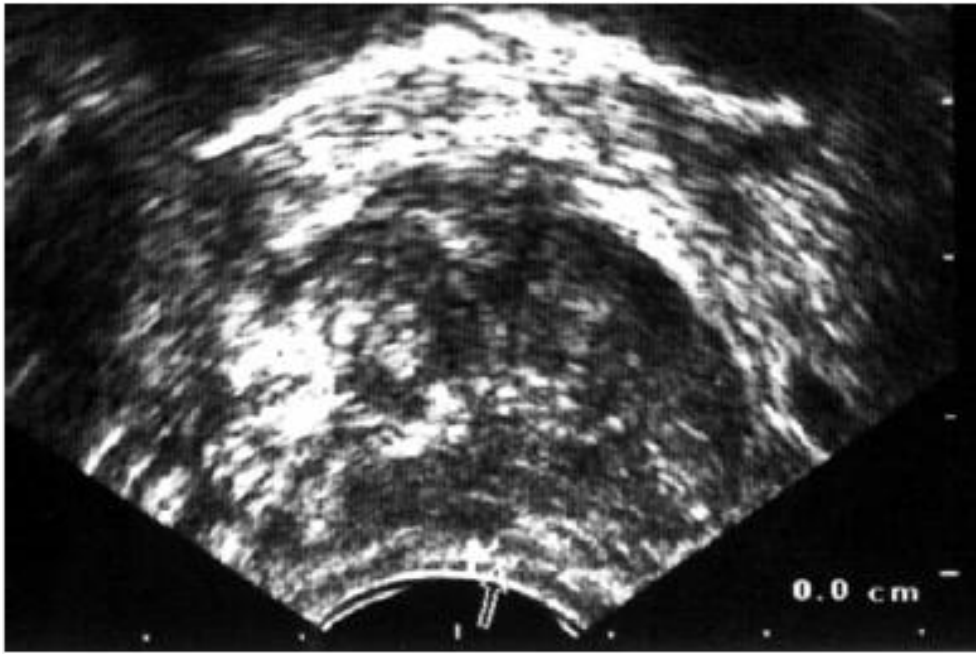


Figura 19. Cáncer de próstata como nódulo hiperecogénico. (203)

La incidencia de cáncer de próstata en los nódulos hipoecoicos también es muy variable oscilando entre el 1187 y el 69% (205) estando en función de los hallazgos al tacto rectal y de los niveles de PSA. Cuando al nódulo hipoecoico se le asocia un tacto rectal patológico la incidencia de cáncer es del 36%-76% frente al 4,8%-36% cuando el tacto es normal (206), si se asocia a una elevación del PSA la incidencia será del 35%-55% frente al 4%-12% cuando el PSA es normal (204), (206) y cuando al nódulo hipoecoico se añade la positividad de los otros dos test la incidencia de cáncer es del 60%-78,5% frente al 2%-5% cuando ambos test son negativos (206).

II. LA BRAQUITERAPIA DE ALTA TASA DE DOSIS EN EL TTO. DEL CÁNCER DE PRÓSTATA. REVISIÓN

II: LA BRAQUITERAPIA DE ALTA TASA DE DÓISIS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA. REVISIÓN.

2.1. Conceptos Generales:

El cáncer de próstata es un problema de salud creciente en Europa (207). En las últimas dos décadas, gracias a la concienciación de la población en general y a la utilización del PSA, ha disminuido la edad del diagnóstico más de una década (208).

La braquiterapia es una modalidad de tratamiento ampliamente utilizado en el cáncer de próstata. Los resultados iniciales de la braquiterapia de baja tasa de dosis, que se realizaron utilizando una vía transabdominal, fueron insatisfactorios, debido a una técnica sub-óptima y a la utilización de distribuciones de dosis inadecuadas, que dieron como resultado una alta morbilidad y pobres tasas de control local (209).

Las técnicas contemporáneas de implantes vía transperineal guiados por imagen, ha mejorado considerablemente la calidad de los implantes (210).

Por lo general, la mayor parte de las publicaciones con seguimiento amplio hacen referencia a la braquiterapia de próstata de baja tasa de dosis.

La rápida caída de la dosis que se produce en los tratamientos con braquiterapia sobre una distancia de unos pocos milímetros, hace que se pueda proteger con gran seguridad las estructuras vecinas, pero se puede producir infradosificación del tejido periprostático inmediato. Por estas razones, se han publicado múltiples guías clínicas que ayudan a mejorar la calidad de los implantes (211), (212), (213), (214).

La braquiterapia de alta tasa de dosis, fue inicialmente utilizada como sobreimpresión después de la radioterapia externa y ha demostrado ser un método de tratamiento eficaz y seguro (215), (210). Más recientemente, se ha utilizado también en el tratamiento de la recurrencia del cáncer de próstata después de radioterapia, y los resultados preliminares muestran unos buenos datos de control local, que deben ser confirmados con mayor tiempo de seguimiento (216).

Las principales cuestiones o dificultades en la evaluación de los resultados de la braquiterapia de alta tasa de dosis en próstata, son la heterogeneidad de las dosis prescritas, tanto en términos de dosis total como en dosis por sesión, y de la limitada información disponible con respecto a las dosis de la que disponemos en los estudios publicados. Ellos son un factor limitante en la comparación de resultados clínicos,

especialmente en relación con los efectos secundarios del tratamiento (217), (218). Por estas razones, se han publicado y actualizado recientemente las guías clínicas y en relación con la técnica, de las sociedades americana y europea de Oncología Radioterápica (212), (213), (214), .

Otra limitación importante en la comparación de los datos de los diferentes estudios publicados, son las diferencias en las puntuaciones de toxicidad utilizados tanto para la toxicidad aguda como la tardía. La evidencia clínica actual nos dice que para el cáncer de próstata localizado, los resultados son equivalentes para los tratamientos con braquiterapia de baja tasa y alta tasa, utilizando regímenes de dosis actuales, y si se realiza correctamente el implante. Una comparación por estadios de los resultados clínicos de las dos técnicas, sugiere que son igualmente seguros y eficaces en términos de tasas de control de la enfermedad y toxicidad (219), (220).

2.2. El valor del α/β del cáncer de próstata y el papel de dosis alta por fracción.

El interés de la braquiterapia de alta tasa de dosis en el tratamiento del cáncer de próstata, no podría entenderse plenamente sin el conocimiento adecuado sobre la radiobiología del cáncer de próstata y el hipofraccionamiento. La braquiterapia de alta tasa de dosis, se basa en la radiobiología del hipofraccionamiento y es por esta razón por la que los especialistas en Oncología Radioterápica consideramos que es un tratamiento muy adecuado para el cáncer de próstata. La duración total de un tratamiento con intención curativa para el cáncer de próstata con radioterapia externa a un fraccionamiento convencional suelen ser 7-9 semanas, lo cual representa un problema para los pacientes.

El fraccionamiento convencional actual, surgió de la evidencia de que las complicaciones tardías de la radiación sobre los tejidos sanos, especialmente sobre la mucosa rectal, se pueden reducir reduciendo la dosis por fracción y aumentando el número de fracciones, sin un impacto negativo en el control local (221).

Con la intención de describir la respuesta de los tejidos normales y de los tumores a la radiación , se ha introducido el concepto del valor del cociente α/β . Este cociente representa un parámetro radiobiológico para explicar como los tejidos normales y el cáncer responden a diferentes esquemas o fraccionamientos a la radiación. En particular, un bajo valor del α/β es característico de ciertos tumores de proliferación lenta y de algunos tejidos normales que presentan preferentemente respuestas tardías a la radiación: esto ha demostrado que estos dos tejidos son especialmente sensibles a altas dosis por fracción (222). Diversos estudios clínicos sobre el tratamiento del cáncer de próstata,

muestran que probablemente tiene un valor bajo del cociente α/β , que oscila entre 1.5-2 Gy (vs. 3 Gy para la pared rectal) y que el cáncer de próstata podría ser más sensible a altas dosis por fracción, típicamente utilizadas en los esquemas de hipofraccionamiento (223).

Un reciente análisis retrospectivo en 5969 pacientes con cáncer de próstata tratados con radioterapia externa, ha sido publicado por Miralbell y col. (149). El modelo lineal cuadrático es un modelo radiobiológico que describe muerte celular, tanto para el control del tumor como para las complicaciones del tejido normal. Este modelo fue utilizado por Miralbell y col. para analizar la recaída bioquímica a 5 años (supervivencia libre de recidiva bioquímica) y estimar la sensibilidad a la dosis por fracción. Los autores calcularon un valor del cociente α/β para el conjunto de los pacientes de 1,4 Gy (rango: 0,9 a 2,2 Gy), lo que confirma un valor general para el α/β continuamente más bajo que lo esperado para la morbilidad tardía del tejido normal, independientemente del estadio del carcinoma de próstata.

Proust-Lima y col., utilizando un modelo lineal bifásico para estimar el valor α/β por la evolución de los niveles del PSA a largo plazo, en una población de 5093 con cáncer de próstata, tratados con radioterapia externa y que no han recibido hormonoterapia (224). La robustez de la estimación del valor del cociente α/β por este modelo, se basó no sólo en el PSA después del tratamiento, sino también de: (a) diversos factores pronósticos, incluidos estadio T, el PSA inicial, valor del Gleason total; (b) la dosis de radiación prescrita. El valor medio del α/β estimado por este modelo fue 1,55 Gy (rango: 0,46 a 4,52 Gy).

A pesar de estos estudios, algunas cuestiones sobre los valores del cociente α/β están aun sin resolver. El modelo lineal cuadrático que normalmente se adoptó y que es actualmente considerado fiable, se basa en la cinética del PSA después del tratamiento, pero hay que destacar que el PSA es sólo un marcador de un resultado clínico y no es una medida directa de destrucción de células tumorales inducida por la radiación. Según lo demostrado por Kalet y col., cuando se tienen en cuenta otros parámetros, el valor del cociente α/β podría cambiar. Estos autores reanalizaron informes con valores bajos del cociente α/β , de pacientes con cáncer de próstata que habían sido tratados con radioterapia externa y de pacientes tratados con braquiterapia con implantes permanentes, y se encontraron con valores que oscilan entre 1,2 y 1.5 Gy (225). Con su modelo, los autores consideraron otros factores, incluyendo datos sobre la repoblación del tumor y el edema (debido a la implantación y a las semillas radiactivas en el caso de la braquiterapia), se

encontraron valores de α/β más altos, que oscilan entre 3.1-3.9 Gy. Estos datos derivados del modelo lineal cuadrático, que indican que las células del cáncer de próstata son de lenta proliferación y tienen alta sensibilidad a la alta dosis por fracción, admitiendo el uso de esquemas de radioterapia hipofraccionada, como los que se producen con la braquiterapia de alta tasa de dosis (225), (155). Estas conclusiones radiobiológicas han sido confirmadas por los resultados de ensayos aleatorios publicados con hipofraccionamiento (226). Estos estudios demostraron que el hipofraccionamiento, potencialmente mejora el valor terapéutico de la radioterapia en el cáncer de próstata, con tasas de control local óptimas y sin aumentar las tasas de efectos secundarios graves a los tejidos sanos circundantes de respuesta tardía, incluyendo la pared rectal.

King y col. presentan modelos radiobiológicos derivados del modelo lineal cuadrático; estos modelos incorporan la heterogeneidad de la dosis de braquiterapia basadas en el histograma dosis volumen de los pacientes, así como tiempos de duplicación del tumor y cinética de reparación (227). Se comparó la probabilidad de control del tumor (TCP) para braquiterapia de baja tasa y alta tasa de dosis, con las tasas de supervivencia libre de recaída bioquímica. Según King y col., ambas (baja y alta tasa), logran tasas de control tumoral superiores cuando se comparan con radioterapia externa administrando dosis < 70 Gy, y resultados similares en comparación con los estudios que abordan la cuestión del aumento de la dosis de radioterapia externa. En la misma evaluación, la braquiterapia de alta tasa de dosis en monoterapia, con grandes dosis por fracción podría potencialmente lograr mejores tasas de control tumoral en comparación con la baja tasa, porque está menos influenciada por el fenómeno de la reparación del daño subletal. Este fenómeno es posible durante la irradiación continua, con lo cual es típico de la braquiterapia de baja tasa de dosis, ya que la tasa de dosis baja permite que se produzca la recuperación. Otro estudio publicado por Orton y col., confirma estos datos: durante la braquiterapia de alta tasa de dosis no hay ninguna reparación durante la irradiación, pero un potencial de reparación completa entre las fracciones. Se ha demostrado que, para un tiempo medio de reparación de 1,5 h para las células tumorales, si el tiempo medio para la reparación de las células de los tejidos normales de respuesta tardía excede de aproximadamente 2,5 h, la baja tasa incluso podría llegar a ser radiobiológicamente inferior a la alta tasa de dosis (228).

2.3. Tratamiento combinado de braquiterapia de alta tasa de dosis y radioterapia externa.

Los trabajos publicados de las experiencias de escalada de dosis con radioterapia externa, mostraron mejores resultados clínicos en los pacientes tratados con dosis más altas y definen su papel en el tratamiento del cáncer de próstata (229), (230), (231).

La braquiterapia de alta tasa de dosis como sobreimpresión, combinada con radioterapia externa, podría ser considerada como una nueva opción para el tratamiento del cáncer de próstata de riesgo intermedio y alto riesgo, debido a su excelente conformidad y rápida caída de la dosis fuera del volumen de tratamiento, lo que permite la administración de las dosis más altas de radiación de una manera más segura que la radioterapia externa.

Según lo descrito por Zaorsky y col., hay tres posibles enfoques temporales para combinar la braquiterapia de alta tasa de dosis con radioterapia externa (232). La radioterapia externa se administró 1-6 semanas antes de la braquiterapia ó 1-3 semanas después de la braquiterapia. Alternativamente, la radioterapia externa puede ser intercalada con la braquiterapia. Los dos primeros métodos tienen la ventaja potencial de tener en cuenta las distribuciones de dosis del plan de radioterapia externa (en el primer esquema) o de braquiterapia de alta tasa de dosis (en el segundo esquema de tratamiento). Además, cuando la braquiterapia de alta tasa de dosis se administra antes que la radioterapia externa, hay una reducción al mínimo del edema inducido por la radiación pre-implante y de síntomas genitourinarios.

En la tabla 11 se muestran los principales estudios que publicaron los resultados del tratamiento combinado (220), (233), (234), (235), (236), (237), (238), (239), (240), (241), (242). Teniendo en cuenta el gran número de estudios disponibles en la literatura, sólo los estudios prospectivos y estudios retrospectivos con al menos 300 pacientes y al menos 5 años de seguimiento medio, han sido incluidos en la tabla 11.

Tabla 11: Revisión de los principales estudios sobre el papel de la braquiterapia de alta tasa de dosis como boost, combinada con radioterapia externa.

AUTOR	N	Braquiterapia HDR	Dosis RTE (Gy)	Grupo Riesgo (N por grupo) ^a	Seguimiento (AÑOS)	SUPERV. LIBRE FALLO BIOQ. A 5 AÑOS (%)	Toxicidad aguda y crónica
(238) Mate 1998	104	12–16 Gy/4 Fr.	50,4 Gy/28 Fr.	Bajo Intermedio Alto	45 meses [10–89]	84 %	Estenosis uretral tardía: 2% Toxicidad GI tardía: 2%
(239) Dinges 1998	82	18–20 Gy/2 Fr.	40Gy/20 Fr. 45Gy/25 Fr.	Bajo Intermedio Alto	2	65 %	2 años GU G3: estenosis uretral: 7% Incontinencia: 6% GI G4: 3%
(236) ^b Galalae 2004	611	12–16 Gy/3–4 Fr. 15 Gy/2 Fr.	45,6–50 Gy	Bajo Intermedio Alto.	6.5	78	NR
(240) Hiratsuka 2004	71	16,5–22 Gy/3–4 Fr.	41,8–45 Gy/19–25 Fr.	Bajo Intermedio Alto	44 meses [24–65]	93	2 años GU G3: estenosis uretral: 4% GI G2: 3%

AUTOR	N	Braquiterapia HDR	Dosis RTE (Gy)	Grupo Riesgo (N por grupo) ^a	Seguimiento (AÑOS)	SUPERV. LIBRE FALLO BIOQ. A 5 AÑOS (%)	Toxicidad aguda y crónica
(234) Sathya 2005	104	35 Gy	66 Gy/33 Fr. (Grupo RTE) 40 Gy/20 Fr. (Grupo BT+RTE)	Intermedio Alto	8.2	71% en grupo BT+RTE 49% en grupo RTE	Grupo BT+RTE Aguda G3-4 GI: 7.8% GU: 3.9% Crónica G3-4 GI: 3.9% GU: 13.7% Actividad sexual a los 18 meses: 31% Grupo de EBRT Aguda G3-4 GI: 3.8% GU: 5.7% Crónica G3-4 GI: 1.9% GU: 3.8% Actividad sexual a los 18 meses: 32% ^b
(237) Aström 2005	214	20 Gy/2 Fr.	50 Gy/25 Fr.	Bajo Intermedio Alto	4 [1-12]	Bajo: 92% Interm: 88% Alto: 61%	Late urethral stricture 8%
(233) Demane 2009	411	22-24 Gy/4 Fr.	36-39.5 Gy/23 Fr.	Bajo (110) Intermedio (188) Alto (113)	6.4	A 10 años: Bajo: 92% Interm: 87% Alto: 63%	NR
(220) Pistis 2010	114	9 Gy/1 Fr.	60 Gy/30 Fr.	Intermedio Alto	2.6	97.4	NR
(235) Khor 2013	334	19, 5 Gy/3 Fr.	46 Gy/23 Fr.	Bajo a alto riesgo	5	79.8	Estenosis uretral tardía: 11.8%
AUTOR	N	Braquiterapia HDR	Dosis RTE (Gy)	Grupo Riesgo (N por grupo) ^a	Seguimiento (AÑOS)	SUPERV. LIBRE FALLO BIOQ. A 5 AÑOS (%)	Toxicidad aguda y crónica
(243) Hoskin 2012	108 110	- 17/2 Fr.	55/20 Fr. 35.75/13 Fr.	Bajo a alto riesgo	85 meses	61% 75%	Crónica G3-4 GU: 31% vs 30% Crónica G3-4 GI: 6% (ambos)

							grupos)
(241) Hsu 2010	129	19 Gy/2 Fr.	45/25 Fr.	Bajo a alto riesgo	2,5	NR	Aguda ≥ 3 GU/GI: 2.3% Aguda ≥ 3 Non-GU/GI: 2.3% Crónica ≥ 3 GU/GI: 3.1% Crónica ≥ 3 Non-GU/GI: 3.1%
(242) Demane s 2005	209	22-24 Gy/4 Fr.	36-39.5 Gy/23 Fr.	Bajo (70) Interm (92) Alto (47)	7,2	Bajo: 90% Interm: 87% Alto: 69%	Crónica G3 GU: 6.7% Crónica G4 GU:1% No toxicidad GI crónica.

Abreviaturas: HDR-BT = alta tasa de dosis de braquiterapia; RTE = radioterapia externa; N = N^o pacientes; GU = Genito-urinario; GI = gastrointestinal; NR = Not reported;

a . El respectivo número de pacientes bajo, intermedio y alto riesgo incluidos en el estudio no estaba disponible en el artículo. b. Todas estas diferencias en términos de tasas de toxicidad no fueron estadísticamente significativas.

En los estudios publicados, las tasas de supervivencia libre de fracaso bioquímico son 90-100%, 69-97% y 63-97% en los pacientes de bajo, intermedio y alto riesgo, respectivamente (tabla 11). La mediana de seguimiento de estos estudios era más largo que el seguimiento de los estudios que presentan los resultados de la braquiterapia de alta tasa de dosis como monoterapia. Así, se podría considerar, que los resultados disponibles del tratamiento combinado son más maduros que los que están disponibles para la braquiterapia de alta tasa de dosis como monoterapia.

El mayor estudio sobre el uso de la braquiterapia de alta tasa de dosis como sobreimpresión después de 36 a 39,6 Gy de radioterapia externa pélvica fue publicado por Demanes en 2009 (233). Los autores informaron de los resultados de 411 pacientes tratados entre 1991 y 1998 con 4 fracciones de braquiterapia de alta tasa de dosis (5,5-6 Gy / sesión). El objetivo primario de este estudio prospectivo fue el análisis del impacto de la terapia de privación de andrógenos (administrado en el marco de un diseño no aleatorio), sobre los resultados clínicos. En este estudio, 211 de 411 pacientes no recibieron terapia de privación androgénica. Este grupo mostró una supervivencia libre de fallo bioquímico a 10 años del 81% (no estadísticamente diferente de la tasa del grupo que recibió la terapia de privación androgénica, 83%). En la publicación, no dan información sobre la toxicidad. Sin embargo, los mismos autores han publicado en 2005, datos sobre 209 pacientes incluidos en un ensayo prospectivo tratados con el mismo esquema de tratamiento descrito anteriormente (242). Tras una mediana de seguimiento de

7,3 años, los autores informan de una tasa de supervivencia libre de fracaso bioquímico a 5 años del 91%. En este trabajo, se describen también las tasas de toxicidad: 6,7% de los pacientes (14 pacientes) presentó toxicidad genitourinaria G3 consistente, en todos menos en un caso, de estenosis bulbo-membranosa. Cinco de estos 14 pacientes habían sido sometidos a resección transuretral antes de la braquiterapia, ocho pacientes (3,8%) presentaron incontinencia urinaria, que se produjo sólo en los pacientes que habían sido sometidos a resección transuretral antes o después del tratamiento. Los autores no informaron de toxicidad gastrointestinal G3-4 aguda o tardía.

Varios ensayos clínicos aleatorios han mostrado superioridad de la radioterapia externa y braquiterapia de alta tasa de dosis, en comparación con radioterapia externa sola (tabla 10). En el trabajo de Sathya et al., 104 pacientes con cáncer de próstata estadios T2 y T3, fueron asignados aleatoriamente a radioterapia externa (66 Gy en 33 sesiones) o un tratamiento con braquiterapia de alta tasa de dosis como sobreimpresión (35 Gy a la próstata administrados en 48 horas) más radioterapia externa (40 Gy en 20 sesiones) (234). La mediana de seguimiento fue de 8,2 años. Si bien la dosis de radioterapia externa sola fue baja, en el brazo de tratamiento combinado de braquiterapia y radioterapia externa, 17 pacientes (29%) experimentaron fracaso bioquímico o clínico en comparación con 33 pacientes (61%) en el grupo de radioterapia externa sola. La toxicidad precoz se define como algo que ocurre dentro de los primeros 18 meses después del tratamiento y la toxicidad crónica después de 18 meses. En la valoración de la toxicidad tardía, hubo más pacientes con toxicidad genitourinaria en el grupo de implante (13,7% frente a 3,8%), pero la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,09$); la tasa de pacientes que permanecían sexualmente activos a los 18 meses fue similar (31,4% en el grupo de braquiterapia vs. 32,1% en el grupo de radioterapia externa, $p = 0,99$).

Hoskin y col. aleatorizaron 220 pacientes con cáncer de próstata, con un valor de PSA < 50 ng/ml, para recibir radioterapia externa (55 Gy en 20 sesiones) o un tratamiento combinado de radioterapia externa (35,75 Gy en 13 sesiones), seguido de 17 Gy con braquiterapia de alta tasa de dosis (2 sesiones) (243). Aunque el esquema de fraccionamiento de la radioterapia externa no es el estándar para realizar la comparación, después de una mediana de seguimiento de 85 meses, se observó una mejoría significativa en la supervivencia libre de fallo bioquímico en el grupo de tratamiento combinado. La media de la supervivencia libre de fallo bioquímico en el brazo de braquiterapia de alta tasa de dosis, fue de 116 meses, en comparación con los 74 meses ($p = 0,04$) en el grupo control. La incidencia de cualquier síntoma urinario severo a 5 y 7 años fueron 26% y

31% en el grupo de radioterapia externa y braquiterapia y el 26% y el 30% en el grupo de solo radioterapia externa (log rank $p = 0.5$). Durante los primeros 8 años, la incidencia de la morbilidad tardía severa urinaria e intestinal fue similar en los dos brazos.

Khor y col. publicaron los resultados de 344 pacientes diagnosticados de cáncer de próstata, de riesgo intermedio y alto riesgo, tratados con radioterapia externa o radioterapia externa + braquiterapia de alta tasa de dosis (235). En el grupo de tratamiento combinado, la dosis de radioterapia externa prescrita fue de 46 Gy en 23 fracciones, y una sobreimpresión con braquiterapia de alta tasa de dosis de 19,5 Gy en 3 sesiones. Los resultados de estos pacientes, han sido comparados con una cohorte contemporánea de pacientes, que recibieron sólo radioterapia externa (74 Gy en 37 fracciones). Aunque existe el potencial sesgo de selección, al no tratarse de una comparación aleatorizada, la tasa de supervivencia libre de fracaso bioquímico a los 5 años fue de 79.8% y 70.9% para el grupo de radioterapia externa + HDR y el grupo de radioterapia externa, respectivamente ($p = 0,011$). El beneficio fue mayor en los pacientes de riesgo intermedio, pero se observó un aumento del riesgo de toxicidad en la uretra.

Hay que destacar que en todos estos estudios, el grupo de pacientes tratados con radioterapia externa exclusiva, a menudo reciben una dosis de RT ≤ 70 Gy (fraccionamiento estándar), que actualmente se consideran sub-óptimas en pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio y de alto riesgo. Galalae y col., analizaron 611 pacientes tratados por un cáncer de próstata clínicamente localizado, en tres estudios prospectivos de radioterapia externa y escalada de dosis con braquiterapia de alta tasa de dosis como sobreimpresión (236). De este grupo, 188 presentan un cáncer de próstata de riesgo intermedio y 359 de alto riesgo.

Un total de 177 pacientes recibieron un ciclo corto de hormonoterapia neoadyuvante /concurrente. Las tasas de control bioquímico a 5 y 10 años fueron 77% y 73%, respectivamente. Las tasas de supervivencia causa específica a 5 y 10 años fueron 96% y 92% respectivamente. La supervivencia libre de fallo bioquímico a los 5 años para pacientes de bajo riesgo, de riesgo intermedio y para el grupo de alto riesgo fueron 96%, 88% y 69%, respectivamente. Las respectivas tasas de supervivencia causa específica a 5 años, fueron 100%, 99% y 95%. En el análisis multivariable, el estadio, el Gleason y el PSA predice significativamente el fracaso del tratamiento. No se demostró ningún beneficio del tratamiento hormonoterápico neoadyuvante / concomitante.

Los resultados favorables para la combinación de la braquiterapia de alta tasa de dosis con radioterapia externa, no son universales. Algunos centros han encontrado

toxicidad relativamente alta en tratamientos con braquiterapia prostática de alta tasa de dosis, en comparación con la radioterapia externa estándar.

Mohammed y col., analizaron toxicidad gastrointestinal y genitourinaria agudas y tardías, en 1903 pacientes con cáncer de próstata, tratados con cuatro planes de tratamiento en cuatro estudios no randomizados prospectivos (244). Los pacientes recibieron radioterapia externa en pelvis (46 Gy/2 Gy/fracción) y en la próstata (con IGRT), o 120 Gy de braquiterapia de baja tasa de dosis (en monoterapia, utilizando Paladio-103), o cuatro sesiones de braquiterapia de alta tasa de dosis (9,5 Gy/fracción, en monoterapia) o radioterapia externa y braquiterapia de alta tasa de dosis como boost (46 Gy de irradiación pélvica; 4 sesiones de braquiterapia de 9,5 Gy/sesión). En el grupo de pacientes tratados con radioterapia externa + braquiterapia de alta tasa de dosis, se presentaron con una enfermedad más agresiva, con mayor mediana de PSA pretratamiento (8,9 ng/ml), con una puntuación de Gleason (7) y estadio clínico T (T2b), en comparación con los pacientes tratados con radioterapia externa con IGRT o braquiterapia en monoterapia. Las toxicidades fueron mayores en el grupo de radioterapia externa y braquiterapia de alta tasa de dosis. La tasa de estenosis uretral fue del 10 % en este grupo, en comparación con el 2% en el grupo de radioterapia externa con IGRT y 4% en el grupo de braquiterapia ($p = 0,001$). En el análisis multivariable, la edad y el tratamiento de radioterapia externa + braquiterapia, se asociaron con el riesgo de desarrollar toxicidad genitourinaria tardía $>$ grado 2 ($HR = 1,03$, $p = 0,001$). Tasas de toxicidad tardía \geq G2, en disuria, retención urinaria y estenosis uretral fueron significativamente mayores en el grupo de radioterapia externa + braquiterapia de alta tasa de dosis y braquiterapia en monoterapia (ambos grupos, de baja tasa y alta tasa de dosis), comparándola con la radioterapia externa con IGRT, sugiriendo que algunos tipos de toxicidad genitourinaria crónica es exacerbada por la terapia combinada ($HR = 1,40$, $p = 0,02$). Considerando la toxicidad GI, cualquier toxicidad gastrointestinal aguda grado \geq 2, fue menor en los pacientes tratados con braquiterapia sola (baja tasa o alta tasa de dosis), en comparación con aquellos que recibieron radioterapia externa con IGRT o radioterapia externa + braquiterapia de alta tasa de dosis (2% vs. 16% vs. 26%, $p < 0.001$).

No es sorprendente observar que la toxicidad aumenta con el aumento de la utilización de la radioterapia externa en la pelvis, también cuando se utiliza la IGRT. Estos datos deben interpretarse también con una publicación anterior del mismo equipo (245). En el año 2004, mostraron el impacto del software utilizado antes de 2004 para calcular la distribución de la dosis. La versión más antigua del software crea puntos calientes cerca

de la uretra, donde se localizan la mayoría de las estenosis: podría explicar, al menos parcialmente, los últimos resultados publicados por Mohamed y col. en 2012, sobre los pacientes tratados entre 1992 y 2006.

2.4. La braquiterapia de alta tasa de dosis como monoterapia.

Hay un interés creciente en el uso de la braquiterapia de alta tasa dosis, como monoterapia, en el tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata. Los datos de los principales estudios que investigaron los resultados de la braquiterapia de alta tasa de dosis en monoterapia, se resumen en la tabla 12. Como se puede apreciar, las tasas de supervivencia libre de fallo bioquímico, oscilan entre el 85% y el 100%. El tiempo de seguimiento medio de estos estudios oscila entre 1,4 y 5,2 años, sólo en dos estudios se presentan los resultados con al menos 5 años de seguimiento (246), (247). El estudio mayor fue publicado por Zamboglou y col. en 2013, y también es el estudio con la mediana de seguimiento mayor (247). Los autores, informan de los resultados de 718 pacientes tratados entre 2000 y 2009 con braquiterapia de alta tasa de dosis. Un total de 492 / 718 pacientes, presentaban un cáncer de próstata de bajo riesgo o riesgo intermedio, y fueron tratados con 38 Gy en 4 sesiones. El fracaso bioquímico se define de acuerdo con el consenso de Phoenix, y la toxicidad se evaluó utilizando los criterios del CTC versión 3. Después de una mediana de seguimiento de 52,8 meses, a los 5 y 8 años, las tasas de control bioquímico para toda la cohorte, fueron 94% y 90%, respectivamente. La supervivencia libre de fallo bioquímico a 5 años, de los pacientes de bajo riesgo y de riesgo intermedio fue 95% y 93%, respectivamente. La toxicidad fue recogida por eventos, con 5.4% de toxicidad aguda genitourinaria grado 3 y 0,2% de toxicidad aguda gastrointestinal grado 3. La toxicidad grado 3 gastrointestinal y genitourinaria, fueron de 3,5% y 1,6%, respectivamente. Dos pacientes (0,3%) desarrollaron incontinencia grado 4. Estos resultados confirman los datos publicados previamente por Demanes y col., que presentaron información, acerca de los datos de 298 pacientes de riesgo bajo y riesgo intermedio, tratados con 38 Gy (4 fracciones) o 42 Gy (6 fracciones) (246). Tras una mediana de seguimiento of 5.2 años, estos autores informan de una tasa de supervivencia libre de fallo bioquímico del 97%. La toxicidad se recogió por evento: 3% de los pacientes presentaron una toxicidad genitourinaria G3 (retención urinaria), mientras que la toxicidad gastrointestinal general fue <1%. Rogers y col. publicaron en 2012 un artículo sobre los resultados de la braquiterapia de alta tasa de dosis en una determinada población de riesgo intermedio de cáncer de próstata (248). Después de una mediana de seguimiento de 32 meses, los autores informan de unas tasas de control local a 5 años, causa

específica, libre de metástasis a distancia y supervivencia libre de fracaso bioquímico de 100%, 100%, 98,8% y 94,4%, respectivamente. En su experiencia, el estadio clínico fue significativamente predictivo de supervivencia libre de fracaso bioquímico, con una supervivencia libre fracaso bioquímico del 95.1%, 100% y 77,4% para los tumores T2a, T2b y T2c ($p = 0,012$). El porcentaje de cilindros positivos en la biopsia y el nadir de PSA fueron también predictivos. El tratamiento fue bien tolerado, a los 2 años, el International Prostate Symptom Score (IPSS) permaneció estable y la potencia sexual se mantuvo en el 82,6% de los pacientes. Cabe destacar que, en comparación con los estudios iniciales, en estudios más recientes, se administran mayores dosis por sesión, con una reducción en el número de sesiones. Es difícil hacer una comparación directa entre los estudios publicados, también a causa de las posibles diferencias en las poblaciones y la puntuación de la toxicidad adoptado por los diferentes autores: un análisis preliminar de los resultados, no parece mostrar un aumento en la tasa de toxicidad urinaria severa o toxicidad gastrointestinal utilizando dosis más altas por sesión (tabla 12).

Tabla 12: Revisión de los principales estudios sobre el papel de la braquiterapia de alta tasa de dosis en monoterapia.

AUTOR	N	Braquiterapia HDR	Grupo Riesgo (N por grupo) ^a	Fracaso PSA (%)	Toxicidad aguda y crónica (%)
Ghadjar(249)	36	38 Gy/4 Fr.	Low [28] Interm. [8]	At 3 years: 100%.	Acute G3 GU: 3% Late G3 GU: 11% No Acute or Late G3 GI
Martinez (250)	248 ^b	38 Gy/4 Fr. [twice a day] 42 Gy/6 Fr.	Low Interm.	At 5-years: 88–91%	Acute G3 GU: 4.5% No Acute G3-4 GI Late G3 GU: 9% Late G3 GI: 0.5%
Demanis (246)	298	7 Gy/6 Fr. 9.5/4 Fr.	Low [296] Interm. [1] High [1]	At 8-years: 97%	G3 GU = 3% G3 GI ≥ 1%
Rogers (248)	284	6.5 Gy/6 Fr.	Interm. [284]	At 5 years: 94%	BT related incontinence: 2.5% GU Late G3: 0.7% No Acute or Late G3 G2
Hoskin (251)	197	34 Gy/4 Fr. 36 Gy/4 Fr. 31.5 Gy/3 Fr. 26 Gy/2 Fr.	Low [8] Interm. [103] High [86]	At 3 years: 99% High: 91%	G3 Acute GU: 3–7% G4 Acute GU: 0–4% No G3-4 Acute GI 3–7% strictures requiring surgery Late G3 GI: 1%
Barkati (252)	79	30 Gy/3 Fr. 31.5 Gy/3 Fr. 33 Gy/3 Fr. 34.5 Gy/3 Fr.	Low [39] Interm. [40]	At 5-years: 85.1%	Acute G3 GU: 1.3% No acute G3 rectal Late G3 GU: 20.6% No Late G3 GI
Prada (253)	40	19 Gy/1 Fr.	Low [29] Interm. [11]	At 2.7 years: Low: 100% Inter: 88%	No acute or late GU/GI toxicity
Zamboglou	718	9.5/4 Fr. [CT based treatment Plan] 9.5/4 Fr. [TRUS based treatment Plan] 11.5/3 Fr. [TRUS based treatment plan]	9.5/4 Fr. [TRUS based treatment Plan] 11.5/3 Fr. [TRUS based treatment plan]	At 5 years: 93–95%	Acute: G3 GU: 4–9% G3 GI: <0.1% Late: G3-4 GU: Incontinence 0.2% Urinary retention: 2% G3 GI: rectal necrosis 0.5% rectal mucositis: 1.1%

Tabla 12: Revisión de los principales estudios sobre el papel de la braquiterapia de alta tasa de dosis en monoterapia (continuación).

AUTOR	N	Braquiterapia HDR	Grupo Riesgo (N por grupo) ^a	Fracaso PSA (%)	Toxicidad aguda y crónica (%)
Yoshioka (254)	63	45.5/7 Fr.	Interm. [34] High [29]	At 3 years: 90-96%	No acute or late G3 GU or GI toxicities
Komiya(255)	51	45.5 Gy/7 Fr.	Low [25] Interm. [18] High [8]	At 2-years: 100%	Acute G3 GU: 2% No Late G3 GU No acute or late G3 rectal
Ghilezan(256)	94/173	24 Gy/2 Fr. 13.5/2 Fr	T2b or less GS 3 + 3 or 3 + 4 PSA ≤ 12 ng/mL	NR	No G3 acute GU or GI acute toxicity 1 late G4 GI toxicity

Abreviaturas: HDR-BT = alta tasa de dosis de braquiterapia; RTE = radioterapia externa; N = N° pacientes; GU = Genito-urinario; GI = gastrointestinal; NR = Not reported;

2.5. La de braquiterapia de alta tasa de dosis como tratamiento de rescate.

La braquiterapia prostática, también se ha utilizado como tratamiento de las las recidivas intraprostáticas (216). La técnica de braquiterapia más utilizada en este caso, ha sido la baja tasa, pero se han publicado algunos trabajos de tratamientos de rescate con alta tasa, con resultados alentadores, por lo que creo que el rescate de la recidiva intraprostática con alta tasa, merece ser explorado más a fondo a fin de evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo. La primera publicación de Tharp y col. (257), presenta los datos sobre siete pacientes tratados con 2-4 fracciones de 6 a 9 Gy: con una mediana de seguimiento de 58 meses (rango 7-63 meses), presenta un 100% de tasa de control local y un 71% de supervivencia libre de enfermedad . En cuanto a la toxicidad, los autores no informaron de ninguna toxicidad gastrointestinal, pero 5 de los 7 pacientes, desarrollaron estenosis uretral sintomática y dos pacientes desarrollaron incontinencia con necrosis uretral, que fueron rescatados con la colocación de un esfínter artificial.

Jo y col. (258), publican su experiencia con 11 pacientes tratados con 2 fracciones de 11 Gy: presentan una supervivencia libre de fallo bioquímico en 7 de los 11 pacientes, 3 de los 11 pacientes presentaron aumento continuado del nivel de PSA y 1 de 11 presentó fracaso bioquímico. Los autores informaron que no presentaron toxicidades G3-G4, pero no dan información sobre la duración del tiempo de seguimiento. Lee y col. (259) publicaron su experiencia sobre 21 pacientes tratados con 6 fracciones de 6 Gy: después de una mediana de seguimiento de 19 meses, la tasa de supervivencia libre de fracaso bioquímico a 2 años es del 89%. En esta serie, el 52% de los pacientes recibieron deprivación androgénica adyuvante. La toxicidad fue bastante aceptable, con ninguna toxicidad rectal, 14% de tasa de toxicidad urinaria G3-G4, y con una tasa para disfunción eréctil G2 del 100%. Estos resultados han sido actualizados por Chen y col. en 2013, con una mediana de seguimiento de 59,6 meses (260). La supervivencia global y el control bioquímico (después del rescate) a cinco años, fueron 92% y 51% respectivamente. El porcentaje de la toxicidad GU grado 3 aguda y tardía, que se observó, fue del 2% y el 2%, respectivamente. No se observó toxicidad GI aguda grado 2 o superior, y la toxicidad GI tardía grado 2 fue del 4%.

Yamada y col. publicaron el primer estudio Fase II sobre 42 pacientes tratados con braquiterapia de alta tasa de rescate en la recidiva intraprostática (261). La mediana de la dosis de radioterapia externa, que habían recibido los pacientes antes del rescate con braquiterapia de alta tasa de dosis, fue de 81 Gy (68,4-86,4 Gy) y la mediana de tiempo desde la finalización de la radioterapia externa hasta el rescate con braquiterapia de 73 meses. A los cinco años, la supervivencia libre de fracaso bioquímico y la supervivencia libre de metástasis, fueron de 68,5% y 81,5%, respectivamente. La supervivencia causa específica fue del 90,3%. Sólo un paciente desarrolló incontinencia urinaria de grado 3. La toxicidad gastrointestinal tardía grado 2 fue del 17% y el 8% de los pacientes, respectivamente. Tres pacientes presentaron estenosis uretral tardía grado 2, que fueron corregidas con dilatación uretral, y un paciente desarrolló incontinencia urinaria grado 3. No se notifican toxicidades grado 4.

2.6. Investigación en curso sobre la braquiterapia de alta tasa en cáncer de próstata.

Varios ensayos que actualmente están en curso, abordan cuestiones importantes sobre la braquiterapia de alta tasa de dosis en el cáncer de próstata, tanto como tratamiento exclusivo o como combinado con radioterapia externa. Por otra parte, en base a lo resultados tan interesantes publicados y que se han descrito anteriormente, hay algunos otros ensayos clínicos actualmente en curso, que exploran el papel de la braquiterapia de

alta tasa de dosis para el tratamiento del cáncer de próstata recurrente [ver www.ClinicalTrials.gov].

El ensayo NCT01583920, está probando el impacto en términos de toxicidad urinaria y rectal en pacientes tratados con braquiterapia de alta tasa como rescate. En este estudio, los investigadores quieren evaluar la viabilidad, la seguridad y los resultados del tratamiento, al tratar exclusivamente el sitio de la recaída identificado por resonancia magnética (y no toda la próstata) .

El ensayo NCT00604526, es evalúa la viabilidad y toxicidad de la braquiterapia de alta tasa de dosis como tratamiento de rescate para el cáncer de próstata recurrente local después radioterapia externa.

Algunos otros ensayos, están evaluando cómo combinar y/o comparar aspectos dosimétricos y clínicos de la braquiterapia de alta tasa de dosis, con las técnicas modernas de hipofraccionamiento en próstata.

En el ensayo NCT00643617, los investigadores están analizando la supervivencia libre de fallo bioquímico, en pacientes de bajo riesgo y riesgo intermedio, tratados con Cyberknife (38 Gy en 4 fracciones) y, comparan sus resultados en términos de eficacia y seguridad con los publicados en la literatura para la braquiterapia de alta tasa de dosis.

El ensayo NCT01045148 presenta un diseño similar y objetivos similares. En este caso se incluyen pacientes con cáncer de próstata T1b-T2b, que serán tratados con con 34 Gy (5 fracciones) o 38 Gy (4 fracciones) .

El ensayo NCT01851018, es un estudio prospectivo, no aleatorio, Fase II , que explora toxicidades entre dos regímenes de tratamientos, que incluyen tratamiento hormonal neoadyuvante: en el brazo experimental serán tratados con 36 Gy (3 Gy / sesión) en la próstata (+/- vesículas seminales) y recibirán un boost de 15 Gy (fracción individual). Este brazo se comparará con los pacientes tratados con fraccionamiento convencional (dosis total: 44 Gy, 2 Gy / sesión) y un aumento de 15 Gy (fracción individual). El objetivo primario de este estudio, es analizar las tasas de toxicidad urinaria, gastrointestinal y toxicidad sexual.

Algunos ensayos de investigación recientes, están estudiando la viabilidad de una dosis única con braquiterapia de alta tasa de dosis sobre el nódulo dominante intraprostático, definido por resonancia endorrectal [NCT01605097, NCT00807820].

HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

III. HIPOTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.

3.1. Hipótesis de trabajo.

Como se ha comentado previamente, a los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata localizado se les puede ofrecer una gran variedad de opciones terapéuticas, las cuales incluyen vigilancia activa, prostatectomía radical, radioterapia externa, braquiterapia de baja tasa de dosis o alta tasa de dosis, hormonoterapia, o combinaciones de dos o más de los anteriores.

La elección del tratamiento depende de factores tales como la agrupación por grupos de riesgo (estadio tumoral, puntuación de Gleason y nivel de antígeno prostático específico [PSA]), volumen de la enfermedad (por ejemplo, el porcentaje de cilindros positivos), síntomas urinarios, la edad del paciente y co-morbilidad, así como las preferencias del paciente y las posibilidades de acceso al tratamiento.

La braquiterapia de alta tasa de dosis (HDR) y la Radioterapia Externa (RTE) han evolucionado simultáneamente. La RTE conformada y la radioterapia externa con intensidad modulada (IMRT) son dos tecnologías, que permiten a los médicos administrar dosis totales más altas con las que se alcanzan mejores tasas de control tumoral. Sin embargo, existen tres grandes inconvenientes tanto para la RTE conformada como para la IMRT: las variaciones en la anatomía interna secundaria a movimiento del órgano (movimiento interfacción), deformación del órgano y otras variaciones en la anatomía interna durante la aplicación del tratamiento con radioterapia (movimiento intrafacción), y todos los días las imprecisiones de posicionamiento, errores que se intentan minimizar con el uso de la radioterapia guiada por la imagen (IGRT).

Para superar estas limitaciones, la braquiterapia con HDR se ha posicionado como una técnica excelente para la escalada de dosis en cáncer de próstata con la máxima precisión y seguridad.

La tecnología HDR combina una serie de cualidades favorables de la braquiterapia, con la sofisticada planificación del tratamiento desarrollado para RTE. Los procedimientos de braquiterapia HDR se llevan a cabo bajo anestesia neuroaxial, se utiliza la vía perineal, y el implante se realiza guiado por ecografía transrectal.

Las inexactitudes por el movimiento de órganos y las imprecisiones de posicionamiento diario no son un problema con HDR, ya sea porque no se producen, o

porque se pueden corregir con la realización de los tratamientos en tiempo real y la dosimetría interactiva durante el procedimiento antes de la administración del mismo.

Los problemas más comunes asociados con implantes permanentes de semillas (LDR), tales como discrepancia entre la distribución de las semillas prevista y la real, la incapacidad para corregir la posición de las semillas y optimizar la dosis administrada una vez que las semillas están en su lugar, y la dependencia del operador, son relativamente bajos en la braquiterapia HDR, en particular con la introducción de la planificación del tratamiento y la administración en tiempo real.

Características importantes de la braquiterapia HDR respecto a la LDR:

1. Los catéteres de HDR son relativamente fáciles de visualizar con la ecografía transrectal y se pueden implantar de forma segura fuera de la cápsula prostática y en las vesículas seminales sin el riesgo de la migración de las semillas.
2. La HDR evita las incertidumbres en la dosimetría asociadas con los cambios de volumen de la próstata que si se producen con los implantes permanentes de semillas. La inflamación inmediata de la próstata y la contracción posterior debido a la fibrosis son irrelevantes con HDR.
3. El software de planificación de HDR en tiempo real permite la modulación de la dosis durante el implante y ofrece una respuesta inmediata para el médico y físico durante el procedimiento, para lograr distribuciones óptimas del implante.
4. La planificación HDR proporciona optimización de dosis multiparamétrica a través de la modulación de la geometría del catéter, posiciones de parada de la fuente y tiempos de parada. La dosimetría con HDR es de "alta densidad" porque hay aproximadamente el doble de posiciones de parada con HDR que semillas en un implante típico con LDR.
5. La HDR nos permite la posibilidad de modular la dosis dentro del volumen de tratamiento y de esta forma administrar dosis altas de radioterapia a la enfermedad macroscópica (boost concomitante), o puede ser utilizado para reducir selectivamente la dosis a partes de la próstata y órganos de riesgo, como en la irradiación parcial de próstata (terapia focal).
6. La dosimetría con HDR es prospectiva (conocida y aprobada antes de la administración del tratamiento), y proporciona de forma consistente una buena cobertura del volumen de tratamiento y preservación de los órganos de riesgo.

7. El bajo cociente α/β en cáncer de próstata (estimado entre 1,2-4) hace que los fraccionamientos utilizados en HDR tengan una relativamente alta eficacia biológica.
8. Los tratamientos con HDR son aplicables a una amplia gama de circunstancias clínicas en el cáncer de próstata.
9. Una única fuente radiactiva puede ofrecer tratamiento a un gran número de pacientes con cáncer de próstata, pero además se puede utilizar en muchas otras patologías (cáncer de cérvix, endometrio, mama).
10. La aplicación del tratamiento con HDR es de corta duración, y la recuperación de los efectos secundarios agudos es comparativamente más breve que con LDR.
11. Con HDR, la seguridad desde el punto de vista de protección radiológica es buena, ya que los pacientes no son radiactivos después del procedimiento, por lo que no es necesario que tomen precauciones especiales como limitar la distancia o duración del contacto con otras personas, niños o mujeres embarazadas. Asimismo, no hay problemas en el manejo de fuentes radiactivas por parte del personal de radioterapia.

3.2. Objetivos.

Una vez revisada la literatura y haber llegado a las reflexiones o conclusiones anteriormente expuestas, en el año 2011 iniciamos la puesta en marcha de los tratamientos con braquiterapia de alta tasa de dosis en el cáncer de próstata.

El objetivo primario de esta tesis doctoral, fue determinar la toxicidad aguda y a largo plazo y la efectividad de los tratamientos realizados, utilizando la braquiterapia de alta tasa de dosis, en pacientes diagnosticados de cáncer de próstata localizado.

Como objetivos secundarios: describir el procedimiento que se ha utilizado para realizar los tratamientos, describir las diferentes modalidades de tratamiento empleados (combinación con RTE y monoterapia), así como los fraccionamientos en función de los datos que han ido apareciendo en la literatura y de nuestra propia experiencia.

Además de describir la toxicidad aguda y a largo plazo, se examinarán posibles asociaciones entre diferentes parámetros dosimétricos y toxicidad urinaria y rectal, en el cáncer de próstata tratado con braquiterapia HDR exclusiva o en combinación con radioterapia externa.

IV. MATERIAL Y MÉTODO

IV: MATERIAL Y MÉTODO.

4.1. Características del estudio.

4.1.1. Tipo de estudio.

Se ha realizado una serie de casos prospectiva.

4.1.2. Periodo analizado.

Desde noviembre de 2011 que se incluyó el primer paciente hasta julio de 2015, que se cierra la base de datos, de todos los pacientes consecutivos que cumplen los criterios de inclusión y que tienen un seguimiento de al menos 3 meses.

4.1.3. Población y muestra del estudio.

La población utilizada en el estudio han sido 103 pacientes diagnosticados de adenocarcinoma de próstata, a los cuales tras el estudio de extensión correspondiente se les clasifica en: muy bajo riesgo, bajo riesgo, riesgo intermedio, riesgo alto o avanzado localmente (riesgo muy alto), según los criterios de grupos de riesgo del cáncer de próstata de la guía americana National Comprehensive Cancer Network 1.2015 (NCCN 1.2015) (112), descritos previamente en el apartado correspondiente, que han sido tratados con braquiterapia de alta tasa de dosis exclusiva o bien en combinación con radioterapia externa. Se han incluido 103 pacientes a los que se les han realizado 139 implantes de braquiterapia prostática de alta tasa de dosis.

El IPSS (International Prostate Symptom Score) del paciente idóneo para braquiterapia es $IPSS < 8$, ≥ 20 el riesgo de toxicidad es muy elevado, por lo que no se incluyen pacientes con $IPSS > 20$.

Gracias a las técnicas actuales el volumen de la próstata representa un problema menor. En próstatas grandes (50-60 cc) se comprueba previamente por ecografía transrectal que no hay interferencia con el arco púbico y si se demuestra que no existe dicha interferencia, el volumen prostático no se considera un criterio de exclusión. En casos excepcionales de pacientes con próstatas voluminosas, se pauta tratamiento hormonoterápico durante 3 meses para reducir volumen y evitar interferencia con el arco púbico.

La resección transuretral (RTU), tampoco se considera un criterio de exclusión siempre que se disponga de tejido prostático suficiente alrededor del orificio uretral para hacer un implante de calidad.

En la primera consulta se realiza la historia clínica completa del paciente y la exploración física. Si cumple los criterios descritos, se le propone la inclusión en el estudio y firma el consentimiento informado.

4.1.4. MÉTODO. Descripción del procedimiento empleado en los tratamientos con braquiterapia de alta tasa de dosis y de radioterapia externa.

Después de decidir cuales son los pacientes candidatos al tratamiento con braquiterapia de alta tasa de dosis el siguiente paso fue decidir la dosis de braquiterapia y la dosis de radioterapia externa. Debido a la heterogeneidad de prescripción de dosis descritos en la literatura, tanto para tratamientos con braquiterapia exclusiva como en combinación con radioterapia externa, todos con resultados favorables similares, ni la ABS (American Brachytherapy Society) (262), ni la sociedad europea de braquiterapia prostática (212), ni la ACR (The American College of Radiology) (214), hacen recomendaciones precisas en cuanto a dosis y fraccionamiento, por lo que la elección de la dosis y el fraccionamiento a utilizar es una decisión del equipo que pone en marcha el procedimiento.

En nuestro caso, desde noviembre de 2011 que comenzamos los tratamientos con braquiterapia de alta tasa de dosis en el cáncer de próstata, hemos pasado por tres fases o por tres esquemas de tratamiento en función de nuestra propia experiencia con la técnica de braquiterapia y de la tecnología que se ha ido incorporando al Servicio de Oncología Radioterápica.

A continuación paso a describir los tres esquemas de tratamiento utilizados, que a su vez dividirán a los pacientes en 3 grupos en función del esquema de tratamiento empleado.

Grupo 1: en este grupo todos los pacientes han recibido tratamiento combinado con braquiterapia de alta tasa de dosis y radioterapia externa 3D.

La dosis de braquiterapia es de 10,5 Gy en sesión única, con un único implante. El volumen blanco de planificación (PTV) consistió en la próstata contorneada sin un margen. El objetivo en cuanto a parámetros dosimétricos se describen en la tabla 9.

Tabla 13. Objetivos de los parámetros dosimétricos en pacientes tratados con braquiterapia de próstata de alta tasa de dosis en sesión única de 10,5 Gy.

	Parámetro	Valor
Próstata	Dosis de referencia	10,5 Gy (=100%)
	D90 próstata	$\geq 100\%$ (10,5 Gy)
	V100 próstata	$\geq 95\%$
	V150 próstata	$\leq 35\%$
	V200 próstata	$\leq 14\%$
Uretra	Dmax uretra	$\leq 130\%$
	D10 uretra	$\leq 115\%$
Recto	D2cc recto	$\leq 75\%$
	Dmax recto	$\leq 80\%$

La correspondencia de las abreviaturas de la tabla es la siguiente:

V100: porcentaje del volumen prostático que recibe la dosis de prescripción. En nuestro caso debe ser $\geq 95\%$ de la dosis de prescripción.

V150: porcentaje del volumen prostático que recibe el 150% de la dosis de prescripción. En nuestro caso debe ser $\leq 35\%$ de la dosis de prescripción.

V200: porcentaje del volumen prostático que recibe el 200% de la dosis de prescripción. En nuestro caso debe ser $\leq 14\%$ de la dosis de prescripción.

D90 próstata: Dosis mínima recibida por el 90% del volumen prostático. En nuestro caso debe ser $\geq 100\%$ de la dosis de prescripción (10,5 Gy).

Dmax uretra: Dosis máxima que recibe algún punto de la uretra. En nuestro caso debe ser $\leq 130\%$ de la dosis prescrita.

D10 uretra: Dosis que recibe el 10% del volumen de la uretra. En nuestro caso $\leq 115\%$ de la dosis prescrita.

D2cc recto: Dosis que reciben 2 cc de recto. En nuestro caso $\leq 75\%$ de la dosis prescrita.

Dmax recto: Dosis máxima en algún punto del recto. En nuestro caso $\leq 80\%$ de la dosis prescrita.

El protocolo consistía en una única sesión de braquiterapia prostática de alta tasa de dosis de 10,5 Gy , seguido 2 semanas más tarde de radioterapia externa según el siguiente esquema de tratamiento:

Los pacientes de riesgo bajo o muy bajo recibían 56 Gy sobre próstata a un fraccionamiento de 2 Gy por sesión y 5 sesiones semanales. Los márgenes al PTV fueron de 1 cm en todas los ejes excepto en el posterior que se dan 0,7 cm.

Los pacientes de riesgo intermedio recibían 56 Gy sobre próstata y vesículas seminales, a un fraccionamiento de 2 Gy por sesión y 5 sesiones semanales. Los márgenes al PTV fueron de 1 cm en todas los ejes excepto en el posterior que se dan 0,7 cm.

A los pacientes de alto riesgo que se considera indicado, se le administran además 46 Gy a las cadenas ganglionares a un fraccionamiento de 2 Gy por sesión y 5 sesiones semanales.

Los límites de dosis en los órganos de riesgo que empleamos en el grupo 1 son los que habitualmente se utilizan en los pacientes que se tratan con radioterapia exclusiva 3D en nuestro servicio, valorando cada caso individualmente en función de la dosis prescrita.

LÍMITES EN ÓRGANOS DE RIESGO

Recto: $V75 \leq 10-15 \%$; $V70 \leq 20-25 \%$; $V60 < 30 \%$; $V45 < 60 \%$;

Vejiga: $V75 < 20\%$; $V70 < 25\%$; $V60 < 40\%$.

Cabezas femorales: $V50 < 5-10 \%$.

En cuanto al tratamiento hormonal, los pacientes de bajo riesgo no reciben tratamiento hormonal. De forma excepcional, algún paciente con volumen prostático grande (50-60 cc) ha recibido 3 meses de tratamiento hormonal neoadyuvante para intentar reducir el volumen prostático y evitar interferencias con el arco púbico durante el implante.

Desde que se puso en marcha la técnica de braquiterapia de alta tasa en cáncer de próstata, la intención fue realizar primero la braquiterapia y 2 semanas más tarde comenzar con el tratamiento de radioterapia externa. En algunos casos no ha sido posible mantener esta secuencia, y para evitar retrasos en el inicio de los tratamientos de los pacientes fue necesario invertir la secuencia, realizando primero el tratamiento con radioterapia externa y 2 semanas después la braquiterapia.

En cuanto a la planificación del tratamiento con radioterapia externa, comentar que a los tres primeros pacientes que se incluyeron en el protocolo de braquiterapia, se les realizó un TAC de planificación antes de la braquiterapia y otro 15 días después. Se fusionaron ambas imágenes y se comprobó que a los 15 días, los posibles cambios anatómicos que se puedan producir como consecuencia del procedimiento de braquiterapia han revertido, y al hacer la fusión de las imágenes estas coinciden con exactitud, por lo que a partir de ese momento, a los pacientes se les realiza el TAC de planificación de la radioterapia externa antes de la braquiterapia, con lo cual ganamos tiempo para delimitar los volúmenes y realizar la planificación del tratamiento que debería iniciarse a las 2 semanas de la braquiterapia.

Para evitar problemas con la obtención de imágenes con la ecografía transrectal durante la realización del procedimiento, se realiza la preparación del colon similar a la que se utiliza para la realización de una colonoscopia. En la consulta de la enfermera de braquiterapia, se le dan las indicaciones en cuanto a la dieta que tienen que seguir los días previos al implante y se le proporciona el preparado que tienen que tomar el día antes, como se indica en el **Anexo I**.

Grupo 2: en este grupo se incluyen los pacientes que han recibido tratamiento con braquiterapia prostática de alta tasa de dosis como tratamiento exclusivo, 2 sesiones de 13,5 Gy cada una, con un intervalo entre ellas de 2 semanas.

Son pacientes de muy bajo riesgo, bajo riesgo y excepcionalmente algún paciente de riesgo intermedio con factores de riesgo favorables (Gleason 3+4, \leq cT2a, PSA \leq 10 ng/mL, menos de 3 muestras de biopsias de próstata positivas, \leq 50 % de cáncer en cada cilindro positivo).

Una vez adquirimos nuestra propia experiencia con la técnica y pudimos comprobar la escasa toxicidad aguda que presentaba, en junio de 2013, comenzar a tratar a este grupo de pacientes con braquiterapia exclusiva.

El volumen blanco de planificación (PTV) consistió en la próstata contorneada sin un margen. En el objetivo en cuanto a parámetros dosimétricos decidimos ser más exigentes, ya que se aumenta la dosis en cada implante. Se describen en la tabla 14.

Tabla 14. Objetivos de los parámetros dosimétricos en pacientes tratados con braquiterapia de próstata de alta tasa de dosis exclusiva en 2 sesiones de 13,5 Gy.

	Parámetro	Valor
Próstata	Dosis de referencia	13,5 Gy (=100%)
	D90 próstata	$\geq 100\%$ (13,5 Gy)
	V100 próstata	$\geq 98\%$
	V125 próstata	55-65 %
	V150 próstata	25-35%
	V200 próstata	$\leq 14\%$
Uretra	Dmax uretra	$\leq 115\%$
	D10 uretra	$\leq 110\%$
Recto	D2cc recto	$\leq 70\%$
	Dmax recto	$\leq 75\%$

La correspondencia de las nuevas abreviaturas que aparecen en la tabla es la siguiente:

V125: porcentaje del volumen prostático que recibe el 125% de la dosis de prescripción. En nuestro caso debe ser 55-65% de la dosis de prescripción.

Dmax uretra: Dosis máxima que recibe algún punto de la uretra. En nuestro caso debe ser $\leq 115\%$ de la dosis prescrita.

D10 uretra: Dosis que recibe el 10% del volumen de la uretra. En nuestro caso $\leq 110\%$ de la dosis prescrita.

D2cc recto: Dosis que reciben 2 cc de recto. En nuestro caso $\leq 70\%$ de la dosis prescrita.

Dmax recto: Dosis máxima en algún punto del recto. En nuestro caso $\leq 75\%$ de la dosis prescrita.

Grupo 3: en este grupo todos los pacientes han recibido tratamiento combinado con braquiterapia y radioterapia externa con 3D o IMRT con RapidArc, pero en todos se ha utilizado IGRT. Se puede dividir por tanto en dos subgrupos: RTE 3D-IGRT y otro subgrupo IMRT (RapidArc)-IGRT.

El cambio del protocolo se debe a la instalación en nuestro servicio de un nuevo acelerador lineal con capacidad para realizar tratamientos con IMRT-IGRT.

La dosis de braquiterapia en los pacientes en los que se ha empleado planificación 3D es similar al grupo 1, es decir de 10,5 Gy en sesión única, con un único implante. El volumen blanco de planificación (PTV) consistió en la próstata contorneada sin un margen.

El protocolo consistía en una única sesión de braquiterapia prostática de alta tasa de dosis de 10,5 Gy , seguido 2 semanas más tarde de radioterapia externa similar a la del grupo 1, con las mismas dosis y fraccionamiento, lo único diferente es el margen al PTV de próstata y vesículas seminales, que se reduce a 0,7 cm en todos los ejes excepto el posterior, que es de 0,5 cm.

En el subgrupo tratado con IMRT (RapidArc)-IGRT, que es el protocolo actual del servicio para los pacientes en los que se realiza tratamiento combinado de braquiterapia y radioterapia externa, las dosis empleadas y el fraccionamiento son los que describe Morton (263) en el ensayo clínico de braquiterapia de alta tasa de dosis combinada con radioterapia externa y que se describen a continuación:

La dosis de braquiterapia es de 15 Gy en sesión única, con un único implante. El volumen blanco de planificación (PTV) consistió en la próstata contorneada sin un margen. El objetivo en cuanto a parámetros dosimétricos se describen en la siguiente tabla (Tabla 15).

Tabla 15. Objetivos de los parámetros dosimétricos en pacientes tratados con braquiterapia de próstata de alta tasa de dosis en sesión única de 15 Gy.

	Parámetro	Valor
Próstata	Dosis de referencia	15 Gy (=100%)
	D90 próstata	$\geq 100\%$ (15 Gy)
	V100 próstata	$\geq 98\%$
	V125 próstata	55-65 %
	V150 próstata	25-35%
	V200 próstata	$\leq 14\%$
Uretra	Dmax uretra	$\leq 115\%$
	D10 uretra	$\leq 110\%$
Recto	D2cc recto	$\leq 70\%$
	Dmax recto	$\leq 75\%$

El protocolo consiste en una única sesión de braquiterapia prostática de alta tasa de dosis de 15 Gy , seguido 2 semanas más tarde de radioterapia externa según el siguiente esquema de tratamiento:

Los pacientes de riesgo bajo o muy bajo se tratan con braquiterapia exclusiva como se ha descrito en el grupo 2.

Los pacientes de riesgo intermedio recibieron 37,5 Gy en 15 sesiones, sobre próstata y vesículas seminales, a un fraccionamiento de 2,5 Gy por sesión y 5 sesiones semanales. Los márgenes al PTV fueron de 0,7 cm en todas los ejes excepto en el posterior que se dan 0,5 cm.

A los pacientes de alto riesgo que se considera indicado, se le administran además 46 Gy a las cadenas ganglionares a un fraccionamiento de 2 Gy por sesión y 5 sesiones semanales.

Las indicaciones del tratamiento hormonoterápico se realizan de forma similar a lo descrito en el grupo 1.

Los límites de dosis para los pacientes tratados con radioterapia externa con IMRT-IGRT son los siguientes:

Para pacientes que reciben una dosis de 37,5 Gy a 2,5 Gy por sesión:

CRITERIOS DE CUBRIMIENTO DEL PTV.

CTV: V37.5 > 99%

PTV: V35.6 > 99%; V41,4 < 1%

LÍMITES EN ÓRGANOS DE RIESGO.

RECTO: V33 < 20%; V29 < 35%; V24 < 50%

VEJIGA: V29 < 35%

Cabezas Femorales: V24 < 5%

Para pacientes que reciben una dosis de 46 Gy en cadenas ganglionares, a 2 Gy por sesión:

CRITERIOS DE CUBRIMIENTO DEL PTV.

CTV: V 46 > 99%

PTV: V43.7 > 99%; V49,22 < 1%

LÍMITES EN ÓRGANOS DE RIESGO.

INTESTINO DELGADO: V40 < 30%

RECTO: V46 < 20%; V 36 < 35%; V 30 < 50%

VEJIGA: V 40 < 35%

Cabezas Femorales: V 30 < 5%.

4.1.5. Técnica del implante y material utilizado.

La técnica y el material que se ha utilizado desde que se iniciaron los tratamientos con braquiterapia de alta tasa de dosis no se han modificado, solamente han cambiado las dosis en cada uno de los grupos de tratamiento, como ya se ha explicado previamente.

4.1.5.1. Procedimiento de anestesia utilizado (similar para todos los grupos):

Los procedimientos de braquiterapia pueden ser muy dolorosos, incluida la prostática tanto durante la aplicación como mientras los aplicadores están “in situ”. El dolor cesa casi completamente cuando se retiran los aplicadores. Además exigen la completa inmovilización del paciente durante un tiempo muy variable que puede llegar a ser largo.

En este caso se ha optado por anestesia neuroaxial por tener ventajas para la braquiterapia de la parte inferior del cuerpo como es la prostática. Ofrece suficiente analgesia e inmovilización y un alto grado de satisfacción del paciente. Las principales ventajas son su rápido inicio y duración bastante previsible.

En los primeros casos se utilizó anestesia epidural con catéter ante la posibilidad de procedimientos largos pero posteriormente se implanta la anestesia subaracnoidea cuando la duración está más estandarizada y es mucho más corta.



Figura 20: Administración de la anestesia subaracnoidea previa a la realización del implante.

Los pacientes anestesiados pertenecen a los grupos ASA I-III (clasificación según la American Society of Anesthesiology) con edades comprendidas entre 50 y 83 años (edad media 70,56 años) y han firmado el consentimiento informado. Los criterios de exclusión son las contraindicaciones para realizar una anestesia neuroaxial, las alteraciones de la coagulación, infecciones locales y anomalías anatómicas de la columna.

La monitorización de todos los paciente consiste en la frecuencia cardiaca continua (ECG) pulsioximetría periférica (SpO2), presión arterial automática (PANI) y cateterización urinaria. Inmediatamente después se les canaliza una vía periférica y se rehidratan con 7 mL/kg de una solución de Ringer lactato, se les premedica con 2 mg de midazolam, ranitidina 50 mg, fosfocina 2 g y dexametasona 4 mg. Posteriormente el paciente es colocado en posición sentado, se prepara la zona lumbar y se infiltra la piel y el tejido subcutáneo con lidocaína al 1 % , para seguidamente realizar una punción intratecal medial en los niveles lumbares L2-3, L3-4 con aguja tipo whitacre del nº 27. Se inyecta una solución de bupivacaína y fentanilo, siendo las dosis medias de 6.5 mg de bupivacaína y de 30 microgramos de fentanilo. Tras unos minutos los pacientes son colocados en posición de litotomía con una cánula nasal que les suministra oxígeno a 3L/min para realizar la braquiterapia. Durante el procedimiento mantienen una hidratación con Ringer lactato a razón de 100 mL/h. Cuando termina la braquiterapia pasa a la unidad de cuidados postanestésicos.

4.1.5.2. Técnica del implante y material utilizado.

El material que se ha utilizado para la realización de los implantes de braquiterapia prostática de alta tasa de dosis es el siguiente:

Utilizamos el planificador para Braquiterapia de Próstata con Alta Tasa de Dosis en Tiempo Real Oncentra Prostate 4.2 de Nucletron (Nucletron an Elekta Company). (Imagen 8).

El posicionador OncoSelect[®] Stepper. (Imagen 8).

Sistema de imagen de ultrasonidos mediante el Ecografo digital HITACHI EUB-7000VV, con sonda transversal y sagital. (figura 21).

Sistema de carga diferida microSelectron[®] de 18 canales con fuente de Iridio 192 de alta tasa de dosis. (figura 21).



Figura 21: Planificador Oncentra prostate, Ecógrafo Hitachi, posicionador OncoSelect® Stepper, Sistema de carga diferida microSelectron con tubos de transferencia 6F.

Utilizamos el sistema Endo-Cavit Rotational Mover (ECRM) que permite la captura de imagen sagital de forma automática y controlada por Oncentra® Prostate. (figuras 21 y 22)



Figura 22. Sistema Endo-Cavit Rotational Mover.

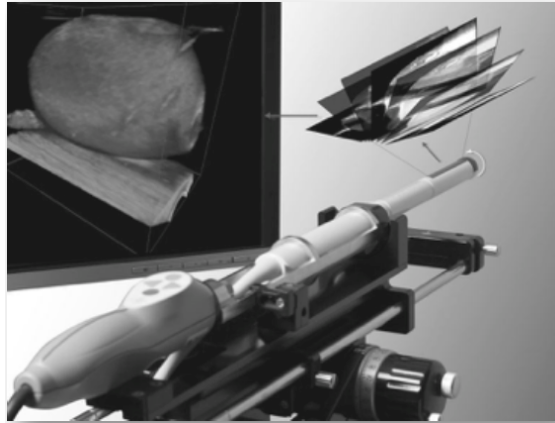


Figura 23. Sistema Endo-Cavit Rotational Mover.

Plantilla prostática de posicionador para HDR, 6F y vectores plásticos de 200 mm. (Figura 24).

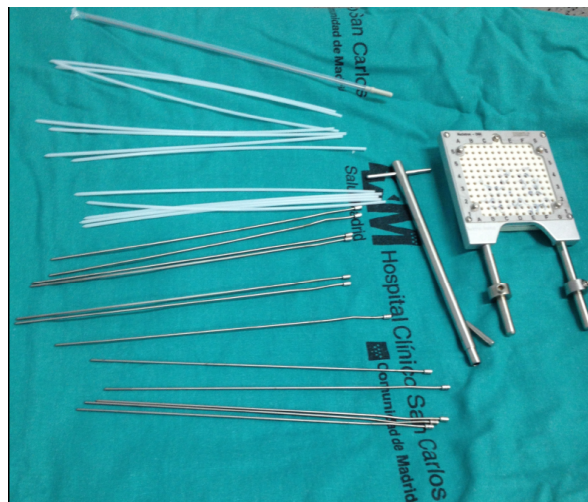


Figura 24. Plantilla prostática de posicionador para HDR, 6F y vectores plásticos de 200 mm.

Una vez preparado el material necesario para el implante, finalizado el procedimiento anestesia neuroaxial y colocado al paciente en posición de litotomía como se indica en la imagen 12, la secuencia que seguimos para realizar el implante y hasta que el paciente se va de alta es la siguiente:

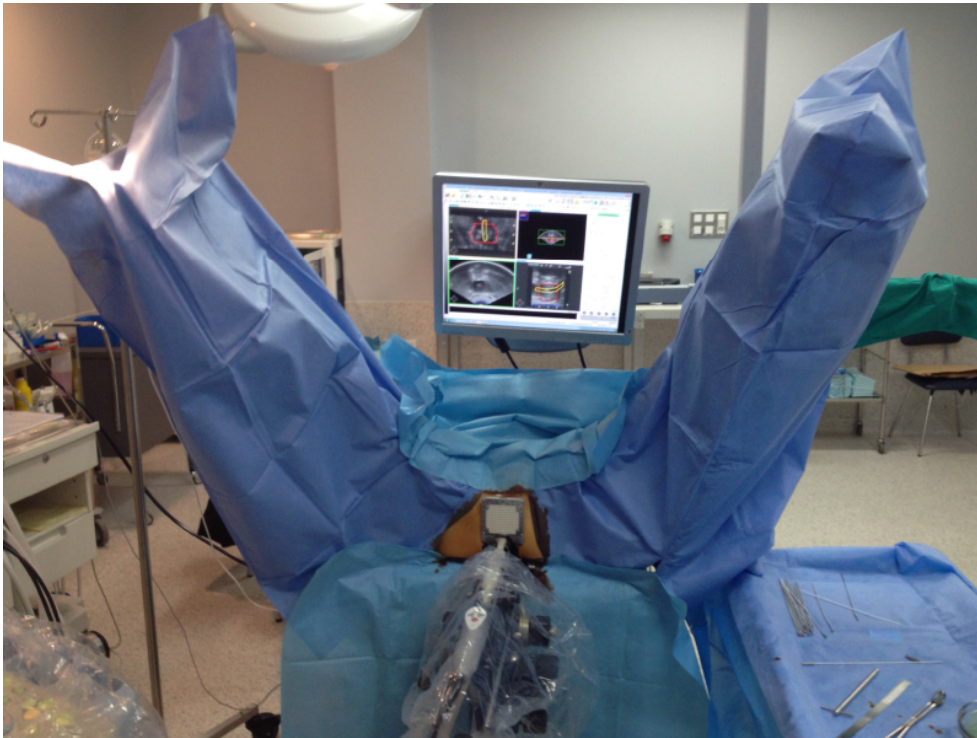


Figura 25. Paciente en posición de litotomía durante la realización del implante.

1.- Adquisición de la imágenes con la ecografía transrectal utilizando el sistema Endo-Cavit Rotational Mover (ECRM) que permite la captura de imagen sagital de forma automática (Figuras 22, 23 y 26).

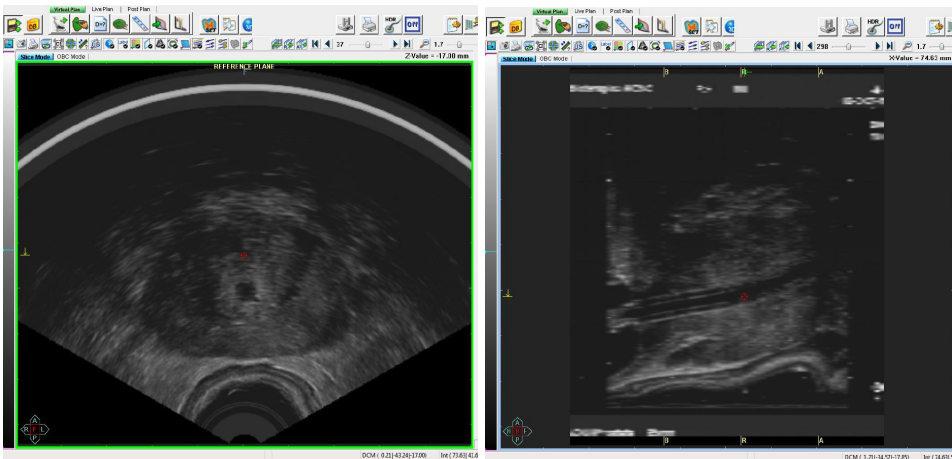


Figura 26. Imágenes de la próstata obtenidas por ecografía transrectal. Planos axial y longitudinal de la próstata.

2.- El siguiente paso es la delimitación de volúmenes de uretra, recto y PTV. (Figura 27).

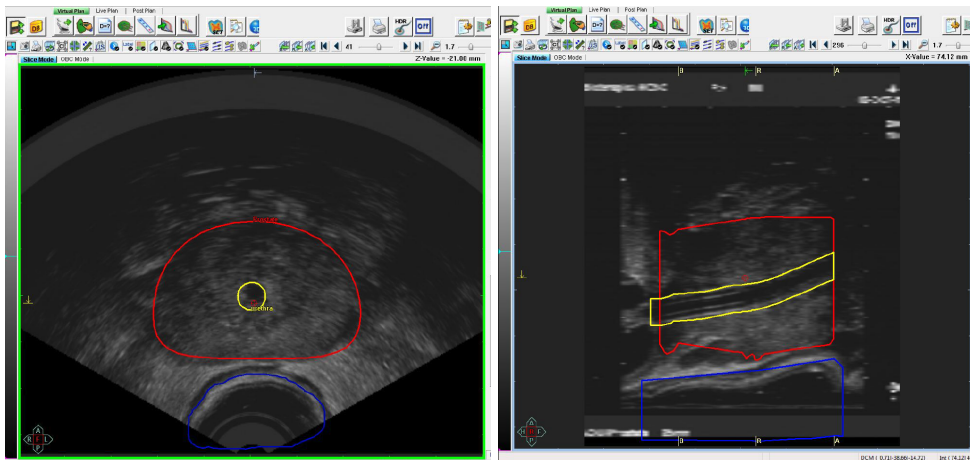


Figura 27. Un corte axial y otro longitudinal de la próstata con los volúmenes que se han delimitado durante el proceso de braquiterapia (PTV de próstata, uretra y recto).

3.- Planificación inversa: una vez delimitados los volúmenes de tratamiento y de los órganos críticos, definimos los objetivos dosimétricos del plan en el planificador, tanto del PTV como de los órganos de riesgo, y realizamos la planificación inversa utilizando el algoritmo HIPO (Hybrid Inverse Planning & Optimization) del planificador y obtendremos un plan virtual que nos indicará las posiciones en las que tenemos que colocar las agujas para conseguir dicho objetivo.

4.- Inserción de las agujas siguiendo las indicaciones del plan virtual, utilizando la herramienta Needle Navigation, que nos permite ver la posición y la dirección que debe seguir la aguja para insertarla en la posición correcta, nos va a dibujar una aguja virtual en el plano longitudinal de la próstata y de esta forma vamos a seguir el camino proyectado en el plan sagital. (Figura 28).

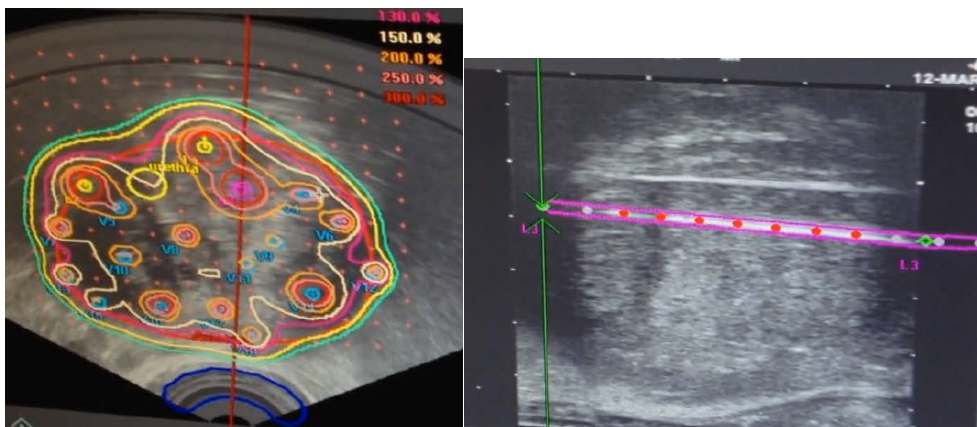


Figura 28. En color morado se aprecia la aguja virtual y dentro, la imagen de la aguja real. La aguja virtual nos indica la dirección que debe seguir la aguja al insertarla en la próstata.

5.- Nueva adquisición de imágenes. Una vez colocadas todas las agujas, el planificador tiene la información de la posición real de cada una de ellas, en este momento se realiza una nueva adquisición de imágenes y se revisan y corrigen, si es necesario, los volúmenes tanto del PTV como de los órganos de riesgo antes de realizar la planificación definitiva.

6.- Planificación y optimización de la dosimetría: se realiza la planificación del tratamiento y la optimización de la dosimetría hasta que se consiguen los objetivos dosimétricos que nos hemos planteado. Para conseguir los objetivos de conformación y uniformización de la dosis puede ser necesario modificar la posición de algunas de las agujas insertadas o incluso puede ser necesario insertar alguna más.

Para la optimización de la dosimetría utilizamos tanto la visualización de las curvas de isodosis, la visualización de puntos fríos o calientes o bien la cuantificación en el histograma de la dosis o el porcentaje de dosis que recibe el PTV y los órganos de riesgo. (Figura 29).

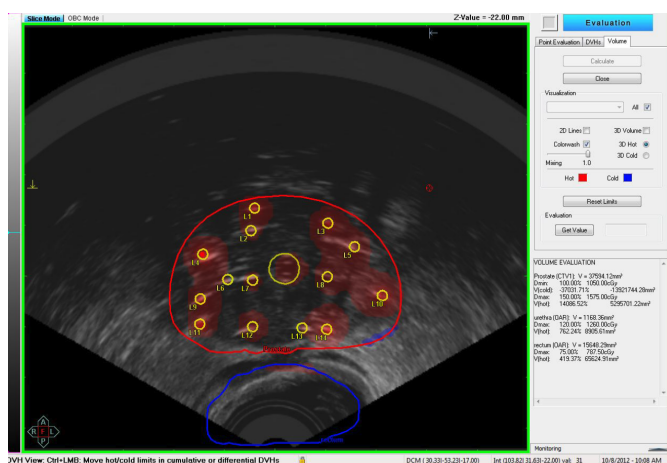
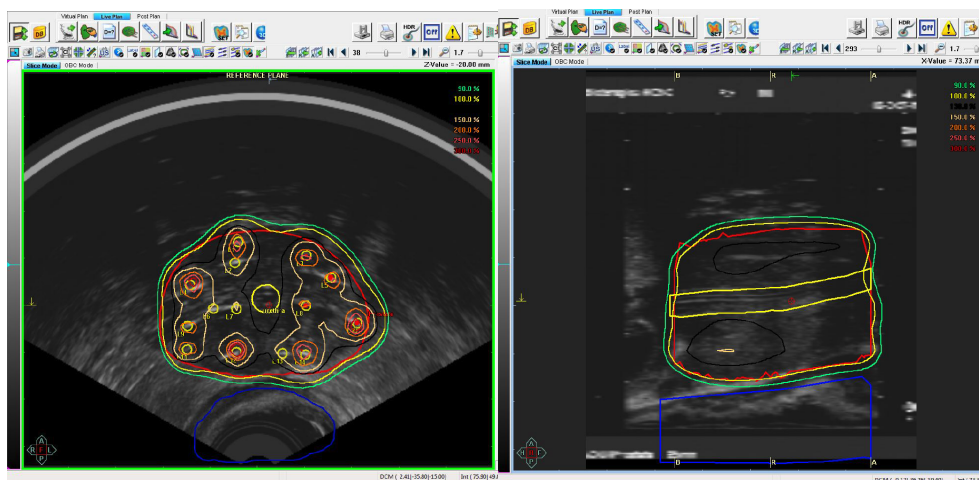




Figura 29. Varias imágenes en las que se muestran diferentes herramientas que nos ayudan a optimizar la dosimetría: visualización de las curvas de isodosis en plano axial y longitudinal, visualización de puntos fríos o calientes o bien la cuantificación en el histograma.

7.- Aplicación del tratamiento sin mover al paciente ni el ecógrafo: en nuestro caso realizamos el tratamiento sin mover al paciente y sin mover el ecógrafo, realizando el tratamiento en la misma posición en la que se ha realizado la planificación. Para ello se conecta cada vector plástico con el tubo de transferencia correspondiente, siendo muy importante comprobar meticulosamente este último paso para evitar errores en el momento de conectar cada vector con su tubo de transferencia. (Figura 30).

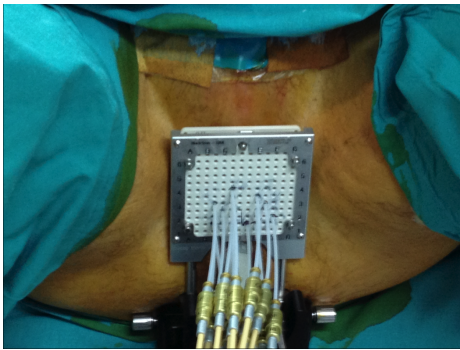


Figura 30. Paciente en posición de tratamiento y los tubos de transferencia conectados a los vectores plásticos utilizados en el implante.

8.- Retirada del implante: una vez finalizado el tratamiento, se retira el implante, el paciente pasa a una sala de observación durante 2-3 horas, donde se pinza la sonda vesical que se retira cuando el paciente refiere reflejo miccional. Cuando comprobamos que se ha recuperado de la anestesia y que puede hacer una micción con normalidad se le da de alta domiciliaria, realizándose el procedimiento de forma ambulatoria.

Inicialmente, los pacientes permanecían ingresados en observación con la sonda vesical hasta la mañana del día siguiente, que se retiraba la sonda vesical y se les daba el alta. Cuando comprobamos que los pacientes prácticamente no presentaban toxicidad relevante que justificase el ingreso hospitalario, decidimos realizar los tratamientos de forma ambulatoria.

A todos los pacientes se les da de alta con su tratamiento médico habitual y se le añade a su tratamiento (salvo contraindicación) tamsulosina 0,4 mg cada 24 horas vía oral

hasta la próxima revisión en la que se decide si continua o se suspende y etoricoxib 90 mg cada 24 horas vía oral durante al menos 15 días.

4.1.6. Evaluación de los pacientes.

La evaluación en cada visita incluye realizar la historia en la primera valoración y actualizar los posibles síntomas en que puedan aparecer en cada revisión, exploración física, y analítica de sangre y orina con medición de los niveles de PSA en suero y de testosterona cuando está indicado.

La toxicidad se evaluó utilizando el CTCAE 4.03, en la primera revisión durante el primer mes después de finalizar el tratamiento radioterápico, a los 3 meses de finalizar, y después cada 3 meses durante los 2 primeros años y posteriormente cada 6 meses hasta los 5 años. A partir de los 5 años se evaluará una vez al año. Se realiza la primera valoración de los pacientes antes del inicio del tratamiento radioterápico, al inicio del estudio. Toxicidad aguda se definió como la que ocurre dentro de los primeros 3 meses desde la finalización del tratamiento radioterápico. La toxicidad tardía se definió como toxicidad ocurre en cualquier momento después de los 3 meses.

4.1.7. Variables analizadas.

Se especifica seguidamente cada variable y se indica desde donde se obtiene la información. Algunas variables son calculadas para la base de datos creada para este estudio.

1.- **Edad al diagnóstico:** medida cuantitativa en años en valor absoluto según el momento de realización de las biopsias prostáticas.

2.- **Fecha de nacimiento.**

3.- **Fecha del diagnóstico:** fecha de la biopsia prostática.

4.- **Número de cilindros obtenidos en la biopsia prostática:** información que se obtiene del informe de anatomía patológica.

5.- **Número de cilindros positivos:** información que se obtiene del informe de anatomía patológica.

6.- **ECOG al diagnóstico:** se ha medido la calidad de vida de los pacientes según la escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) el primer día que se valora en nuestra consulta.

7.- **Diagnóstico por ecografía transrectal.**

8.- **Diagnóstico por Resonancia Magnética:** se han cuantificado los pacientes a los que se les ha realizado resonancia para el diagnóstico o estadio del cáncer de próstata.

9.- **Resección transuretral prostática previa al diagnóstico** del carcinoma de próstata: esta información se obtiene de la anamnesis y de la historia clínica el primer día que se valora al paciente en consulta.

10.- **Número de biopsias realizadas para llegar al diagnóstico.**

11.- **Diagnóstico de hipertensión arterial:** pacientes diagnosticados de hipertensión arterial y con tratamiento médico para la misma cuando se realiza la valoración.

12.- **Diabetes Mellitus:** pacientes diagnosticados de DM y con tratamiento médico para la misma cuando se realiza la valoración.

13.- **Antecedentes de fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca congestiva o cardiopatía isquémica:** información que se obtiene de la historia clínica el primer día que se valora al paciente. Si se confirma al menos uno de los tres antecedentes médicos descritos se introduce en la base de datos como sí.

14.- **IPSS (International Prostate Symptom Score) pretratamiento:** el valor del IPSS (Puntuación internacional de los síntomas prostáticos), se obtiene entregando a los pacientes el cuestionario (Anexo II) el primer día que se valora en consulta para que lo rellene en ese momento o bien lo entregue antes de iniciar el tratamiento radioterápico.

15.- **Disfunción eréctil al diagnóstico:** trastorno que se caracteriza por la incapacidad persistente o recurrente para lograr o mantener una erección durante la actividad sexual. La información se obtiene durante la realización de la historia clínica el primer día de la valoración. La variable disfunción eréctil, al igual que el resto de variables relacionadas con la toxicidad de los tratamientos y alguna más como el PSA, se obtienen antes del inicio de los tratamientos y posteriormente, en la primera revisión, que se suele realizar en el primer mes tras finalizar el tratamiento radioterápico y posteriormente cada 3 meses durante los dos primeros años de seguimiento y a partir de ahí cada 6 meses hasta los 5 años. A partir de los 5 años de realizará una valoración anual.

16.- **SHIM al diagnóstico:** utilizamos el cuestionario de salud sexual para varones (SHIM) que se puede consultara en el anexo III. El cuestionario se entrega al paciente el primer día que se valora en consulta para que lo rellene en ese momento o bien lo entregue antes de iniciar el tratamiento radioterápico.

17.- **PSA pretratamiento:** variable cuantitativa medida en ng/ml con dos decimales. El valor que se toma es el último valor que se tiene antes de la realización de las biopsias. Se utiliza el valor del PSA total. Se obtiene el valor antes del inicio de los tratamientos y posteriormente a los 3 meses de finalizar el tratamiento radioterápico y cada 3 meses durante los dos primeros años de seguimiento y a partir de ahí cada 6 meses.

18.- **Gleason primario, secundario y Gleason total:** información que se obtiene del informe patológico de las biopsias de próstata.

19.- **Estadio clínico TNM :** según la clasificación TNM del cáncer de próstata, 7ª edición, 2009 (111).

20.- **Grupos de riesgo:** según Grupos de riesgo del cáncer de próstata de la guía americana National Comprehensive Cancer Network 1.2015 (NCCN 1.2015). (112)

- **Muy bajo riesgo**

- **Bajo riesgo**

- **Riesgo Intermedio**

- **Riesgo Alto**

- **Localmente Avanzado**

21.- **Volumen de próstata en la ecografía:** utilizamos el volumen prostático que nos indica el Urólogo en el informe cuando hace la biopsia prostática, medido en centímetros cúbicos.

22.- **Tratamiento hormonoterápico.**

23.- **Fecha de inicio del tratamiento hormonoterápico.**

24.- **Tiempo del tratamiento con hormonoterapia** en meses.

25.- **PSA post-hormonoterapia:** PSA obtenido después del inicio del tratamiento hormonal y previamente al inicio del tratamiento radioterápico.

26.- **Frecuencia urinaria:** trastorno caracterizado por la micción a intervalos cortos. La toxicidad se evaluó utilizando el CTCAE 4.03, en la primera revisión durante el primer mes después de finalizar el tratamiento radioterápico, a los 3 meses de finalizar, y después cada 3 meses durante los 2 primeros años y posteriormente cada 6 meses hasta los 5 años. A partir de los 5 años se evaluará una vez al año.

27.- **Incontinencia urinaria:** trastorno caracterizado por incapacidad para controlar el flujo de orina desde la vejiga. La toxicidad se evaluó utilizando el CTCAE 4.03, en la

primera revisión durante el primer mes después de finalizar el tratamiento radioterápico, a los 3 meses de finalizar, y después cada 3 meses durante los 2 primeros años y posteriormente cada 6 meses hasta los 5 años. A partir de los 5 años se evaluará una vez al año.

28.- **Retención urinaria:** trastorno caracterizado por acumulación de orina en la vejiga debido a la incapacidad para orinar.

29.- **Obstrucción del tracto urinario:** trastorno caracterizado por la obstrucción del flujo normal de los contenidos de las vías urinarias. La toxicidad se evaluó utilizando el CTCAE 4.03, en la primera revisión durante el primer mes después de finalizar el tratamiento radioterápico, a los 3 meses de finalizar, y después cada 3 meses durante los 2 primeros años y posteriormente cada 6 meses hasta los 5 años. A partir de los 5 años se evaluará una vez al año.

30.- **Dolor en tracto urinario:** Un trastorno caracterizado por una sensación de incomodidad marcada en el tracto urinario. La toxicidad se evaluó utilizando el CTCAE 4.03, en la primera revisión durante el primer mes después de finalizar el tratamiento radioterápico, a los 3 meses de finalizar, y después cada 3 meses durante los 2 primeros años y posteriormente cada 6 meses hasta los 5 años. A partir de los 5 años se evaluará una vez al año.

31.- **Urgencia urinaria:** trastorno que se caracteriza por una urgencia repentina y poderosa de orinar. La toxicidad se evaluó utilizando el CTCAE 4.03, en la primera revisión durante el primer mes después de finalizar el tratamiento radioterápico, a los 3 meses de finalizar, y después cada 3 meses durante los 2 primeros años y posteriormente cada 6 meses hasta los 5 años. A partir de los 5 años se evaluará una vez al año.

32.- **Proctitis:** trastorno que se caracteriza por la inflamación del recto. La toxicidad se evaluó utilizando el CTCAE 4.03, en la primera revisión durante el primer mes después de finalizar el tratamiento radioterápico, a los 3 meses de finalizar, y después cada 3 meses durante los 2 primeros años y posteriormente cada 6 meses hasta los 5 años. A partir de los 5 años se evaluará una vez al año.

33.- **Hemorragia rectal:** trastorno caracterizado por sangrado de la pared rectal y eliminación por el ano. La toxicidad se evaluó utilizando el CTCAE 4.03, en la primera revisión durante el primer mes después de finalizar el tratamiento radioterápico, a los 3 meses de finalizar, y después cada 3 meses durante los 2 primeros años y posteriormente cada 6 meses hasta los 5 años. A partir de los 5 años se evaluará una vez al año.

- 34.- **Dolor rectal:** trastorno caracterizado por una sensación de incomodidad marcada en la región rectal. La toxicidad se evaluó utilizando el CTCAE 4.03, en la primera revisión durante el primer mes después de finalizar el tratamiento radioterápico, a los 3 meses de finalizar, y después cada 3 meses durante los 2 primeros años y posteriormente cada 6 meses hasta los 5 años. A partir de los 5 años se evaluará una vez al año.
- 35.- **Radioterapia externa:** pacientes que han recibido tratamiento con radioterapia externa además de braquiterapia.
- 36.- **Radioterapia externa 3D vs IGRT:** de los pacientes que han recibido tratamiento con radioterapia externa, se cuantifican los que se han tratado con 3D y los tratados usando IGRT.
- 37.- **Radioterapia externa antes que la braquiterapia:** pacientes que han recibido el tratamiento con radioterapia externa antes que la braquiterapia. Se cuantifica dosis total y fraccionamiento.
- 38.- **Radioterapia externa después de la braquiterapia:** pacientes que han recibido el tratamiento con radioterapia externa después que la braquiterapia. Se cuantifica dosis total y fraccionamiento.
- 39.- **Número de sesiones de radioterapia externa en pelvis:** pacientes a los que se les trata la pelvis con radioterapia externa. Se cuantifica dosis total y fraccionamiento.
- 40.- **Número de sesiones de radioterapia externa a próstata y vesículas seminales:** pacientes a los que se les trata las vesículas seminales y la próstata con radioterapia externa. Se cuantifica dosis total y fraccionamiento.
- 41.- **Número de sesiones de radioterapia externa solo a próstata:** pacientes a los que se les trata con radioterapia externa solamente la próstata. Se cuantifica dosis total y fraccionamiento.
- 42.- **Fecha de inicio de radioterapia externa.**
- 43.- **Fecha de finalización de radioterapia externa.**
- 44.- **Número de sesiones de braquiterapia.**
- 45.- **Dosis en cada sesión de braquiterapia.**
- 46.- **Dosis total con braquiterapia.**
- 47.- **Fecha de la primera sesión de braquiterapia.**
- 48.- **Fecha de la segunda sesión de braquiterapia.**

49.- **Fecha de fin del tratamiento radioterápico:** es la fecha que coincide con la última sesión de tratamiento radioterápico, ya sea radioterapia externa o braquiterapia.

50.- **Número de catéteres que se han implantado en el primer implante.**

51.- **Número de catéteres que se han implantado en el segundo implante.**

52.- **Índice de homogeneidad del primer implante:** calculado como $(V100 \text{ del CTV próstata} - V150 \text{ del CTV próstata}) / 100$.

53.- **Índice de homogeneidad del segundo implante:** calculado como $(V100 \text{ del CTV próstata} - V150 \text{ del CTV próstata}) / 100$.

54.- **D90 CTV próstata:** Dosis mínima recibida por el 90% del volumen prostático. Del primer y segundo implante por separado.

55.- **V100 del CTV próstata:** porcentaje del volumen prostático que recibe la dosis de prescripción. Del primer y segundo implante por separado.

56.- **V150 del CTV próstata:** porcentaje del volumen prostático que recibe el 150% de la dosis de prescripción. Del primer y segundo implante por separado.

57.- **V200 del CTV próstata:** porcentaje del volumen prostático que recibe el 200% de la dosis de prescripción. Del primer y segundo implante por separado.

58.- **Dmax uretra:** Dosis máxima que recibe algún punto de la uretra. Del primer y segundo implante por separado.

59.- **Dosis media en uretra:** dosis media que recibe la uretra en cada implante de forma independiente.

60.- **D10 uretra:** Dosis que recibe el 10% del volumen de la uretra. Del primer y segundo implante por separado.

61.- **V100 de uretra:** porcentaje de uretra que recibe el 100% de la dosis prescrita. Del primer y segundo implante por separado.

62.- **Dosis máxima en recto:** Dosis máxima en algún punto del recto. Del primer y segundo implante por separado.

63.- **Dosis media en recto.** Del primer y segundo implante por separado

64.- **D2cc recto:** Dosis que reciben 2 cc de recto. Del primer y segundo implante por separado.

65.- **D0,1 cc en recto:** Dosis que recibe 0,1 cc de recto. Del primer y segundo implante por separado.

66.- **Complicaciones agudas:** se recogen las complicaciones agudas, relacionadas con el implante de braquiterapia de próstata.

67.- **Hematuria en el primer y segundo implante:** esta información se obtiene de la historia de enfermería, en la cual se refleja si el paciente ha sangrado por la orina durante el implante o en las horas que transcurren hasta que se va de alta.

68.- **Progresión:** cuando se confirma una progresión de la enfermedad, ya sea como fracaso bioquímico o clínico.

69.- **Tiempo a la progresión en meses:** tiempo desde que finaliza el tratamiento radioterápico, hasta la fecha de la progresión.

70.- **Fecha de la última revisión:** la última fecha en la que el paciente ha sido valorado en consulta desde que finalizó el tratamiento radioterápico.

4.1.8. Análisis estadístico.

Todos los datos se fueron introduciendo de forma prospectiva. Los resultados de las variables cuantitativas se expresan con su media y su desviaciones estándar (DE) o con la mediana de la distribución y su rango intercuartil (RIC). Para estudiar la asimetría se utilizaron los histogramas y el test de Kolmogorov-Smirnov.

Las variables cualitativas se resumen con su distribución de frecuencias (número de casos y porcentaje).

Para estudiar las diferencias entre los grupos de tratamiento, las variables cualitativas fueron analizadas con el test de la ji-cuadrada. En el caso de las variables cuantitativas, su asociación se estudió con el análisis de la varianza o el test de Kruskal-Wallis.

El objetivo primario fue determinar la toxicidad aguda (los 3 primeros meses) y a largo plazo y la efectividad de los tratamientos realizados.

La toxicidad global se informa como la puntuación máxima documentada en cualquier visita. La toxicidad aguda era la máxima dentro de los primeros 3 meses, y la toxicidad tardía la que ocurría más allá de 3 meses. Esta toxicidad fue valorada según los criterios del CTCAE 4.03 en cada visita (Grados de 0 a 5).

Se calculó el tiempo hasta la aparición de la primera toxicidad desde el tiempo de finalización del tratamiento radioterápico, y en aquellos pacientes que no presentaron toxicidad durante el seguimiento, se calculó este tiempo hasta la última revisión.

Se construyeron curvas de Kaplan-Meier para las toxicidades global y específicas (GU y GI). Se contrastó la diferencia entre las curvas por grupos de tratamiento con el test de Breslow. Se ajustó un modelo de regresión de Cox, para evaluar los factores pronósticos de la aparición de toxicidad genitourinaria en el tiempo. Se incluyeron las variables biológicamente relevantes tras estudiar la colinealidad entre ellas. Los resultados se expresan con el efecto relativo obtenido a través de la razón de tasas o “hazard ratio” (HR). Se obtuvieron sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%).

En todos los contrastes se rechazó la hipótesis nula con un error alfa $< 0,05$. No se corrigió el nivel de significación para contrastes múltiples.

Todos los análisis se realizaron utilizando el software SPSS© (Statistical Package for the Social Sciences) versión 20 de IBM© .

V. RESULTADOS

V: RESULTADOS.

5.1. Descripción de la serie de casos.

Todos los pacientes realizaron el tratamiento radioterápico previsto. Durante el seguimiento, 1 paciente del grupo 1 y de bajo riesgo, sufrió un ICTUS izquierdo, y como consecuencia de ello, y de las secuelas del mismo, solamente realizó seguimiento hasta los 9 meses de finalizar el tratamiento radioterápico.

Dos pacientes, también del grupo 1 y de bajo riesgo, han fallecido durante el seguimiento, uno a consecuencia de una hemorragia cerebral masiva y otro por un glioma de alto grado. El resto de los pacientes permanecen en seguimiento. La evolución de la media de los niveles de PSA desde el diagnóstico, de la cohorte del estudio se muestran en la figura 31.

La media de seguimiento de todos los pacientes desde que finalizaron el tratamiento radioterápico (tabla 16) es de 14,17 meses (DE 9,37) y una mediana de 11,99 meses.

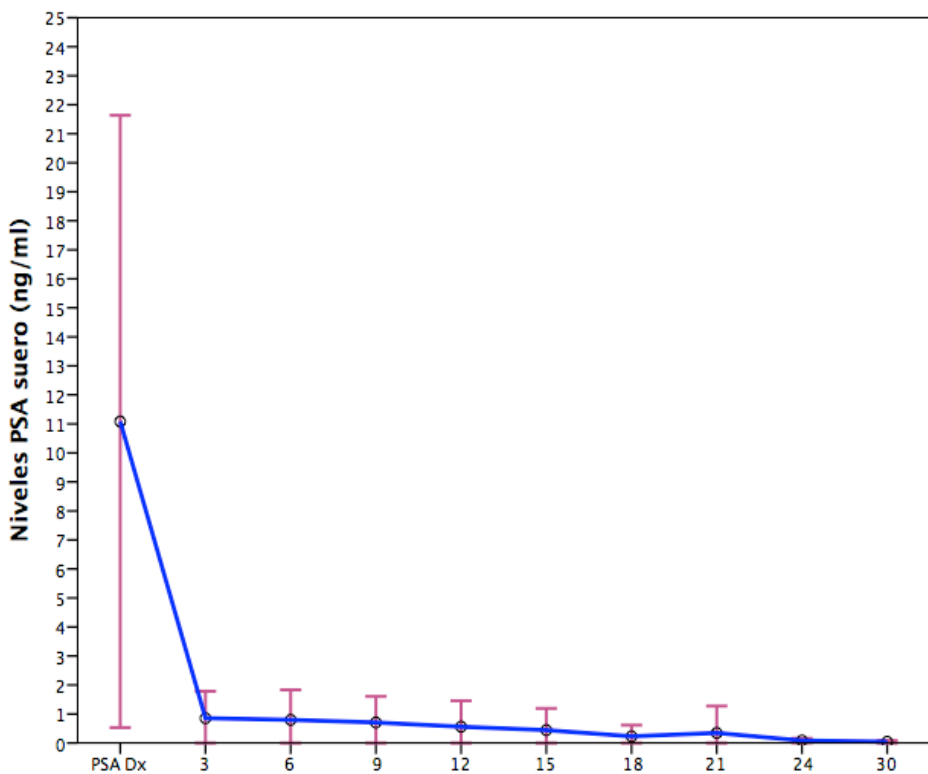


Figura 31. Evolución de la media de los niveles de PSA (ng/ml) desde el diagnóstico, de los 103 pacientes incluidos en el estudio, tratados con braquiterapia de alta tasa de dosis.

En los pacientes que se han tratado con braquiterapia en monoterapia, el intervalo de días que transcurre entre el primer y el segundo implante (tabla 17), presenta una media de 13,69 días (DE 1,16) y la mediana es de 14,00 días.

Tabla 16. Tiempo de seguimiento en meses, de los pacientes desde que finalizaron el tratamiento radioterápico.

N	Válidos	103
	Perdidos	0
Media		14,17
Mediana		11,99
Desviación estándar		9,37
Mínimo		1,64
Máximo		38,34

Tabla 17. Intervalo de tiempo (días) entre el primer y segundo implante, de los 36 pacientes tratados con braquiterapia en monoterapia.

N	36
Media	13,69
Mediana	14,00
Desviación estándar	1,16
Mínimo	9,00
Máximo	16,00

De los pacientes que han recibido tratamiento combinado de braquiterapia y radioterapia externa, 54 recibieron el tratamiento con braquiterapia antes del tratamiento con radioterapia externa y 13 recibieron primero el tratamiento con radioterapia externa y después con braquiterapia. La media de tiempo transcurrido desde la braquiterapia al inicio de la radioterapia externa fue de 31,44 días (DE 11,06; rango 13-63), y la media de tiempo desde el fin de la radioterapia externa a la realización del implante de braquiterapia fue de 22,57 días (DE 10,76; rango 13-55).

Las características generales de los 103 pacientes incluidos en el estudio se muestran en la tabla 18.

Desde noviembre de 2011 que se incluyó el primer paciente hasta julio de 2015, que se cierra la base de datos, se han reclutado 103 pacientes para el estudio, diagnosticados de cáncer de próstata, que fueron tratados con braquiterapia de alta tasa de dosis exclusiva o en combinación con radioterapia externa en nuestro centro.

La edad media de todos los pacientes fue de 70,56 años (DE 5,73), con un rango de 50-83 años, la mayor parte de los pacientes tenían un buen estado general, en la primera valoración antes del tratamiento, medida según la escala ECOG. El 96,1 % (99 pacientes) tienen un ECOG 0 y solamente 4 pacientes (3,9 %) tienen un ECOG 1 en la primera valoración.

Tabla 18. Características demográficas generales de los 103 pacientes tratados.

Características	Categoría	N° Casos	%
Edad (años)*	Rango 50-83	70,56	5,73
ECOG al Diagnóstico	ECOG 0	99	96,1
	ECOG 1	4	3,9
Hipertensión Arterial	NO	39	37,9
	SI	64	62,1
Diabetes	NO	81	78,6
	SI	22	21,4
Antecedentes de FA/ICC/Cardiopatía Isquémica	NO	76	73,8
	SI	27	26,2
RTU Previa al diagnóstico	NO	96	93,2
	SI	7	6,8
N° Biopsias prostáticas para el diagnóstico	1	80	77,7
	2	16	15,5
	3	2	1,9
	4	1	1,0
	5	4	3,9
Diagnóstico por ECO transrectal	NO	1	1,0
	SI	102	99
Diagnóstico por Resonancia	NO	89	86,4
	SI	14	13,3
Prostatismo pretratamiento	NO	87	84,4
	SI	16	15,6

*Datos expresados en media y desviación estándar.

Se consideran hipertensos y están recibiendo algún tratamiento médico para la hipertensión arterial 64 pacientes (62,1 %), 22 pacientes (21,4 %) son diabéticos y están

recibiendo tratamiento para la diabetes mellitus y 27 pacientes (26,2 %) han sido diagnosticados y reciben tratamiento para alguna o varias de las siguientes cardiopatías: fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca congestiva y cardiopatía isquémica.

Solamente a 7 pacientes (6,8 %) se les había realizado una resección transuretral antes de realizarse el tratamiento con braquiterapia, y a todos ellos se les pudo realizar la técnica sin complicaciones.

Refieren antecedentes de prostatismo antes del diagnóstico del cáncer de próstata 16 pacientes (15,6 %).

Para llegar al diagnóstico del cáncer de próstata, en 80 pacientes (77,7 %) solamente fue necesaria una biopsia prostática, en 16 pacientes (15,5 %) fueron necesarias 2 biopsias, en 2 pacientes (1,9 %) fueron necesarias 3 biopsias, en 1 paciente (1 %) 4 biopsias y en 4 pacientes (3,9 %) se realizaron biopsias prostáticas en 5 ocasiones hasta que se llegó al diagnóstico.

En la serie que se presenta, de los 103 pacientes, 102 (99 %) fueron diagnosticados por ecografía transrectal y biopsia prostática, y solamente en 1 paciente (1%) el diagnóstico del carcinoma de próstata fue un hallazgo casual en la pieza de resección transuretral que se practicó por hiperplasia benigna de próstata.

Se ha utilizado la resonancia magnética para el diagnóstico del cáncer de próstata solamente en 14 pacientes (13,3 %).

Como se puede apreciar en la tabla 19, 84 pacientes (81,6 %) han completado el cuestionario de sintomatología urinaria y presentan una media para el IPSS de 9,19 (6,30), con un valor mínimo de 1 y máximo de 29.

En cuanto a la función sexual, inicialmente solo se recogía información en la historia sobre la disfunción eréctil y posteriormente decidimos introducir el cuestionario de función sexual para hombres Shim (Anexo 3), el cual lo han completado 31 pacientes (30,1 %), con una puntuación media de 15,55 (DE 6,87) y un rango entre 1 y 24.

Tabla 19. Características generales de los 103 pacientes tratados.

		IPSS PRE- TRATAMIENTO	SHIM al diagnóstico	VOLUMEN PRÓSTATA ECO
N	Válidos	84 (81,6 %)	31 (30,1 %)	98 (95,1 %)
	Sin Datos	19 (18,4 %)	72 (69,9 %)	5 (4,9 %)
Media		9,19	15,55	40,56
Mediana		8,00	17,00	36,50
Desviación estándar		6,30	6,87	16,54
Asimetría		1,09	-0,51	0,70
Error estándar de asimetría		0,26	0,42	0,24
Curtosis		1,10	-0,70	0,11
Error estándar de curtosis		0,52	0,82	0,48
Mínimo		1	1	11,00
Máximo		29	24	87,00

En 98 pacientes (95,1 %), el urólogo nos da información sobre el volumen prostático en la ecografía transrectal en el momento de realizar la biopsia y en 5 pacientes (4,9 %) no disponemos de esta información. La media del volumen prostático fue de 40,56 cc (16,54) , con un mínimo de 11 cc y máximo de 87 cc.

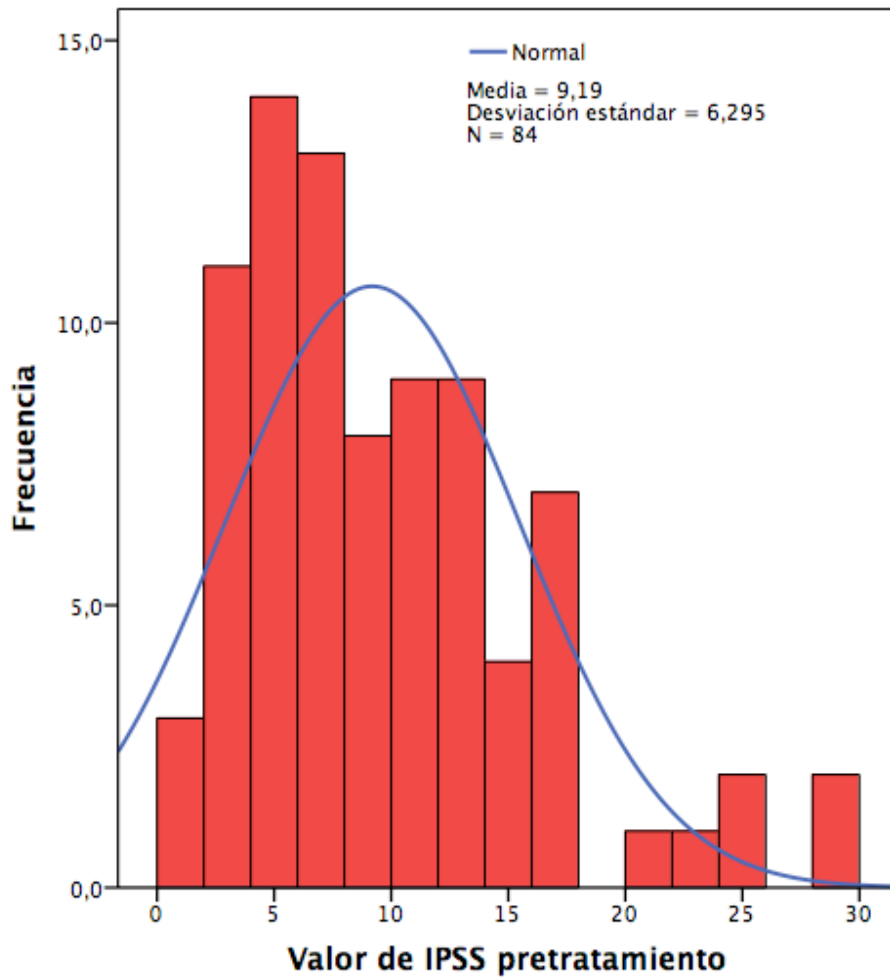


Figura 32. IPSS de los 103 pacientes incluidos en el estudio.

En la figura 32, se aprecia la distribución de la variable IPSS pretratamiento en los 103 pacientes tratados, en los que se puede observar que los pacientes se sitúan entorno a 5, la distribución es normal, con una cola hacia la derecha con algunos pacientes con valores por encima de 20.

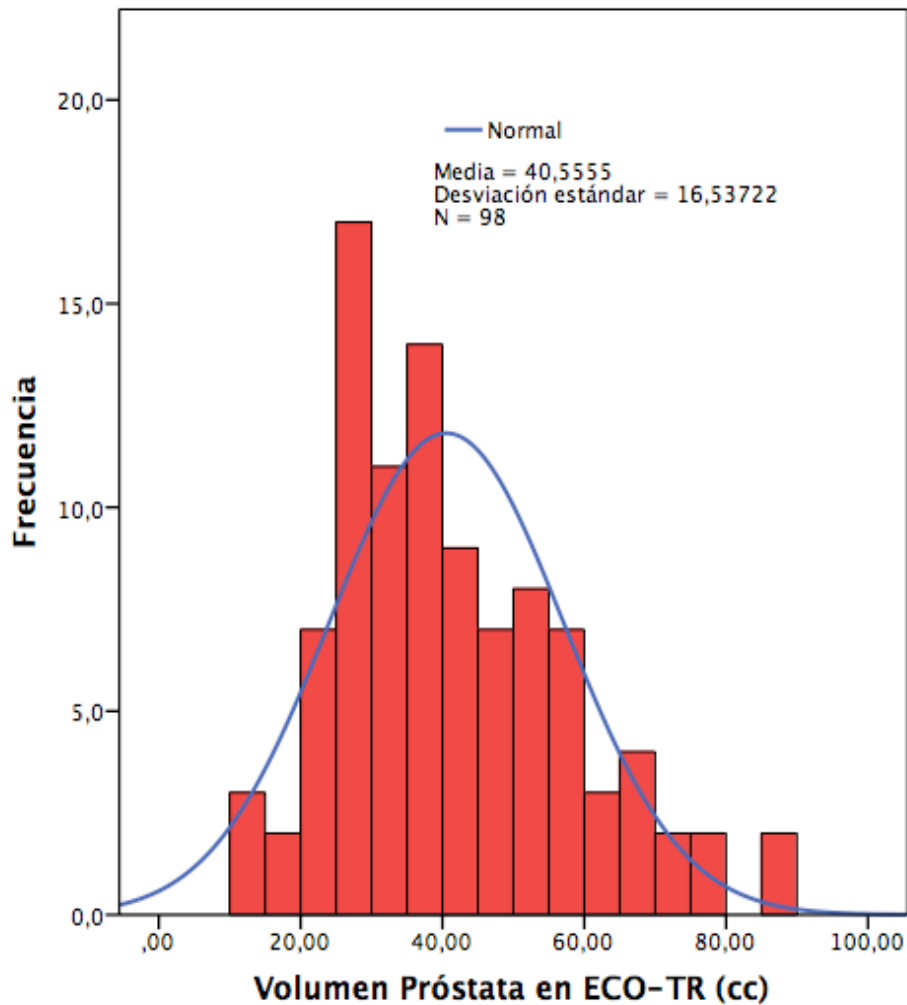


Figura 33. Distribución de los volúmenes de próstata en cm^3 de los 103 pacientes incluidos en el estudio.

Como podemos observar en la gráfica 33, el volumen prostático sigue una distribución normal entorno a 40 cc, con una cola hacia la derecha, hacia valores por encima de 60 cc. A los pacientes con volumen de próstata de 60 o mayor, se les realiza una ecografía prostática transrectal, para comprobar que no existe interferencia con el arco púbico y es posible realizar el implante, antes de decidir si es candidato a tratamiento con braquiterapia.

Tabla 20. Características del tumor.

Características	Categoría	Nº Casos	(%)
PSA Pretratamiento (ng/ml)*	Rango 2,78 - 63,63	11,08	10,55
Puntuación Gleason primario y secundario	3+3	56	54,4
	3+4	23	22,3
	4+3	18	17,5
	4+4	4	3,9
	4+5	2	2 1,9
Gleason Total	6	56	54,4
	7	41	39,8
	8	4	3,9
	9	2	1,9
Estadio Clínico T:	T1b	1	1,0
	T1c	50	48,5
	T2a	24	23,3
	T2b	5	4,9
	T2c	14	13,6
	T3a	8	7,8
	T3b	1	1,0
	TOTAL	103	100
Estadio Clínico N:	N0	102	99
	N1	1	1
Estadio Clínico M:	M0	103	100
Grupos de Riesgo: NCCN 1.2015 (National Comprehensive Cancer Network).	Muy bajo riesgo	1	1,0
	Riesgo bajo	37	35,9
	Riesgo Intermedio	43	41,7
	Riesgo alto	21	20,4
	Localmente avanzado	1	1,0
	TOTAL	103	100

*Datos expresados en media y desviación estándar.

En la tabla 20, se describen las características de los tumores de los 103 pacientes tratados con braquiterapia de alta tasa de dosis.

La media del PSA al diagnóstico de todos los pacientes fue 11,08 ng/ml (DE 10,55), con un valor mínimo de 2,78 ng/ml y un máximo de 63,63 ng/ml.

La puntuación de Gleason primario y secundario más frecuente es 3+3, que aparece en 56 pacientes (54,4 %), seguida de 3+4 que se aprecia en 23 pacientes (22,3 %), 4+3 en 18 pacientes (17,5 %) , y con mucha menos frecuencia presentan un Gleason 4+4 solamente 4 pacientes (3,9 %) y 4+5 solamente lo vemos en 2 pacientes (21,9 %).

El Gleason total que más se repite es 6, en 56 pacientes (54,4 %), seguido del Gleason 7 en 41 pacientes (39,8 %). Gleason 8 solamente lo presentan 4 pacientes (3,9 %) y Gleason 9 lo observamos en 2 pacientes (1,9 %).

En cuanto al estadio clínico TNM, podemos observar que 50 pacientes (48,5 %) se han considerado como T1c , 24 pacientes (23,3 %) como T2a, 14 pacientes (13,6 %) T2c, 8 pacientes (7,8 %) son T3a y solamente 1 paciente (1%) ha sido considerado como T1b y otro paciente como T3b.

Solamente 1 paciente (1%), ha presentado un estadio N1, el resto (102 pacientes) han sido N0. Todos los pacientes del estudio son M0 en el momento de la inclusión en el mismo.

Si los dividimos por grupos de riesgo según la NCCN 4.03, el riesgo intermedio es el más frecuente, 43 pacientes (41,7 %) están incluidos en este grupo, seguido del riesgo bajo en el que se encuentran 37 pacientes (35,9 %). Más de lejos le siguen el riesgo alto con 21 pacientes (20,4 %). Solamente hay 1 paciente (1%) dentro del grupo de riesgo localmente avanzado y otro paciente dentro del grupo de muy bajo riesgo.

Tabla 21. Grupos de riesgo de los pacientes incluidos en el estudio, según la NCCN 1.2015 y distribución por grupo de tratamiento.

Grupo de riesgo	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3	
	Nº Casos	%	Nº Casos	%	Nº Casos	%
Muy bajo riesgo	0	0,0	1	2,8	0	0,0
Riesgo bajo	10	18,2	27	75,0	0	0,0
Riesgo Intermedio	28	50,9	8	22,2	7	58,3
Riesgo alto	16	29,1	0	0,0	5	41,7
Localmente avanzado	1	1,8	0	0,0	0	0,0

En la tabla 21 de puede observar la distribución de los pacientes según grupos de riesgo. Como es de esperar, en el grupo 2, la mayoría de los pacientes son de bajo riesgo

(27 pacientes, 75%), hay 8 pacientes de riesgo intermedio (22,2 %) y 1 paciente (2,8%) de muy bajo riesgo.

En el grupo 1, se incluyeron pacientes de todos los grupos de riesgo, ya que inicialmente, en todos los pacientes se utilizaba este esquema de tratamiento. Una vez se inició el protocolo de tratamiento del grupo 2 (tratamiento de braquiterapia con alta tasa de dosis en monoterapia), todos los pacientes de bajo riesgo y algunos pacientes de riesgo intermedio sin características pronósticas desfavorables, se tratan con braquiterapia en monoterapia.

El resto de pacientes de riesgo intermedio, alto o localmente avanzado se tratan siguiendo el protocolo del grupo 3, de tal forma que actualmente, solamente utilizamos los esquemas de tratamiento de los grupos 2 y 3.

Tabla 22. Descripción de los pacientes según grupos de tratamiento

Grupos de Tratamiento	N° Casos	%
Grupo 1: HDR 1 x 10,5 Gy + RTE	55	53,4
Grupo 2: HDR 2 x 13,5 Gy	36	35,0
Grupo 3: HDR 1 x 15 Gy + RTE	12	11,7
Total	103	100,0

En la tabla 22, se pueden observar los grupos de tratamiento que previamente se han descrito en el apartado de material y método. En el grupo 1 (HDR 1 x 10,5 Gy + RTE), se han incluido 55 pacientes (53,4%), los cuales han recibido un única sesión de braquiterapia de alta tasa de dosis de 10,5 Gy, y el tratamiento con radioterapia externa correspondiente previamente descrito. En el grupo 2 (HDR 2 x 13,5 Gy), se incluyeron 36 pacientes (35 %), los cuales recibieron tratamiento con braquiterapia de alta tasa de dosis en monoterapia, 2 sesiones de 13,5 Gy con un intervalo de aproximadamente 15 días. 55 pacientes (53,4%), que se tratan con una sesión de braquiterapia de 10,5 Gy y radioterapia externa.

Tabla 23. Dosis de RTE en pelvis de los 103 pacientes reclutados en el estudio.

Dosis	Nº Casos	%
No	90	87,4
46 Gy	12	11,7
50,4 Gy	1	1,0
Total	103	100,0

En la tabla 23, podemos observar, que solamente han recibido tratamiento con radioterapia externa a cadenas ganglionares pélvicas 13 pacientes, 12 (11,7%) han recibido 46 Gy a un fraccionamiento de 5 x 200 cGy, 5 sesiones a la semana, y 1 paciente ha recibido 50,4 Gy a un fraccionamiento de 5x180 cGy, 5 sesiones semanales.

Tabla 24. Dosis de RTE en vesículas seminales + Próstata.

Válidos	Nº Casos	%
No	50	48,5
37,50	10	9,7
54,00	1	1,0
56,00	42	40,8
Total	103	100,0

De los 53 pacientes (51,5 %) que han recibido radioterapia externa sobre próstata y vesículas seminales (tabla 24), 10 de ellos (9,7 % del total) han recibido 37,5 Gy a un fraccionamiento de 2,5 Gy por sesión, 5 sesiones semanales. Otros 42 pacientes (40,8 % del total), han recibido 56 Gy a un fraccionamiento de 2 Gy por sesión, 5 sesiones semanales; y 1 paciente ha recibido 54 Gy a un fraccionamiento de 2 Gy por sesión, 5 sesiones semanales. Este último paciente recibió solamente 54 Gy porque al realizar la planificación con radioterapia externa, se aprecian varias asas intestinales próximas al PTV y la dosis que recibían las asas de intestino delgado no cumplían con el objetivo de la dosimetría, por lo que se decidió bajara la dosis total en 54 Gy en lugar de 56 Gy que era la dosis habitual en ese momento.

Tabla 25. Dosis de RTE en Próstata.

Válidos	Nº Casos	%
No	91	88,3
56	12	11,7
Total	103	100,0

Antes de tratar a los pacientes de bajo riesgo con braquiterapia exclusiva, se realizaba el tratamiento combinado con radioterapia externa: una sesión de braquiterapia de 10,5 Gy y 56 Gy con radioterapia externa a la próstata a un fraccionamiento de 5 sesiones semanales de 2 Gy por sesión.

En este grupo hay 12 pacientes (tabla 25), que representan el 11,7 % del total. En la actualidad, todos los pacientes de bajo riesgo, que cumplen los criterios para ser tratados con braquiterapia, se tratan con 2 sesiones de braquiterapia de 13,5 Gy, con un intervalo de 15 días, como tratamiento en monoterapia.

Tabla 26. Dosis de RTE que ha recibido la próstata, la próstata + vesículas seminales y la pelvis en cada grupo.

		Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
		Nº Casos	Nº Casos	Nº Casos
Dosis RTE pelvis	No	44	36	10
	46,00	10	0	2
	50,40	1	0	0
Dosis RTE	No	12	36	2
Próstata +	37,50	0	0	10
Vesículas	54,00	1	0	0
semiales	56,00	42	0	0
Dosis RTE solo	No	43	36	12
próstata	56,00	12	0	0

En la tabla 26, podemos observar los pacientes que han recibido tratamiento con radioterapia externa sobre la próstata, sobre la próstata + vesículas seminales o sobre la pelvis, con las dosis correspondientes y distribuidos por grupos. El grupo 2, como se ha descrito previamente, se ha tratado con braquiterapia de alta tasa de dosis exclusiva, no ha recibido tratamiento con radioterapia externa.

5.2. Descripción de datos dosimétricos de los implantes.

En la tabla 27, se resumen los datos de la dosimetría del CTV próstata y el número de vectores que se utilizan en cada implante prostático con alta tasa de dosis, de los 103 pacientes reclutados en el estudio.

Tabla 27. Datos de la dosimetría del CTV próstata de los implantes prostáticos con alta tasa de dosis de los 103 pacientes reclutados en el estudio.

Parámetro	N		Media	Mínimo	Máximo
	Válidos	Perdidos			
Nº Catéteres 1 ^{er} implante	103	0	15,46	12,00	18,00
Nº Catéteres 2 ^o implante	36	0	16,13	13,00	18,00
D90 1 ^{er} implante (%)	103	0	110,64	96,00	125,00
D90 1 ^{er} implante (Gy)	103	0	13,40	10,13	16,80
V100 próstata 1 ^{er} implante (%)	103	0	97,25	86,00	100,00
V150 próstata 1 ^{er} implante (%)	103	0	33,56	16,00	61,00
V200 próstata 1 ^{er} implante (%)	103	0	9,91	3,70	17,00
Índice Homogeneidad 1 ^{er} implante	103	0	0,63	0,38	0,83
D90 2 ^o implante (%)	36	0	110,22	105,00	117,00
D90 2 ^o implante (Gy)	36	0	14,94	14,24	15,82
V100 próstata 2 ^o implante (%)	36	0	97,91	94,00	99,00
V150 próstata 2 ^o implante (%)	36	0	29,02	19,00	48,00
V200 próstata 2 ^o implante (%)	36	0	8,54	4,80	20,00
Índice Homogeneidad 2 ^o implante	36	0	0,68	0,49	0,80

En este apartado no se realizará una descripción detallada de la dosimetría, ya que a continuación se realizará una descripción detallada de todos los parámetros dosimétricos por cada grupo de tratamiento.

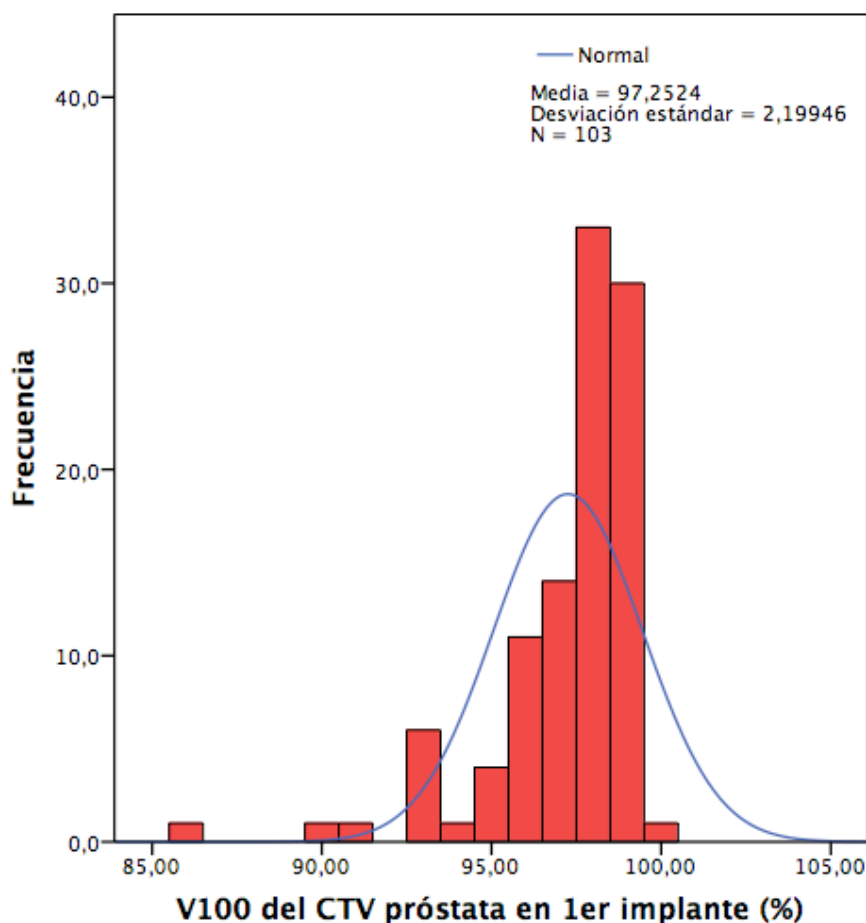


Figura 34. Distribución de los valores de la V100 del CTV próstata del primer implante, de todos los pacientes incluidos en el estudio.

En la figura 34, podemos ver la distribución que siguen los valores de la V100 del CTV próstata del primer implante, de todos los pacientes incluidos en el estudio; se puede observar, que los valores están entorno al 97 %, la distribución es normal, pero con una cola hacia la izquierda, con algunos valores por debajo del 95 %. Esto es debido a que en los primeros implantes, debido a un problema técnico con el sistema Endo-Cavit Rotational Mover (ECRM), no se pudo conseguir la optimización de la dosimetría prevista, por lo que la V100 no cumple con los objetivos inicialmente previstos en estos primeros pacientes. Sin embargo, en la figura 35, en la cual se aprecia la distribución de los valores de la V100 del CTV de próstata del segundo implante, se observa que los valores están entorno al 98 %, y todos los valores están por encima del 95 %.

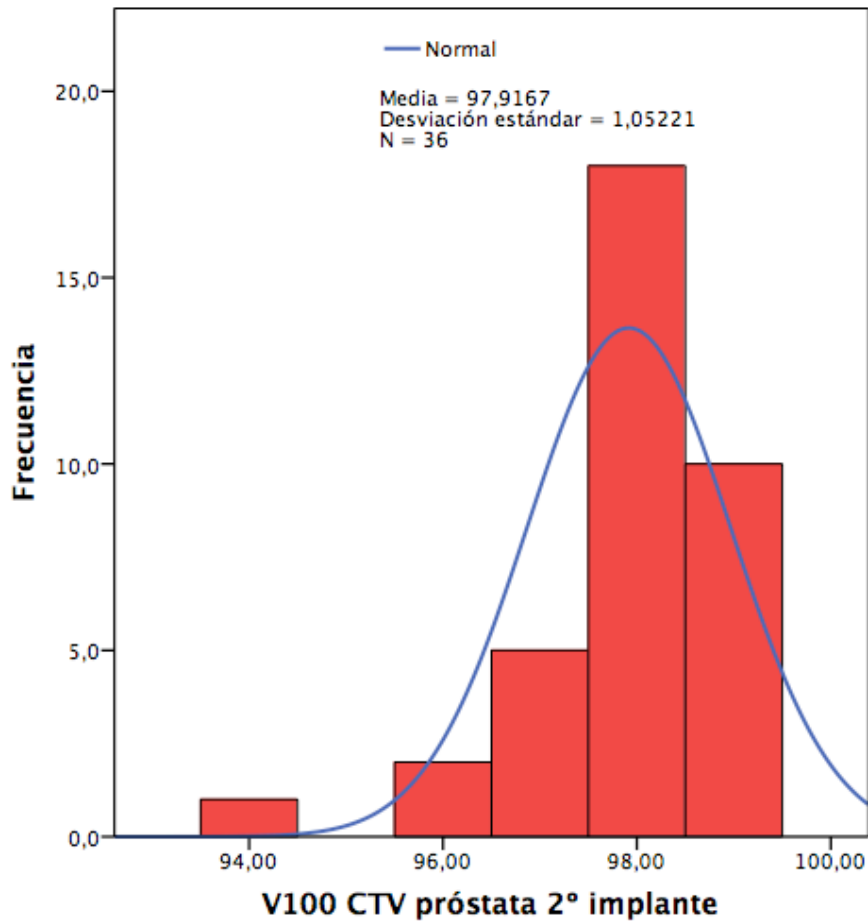


Figura 35. Distribución de los valores de la V100 del CTV próstata del segundo implante, de los pacientes tratados con braquiterapia en monoterapia.

En la figura 36, podemos ver la distribución que siguen los valores de la D90 del CTV próstata del primer implante, de todos los pacientes incluidos en el estudio; se puede observar, que los valores están entorno al 110 y que prácticamente todos los valores están por encima del 100% de la dosis prescrita.

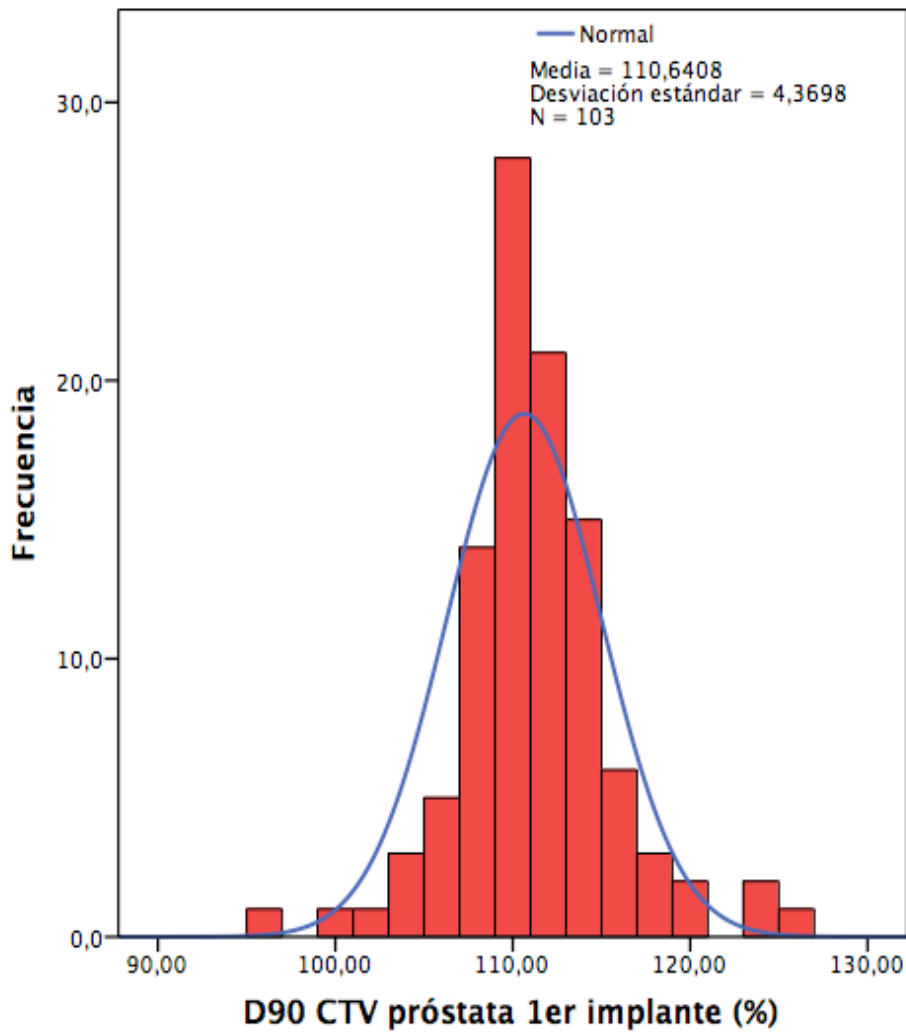


Figura 36. Distribución de la D90 del CTV próstata, del primer implante prostático, de los 103 pacientes incluidos en el estudio.

En la figura 37, podemos ver la distribución que siguen los valores de la D90 del CTV próstata del segundo implante, de los pacientes incluidos en el estudio que se trataron con 2 implantes de braquiterapia (Grupo 2); se puede observar, que los valores están entorno al 110 y que todos los valores están por encima del 100% de la dosis prescrita.

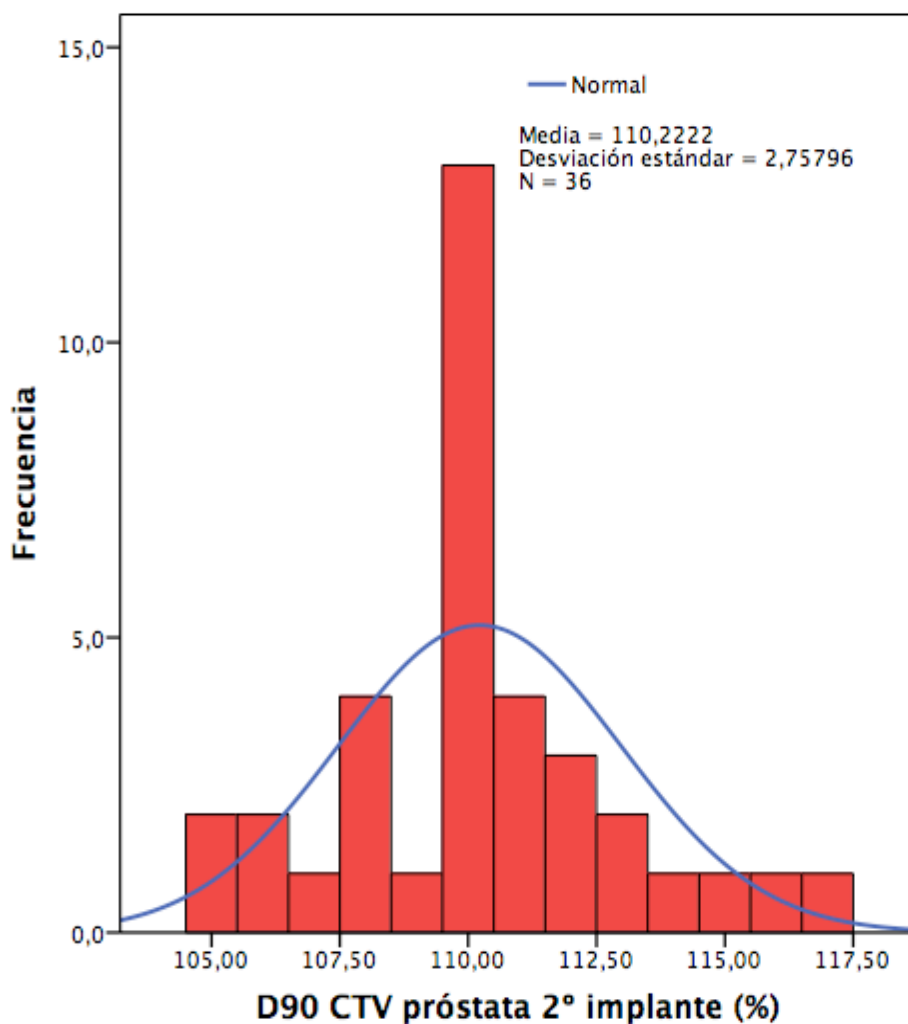


Figura 37. Distribución de los valores de la D90 del CTV próstata, de los paciente a los que se les realizó un segundo implante prostático.

5.3. Descripción de datos dosimétricos de los implantes y variables clínicas de los pacientes por grupos.

En la tabla 28 podemos comprobar que no se aprecian diferencias significativas entre los grupos, salvo en disfunción eréctil ($p < 0,041$), en el diagnóstico por resonancia ($p = 0,050$) y en el tratamiento con hormonoterapia ($p < 0,001$) (Tabla 28).

En el grupo 3 el 91,7 % (11 pacientes) recibió tratamiento con hormonas antes del inicio del tratamiento radioterápico, mientras que en el grupo 1 fue del 56,4 % (31pacientes) , y en el grupo 2 solamente un 11,1 % (4 pacientes) ($p < 0,001$). En el grupo 3, como se ha descrito en la tabla 21, la mayoría de los pacientes son de riesgo intermedio o alto, lo cual justifica que se utilice con más frecuencia este tratamiento, al contrario que el grupo 2 donde la mayoría son de bajo riesgo, y el uso de la hormonoterapia se ha limitado a administrar un ciclo corto de hormonas con el objetivo de disminuir el volumen prostático y facilitar la realización del implante de braquiterapia.

Tabla 28. Distribución de variables clínicas según grupo de estudio de los 103 pacientes.

		Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3		p
		Nº Casos	%	Nº Casos	%	Nº Casos	%	
Resección transuretral	No	53	96,4	32	88,9	11	91,7	0,373
	Si	2	3,6	4	11,1	1	8,3	
Prostatismo Pretratamiento	No	44	80,0	31	86,1	12	100,0	0,210
	Si	11	20,0	5	13,9	0	0,0	
Disfunción eréctil al diagnóstico	No	22	42,3	25	69,4	7	58,3	0,041
	Si	30	57,7	11	30,6	5	41,7	
Diagnóstico por Resonancia	No	47	85,5	34	94,4	8	66,7	0,050
	Si	8	14,5	2	5,6	4	33,3	
Tratamiento con hormonoterapia	No	24	43,6	32	88,9	1	8,3	<0,001
	Si	31	56,4	4	11,1	11	91,7	

Los datos de la dosimetría para el CTV próstata, de todos los implantes de braquiterapia de próstata con alta tasa de dosis, según el grupo de tratamiento, se exponen en las tablas 29 y 30.

La media de la D90 en % (Dosis mínima recibida por el 90% del volumen prostático), están en los tres grupos por encima del 100% de la dosis prescrita (Grupo 1: media 110,96, DE 5,44; Grupo 2: media 111,03, DE 2,49 y Grupo 3: media 108,00, DE 1,86). En el segundo implante, de los pacientes que se trataron con braquiterapia en monoterapia, la media de la D90 fue 110,22 (DE 2,76).

La media de la V100 (porcentaje del volumen prostático que recibe la dosis de prescripción) para el grupo 1 es 96,67 (DE 2,64), para el grupo 2 98,00 (DE 1,17) y para el grupo 3 es de 97,67 (DE 1,61). Para el segundo implante, de los pacientes que se trataron con braquiterapia en monoterapia, la media de la V100 fue 97,22 (DE 2,76).

Tabla 29. Parámetros dosimétricos del CTV próstata del primer implante, por grupos de tratamiento.

Datos del primer implante	Grupo 1			Grupo 2			Grupo 3		
	N	Media	DE	N	Media	DE	N	Media	DE
D90 (%)	55	110,96	5,44	36	111,03	2,49	12	108,00	1,86
D90 (Gy)	55	11,70	0,57	36	15,06	0,35	12	16,27	0,30
V100	55	96,67	2,64	36	98,00	1,17	12	97,67	1,61
V150	55	36,11	8,34	36	31,67	6,28	12	27,58	5,26
V200	55	10,49	2,89	36	9,52	2,68	12	8,41	2,51
Índice Homogeneidad	55	0,61	0,08	36	0,66	0,07	12	0,70	0,06

Tabla 30. Parámetros dosimétricos del CTV próstata del segundo implante, de los 36 pacientes tratados con braquiterapia en monoterapia.

Datos del segundo implante	Grupo 2		
	N	Media	DE
D90 (%)	36	110,22	2,76
D90 (Gy)	36	15,95	0,37
V100	36	97,92	1,05
V150	36	29,03	6,61
V200	36	8,54	2,76
Índice Homogeneidad	36	0,69	0,07

Como se puede apreciar en la figura 38, la distribución de los valores de V100 de todos los implantes, es homogénea, y la mayoría de los valores están por encima del 95%, que era el objetivo dosimétrico inicial, y que posteriormente subimos al 98%. Solamente en algunos de los implantes iniciales, no se alcanzó el objetivo del 95% en el V100, por el problema técnico descrito previamente con la puesta en marcha del equipo de tratamiento.

La media de la V150 (porcentaje del volumen prostático que recibe el 150 % de la dosis de prescripción), para el grupo 1 fue de 36,11 (DE 8,34), para el grupo 2 fue 31,67 (DE 6,28) y para el grupo 3 del 27,58 (DE 5,26). Para el segundo implante, de los pacientes que se trataron con braquiterapia en monoterapia, la media de la V150 fue 29,03 (DE 6,61).

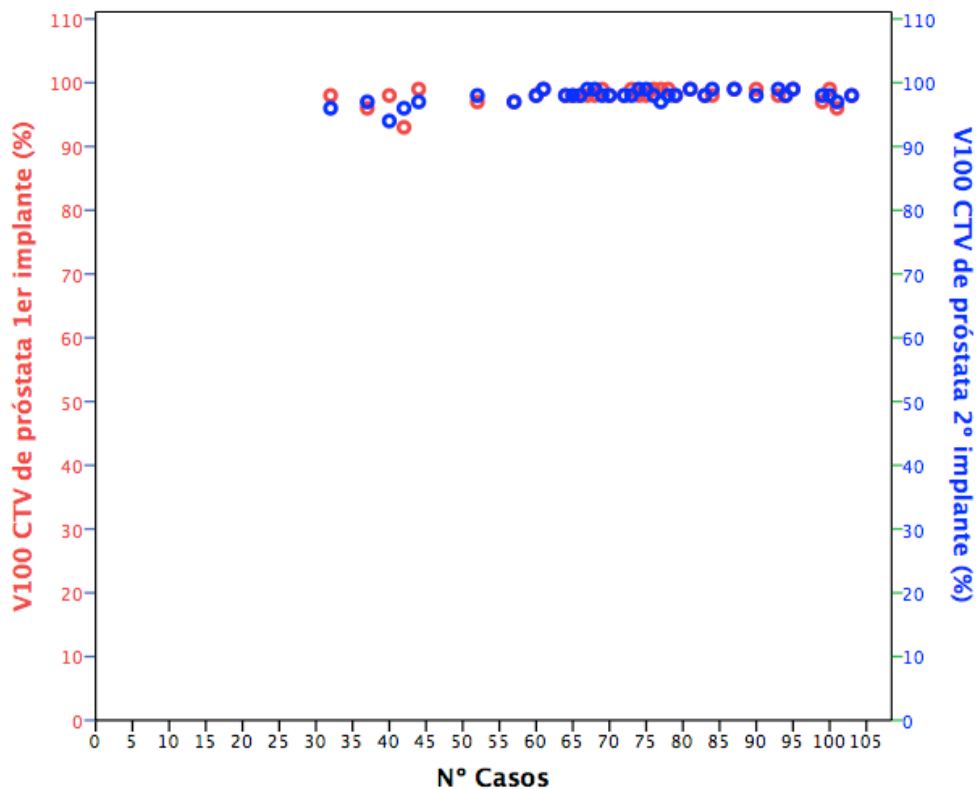


Figura 38. Distribución de los valores de la V100 del CTV próstata, de los 139 implantes de braquiterapia prostática con alta tasa de dosis, realizados en los 103 pacientes reclutados en el estudio.

En cuanto a la V200 del CTV próstata (porcentaje del volumen prostático que recibe el 200 % de la dosis de prescripción), en el grupo 1 fue 10,49 (DE 2,89), en el grupo 2 la media fue 9,52 (2,68) y en el grupo 3 fue de 8,41 (DE 2,51). Para el segundo

implante, de los pacientes que se trataron con braquiterapia en monoterapia, la media de la V200 fue 8,54 (DE 2,76).

La media del índice de homogeneidad de los implantes, calculado como V100-V150/100, para el grupo 1 ha sido de 0,61 (DE 0,08), para el grupo 2 fue de 0,66 (DE 0,07), y para el grupo 3 ha sido de 0,70 (DE 0,06). Para los pacientes tratados en monoterapia con braquiterapia de alta tasa de dosis, la media del índice de homogeneidad fue 0,69 (DE 0,07).

5.3.1. Parámetros dosimétricos en uretra.

En las tablas 31 y 32, se describen los parámetros dosimétricos en uretra, de los 103 pacientes reclutados en el estudio, por grupos de tratamiento.

Tabla 31. Parámetros dosimétricos de la uretra del primer implante, por grupos de tratamiento.

Datos dosimétricos de la uretra en el 1 ^{er} implante	Grupo 1			Grupo 2			Grupo 3		
	N	Media	DE	N	Media	DE	N	Media	DE
Dosis Maxima (%)	55	128,29	7,12	36	120,72	5,63	12	115,67	1,07
Dosis Máxima (Gy)	55	13,52	0,75	36	16,36	0,76	12	17,42	0,17
Dosis Media (%)	55	111,13	5,14	36	108,92	7,17	12	103,67	2,39
Dosis Media (Gy)	55	11,72	0,54	36	14,77	0,96	12	15,65	0,36
D10 (%)	55	122,35	4,99	36	117,11	4,19	12	112,25	3,14
D10 (Gy)	55	12,90	0,53	36	15,87	0,56	12	16,90	0,47
V100	55	82,80	8,47	36	82,44	7,64	12	77,17	9,04

Tabla 32. Parámetros dosimétricos de la uretra del segundo implante, de los 36 pacientes del grupo 2 tratados con braquiterapia en monoterapia.

Datos dosimétricos de uretra en el 2° implante	Grupo 2		
	N	Media	DE
Dosis Maxima (%)	36	119,28	6,28
Dosis Máxima (Gy)	36	16,18	0,83
Dosis Media (%)	36	106,14	3,68
Dosis Media (Gy)	36	14,39	0,49
D10 (%)	36	115,67	4,40
D10 (Gy)	36	15,69	0,60
V100	36	78,89	7,00

La media de la Dosis Máxima (en porcentaje) que recibió la uretra, para el grupo 1 fue 128,29 (DE 7,12), para el grupo 2 fue 120,72 (DE 5,63) y para el grupo 3 la media fue 115,67 (DE 1,07). Para el segundo implante, de los pacientes que se trataron con braquiterapia en monoterapia, la media de la Dosis Máxima en uretra fue 119,28 (DE 6,28).

Los valores obtenidos para la media de la Dosis Media (en porcentaje) que recibió la uretra, para el grupo 1 fue 111,13 (DE 5,14), para el grupo 2 fue 108,92 (DE 7,17) y para el grupo 3 la media fue 103,67 (DE 2,39). Para el segundo implante, de los pacientes que se trataron con braquiterapia en monoterapia, la media de la Dosis Máxima en uretra fue 106,14 (DE 3,68).

La media de la D10 de uretra, en % (Dosis mínima recibida por el 10 % del volumen de uretra), en los tres grupos ha sido, para el grupo 1, media 122,35, DE 4,99; Grupo 2: media 117,11, DE 4,19 y Grupo 3: media 112,25, DE 3,14. En el segundo implante, de los pacientes que se trataron con braquiterapia en monoterapia, la media de la D10 fue 115,67 (DE 4,40).

La media de la V100 en uretra (porcentaje del volumen de uretra que recibe la dosis de prescripción) en los tres grupos, ha sido, para el grupo 1, media 82,80, DE 8,47; Grupo 2: media 82,44, DE 7,64 y Grupo 3: media 77,17, DE 9,04. En el segundo implante, de los pacientes que se trataron con braquiterapia en monoterapia, la media de la V100 fue 78,89 (DE 7,00).

5.3.2. Parámetros dosimétricos en recto.

Los parámetros dosimétrico del recto, por grupos de tratamiento, se describen en la tabla 33 y 34.

La media de la Dosis Máxima que ha recibido el recto, en %, en los tres grupos, ha sido, para el grupo 1: media 81,13, DE 8,92; Grupo 2: media 76,97, DE 5,28 y Grupo 3: media 72,42, DE 5,43. En el segundo implante, de los pacientes que se trataron con braquiterapia en monoterapia, la media de la Dosis Máxima fue 75,58 (DE 7,08).

La media de la Dosis Media, que ha recibido el recto, en %, en los tres grupos, ha sido, para el grupo 1: media 48,69, DE 5,24; Grupo 2: media 49,97, DE 3,35 y Grupo 3: media 45,17, DE 3,66. En el segundo implante, de los pacientes que se trataron con braquiterapia en monoterapia, la media de la Dosis Media fue 48,78 (DE 5,46).

Tabla 33. Parámetros dosimétricos del recto del primer implante, por grupos de tratamiento.

Datos dosimétricos del Recto en el 1 ^{er} implante	Grupo 1			Grupo 2			Grupo 3		
	N	Media	DE	N	Media	DE	N	Media	DE
Dosis Máxima (%)	55	81,13	8,92	36	76,97	5,28	12	72,42	5,43
Dosis Máxima (Gy)	55	8,56	0,94	36	10,46	0,72	12	10,91	0,80
Dosis Media (%)	55	48,69	5,24	36	49,97	3,35	12	45,17	3,66
Dosis Media (Gy)	55	5,16	0,55	36	6,81	0,44	12	6,86	0,56
D2cc (%)	55	58,27	7,31	36	56,25	4,05	12	51,50	4,32
D2cc (Gy)	55	6,17	0,78	36	7,66	0,55	12	7,80	0,66
D 0,1 cc (%)	54	74,81	7,82	36	71,97	4,86	12	66,75	5,03
D 0,1 cc (Gy)	54	7,91	0,83	36	9,78	0,65	12	10,12	0,78

Tabla 34. Parámetros dosimétricos del recto del segundo implante, de los 36 pacientes del grupo 2 tratados con braquiterapia en monoterapia.

Datos dosimétricos del Recto en el 2 ^o implante	Grupo 2		
	N	Media	DE
Dosis Máxima (%)	36	75,58	7,08
Dosis Máxima (Gy)	36	10,27	0,96
Dosis Media (%)	36	48,78	5,46
Dosis Media (Gy)	36	6,66	0,72
D 2cc (%)	36	55,64	5,74
D 2cc (Gy)	36	7,57	0,78
D 0,1cc (%)	36	70,83	6,50
D 0,1 cc (Gy)	36	9,64	0,87

Los valores obtenidos para la media de la D2cc de recto (dosis mínima recibida por 2cc del volumen rectal, expresada en % de la dosis prescrita), para el grupo 1 fue 58,27 (DE 7,31), para el grupo 2 fue 56,25 (DE 4,05) y para el grupo 3 la media fue 51,50 (DE 4,32). Para el segundo implante, de los pacientes que se trataron con braquiterapia en monoterapia, la media de la D2cc en recto fue 55,64 (DE 5,74).

En cuanto a los valores obtenidos para la media de la D0,1cc de recto (dosis mínima recibida por 0,1cc del volumen rectal, expresada en % de la dosis prescrita), para el grupo 1 fue 74,81 (DE 7,82), para el grupo 2 fue 71,97 (DE 4,86) y para el grupo 3 la media fue 66,75 (DE 5,03). Para el segundo implante, de los pacientes que se trataron con braquiterapia en monoterapia, la media de la D0,1cc en recto fue 70,83 (DE 6,50).

En las tablas 35, 36 y 37, se describen los parámetros dosimétricos del CTV próstata, de la uretra y del recto, agrupando a todos los pacientes de la cohorte del estudio en dos grupos: los pacientes del grupo 2 por un lado, que son los que se han tratado con braquiterapia de alta tasa de dosis como monoterapia, y en el otro grupo se incluyen los pacientes que han recibido tratamiento combinado de braquiterapia y radioterapia externa, es decir, los grupos 1 y 3. Los parámetros dosimétricos del grupo 2 son similares a los descritos previamente.

En cuanto a los valores de los parámetros dosimétricos del grupo formado por los pacientes de los grupos 1 y 3, como se puede apreciar, no existen cambios significativos con los descritos previamente de estos dos grupos por separado.

Tabla 35. Parámetros dosimétricos del CTV próstata, agrupando todos los pacientes que han recibido tratamiento con braquiterapia y radioterapia externa por un lado (Grupos 1 y 3), y en el otro grupo, los pacientes que han recibido braquiterapia de alta tasa de dosis en monoterapia, sin radioterapia externa (Grupo 2).

Datos dosimétricos del CTV próstata en el 1 ^{er} implante	Grupo 2			Grupo 1+3		
	N	Media	DE	N	Media	DE
D90 próstata 1 ^{er} implante (%)	36	111,03	2,49	67	110,43	5,11
D90 próstata 1 ^{er} implante (Gy)	36	15,06	0,35	67	12,52	1,84
V100 próstata 1 ^{er} implante	36	98,00	1,17	67	96,85	2,51
V150 próstata 1 ^{er} implante	36	31,67	6,28	67	34,58	8,51
V200 próstata 1 ^{er} implante	36	9,52	2,68	67	10,12	2,92
Índice Homogeneidad 1 ^{er} implante	36	0,66	0,07	67	0,62	0,09
Datos dosimétricos del CTV próstata en el 2 ^o implante						
D90 próstata 2 ^o implante (%)	36	110,22	2,76			
D90 próstata 2 ^o implante (Gy)	36	14,95	0,37			
V100 próstata 2 ^o implante	36	97,92	1,05			
V150 próstata 2 ^o implante	36	29,03	6,61			
V200 próstata 2 ^o implante	36	8,54	2,76			
Índice Homogeneidad 2 ^o implante	36	0,69	0,07			

Tabla 36. Parámetros dosimétricos de la uretra, agrupando todos los pacientes que han recibido tratamiento con braquiterapia y radioterapia externa por un lado (Grupos 1 y 3), y en el otro grupo, los pacientes que han recibido braquiterapia de alta tasa de dosis en monoterapia, sin radioterapia externa (Grupo 2).

Datos dosimétricos de la uretra en el 1 ^{er} implante	Grupo 2			Grupo 1+3		
	N	Media	DE	N	Media	DE
Dosis Máxima uretra 1er implante (%)	36	120,72	5,63	67	126,03	8,09
Dosis Máxima uretra 1er implante (Gy)	36	16,36	,76	67	14,22	1,65
Dosis Media uretra 1er implante (%)	36	108,92	7,17	67	109,79	5,55
Dosis Media uretra 1er implante (Gy)	36	14,77	0,96	67	12,43	1,60
D10 Uretra 1er implante (%)	36	117,11	4,19	67	120,54	6,10
D10 Uretra 1er implante (Gy)	36	15,87	0,56	67	13,62	1,63
V100 Uretra 1er implante	36	82,44	7,64	67	81,79	8,78
Datos dosimétricos de la uretra en el 2 ^o implante						
Dosis Máxima uretra 2º implante (%)	36	119,28	6,28			
Dosis Máxima uretra 2º implante (Gy)	36	16,18	0,83			
Dosis Media uretra 2º implante (%)	36	106,14	3,68			
Dosis Media uretra 2º implante (Gy)	36	14,39	0,49			
D10 uretra 2º implante (%)	36	115,67	4,40			
D10 uretra 2º implante (Gy)	36	15,69	0,60			
V100 uretra 2º implante	36	78,89	7,00			

Tabla 37. Parámetros dosimétricos del recto, agrupando todos los pacientes que han recibido tratamiento con braquiterapia y radioterapia externa por un lado (Grupos 1 y 3), y en el otro grupo, los pacientes que han recibido braquiterapia de alta tasa de dosis en monoterapia, sin radioterapia externa (Grupo 2).

Datos dosimétricos del recto en el 1 ^{er} implante	Grupo 2			Grupo 1+3		
	N	Media	DE	N	Media	DE
Dosis Máxima recto 1 ^{er} implante (%)	36	76,97	5,28	67	79,57	9,02
Dosis Máxima recto 1 ^{er} implante (Gy)	36	10,46	0,72	67	8,98	1,28
Dosis Media recto 1 ^{er} implante (%)	36	49,97	3,35	67	48,06	5,15
Dosis Media recto 1 ^{er} implante (Gy)	36	6,81	0,44	67	5,47	0,86
D2cc recto 1 ^{er} implante (%)	36	56,25	4,05	67	57,06	7,33
D2cc recto 1 ^{er} implante (Gy)	36	7,66	0,55	67	6,47	0,98
D 0,1 cc recto 1 ^{er} implante (%)	36	71,97	4,86	66	73,35	8,00
D 0,1 cc recto 1 ^{er} implante (Gy)	36	9,78	0,65	66	8,32	1,18
Datos dosimétricos del recto en el 2 ^o implante						
Dosis MAX recto 2º implante (%)	36	75,58	7,08			
Dosis MAX recto 2º implante (Gy)	36	10,27	0,96			
Dosis Media recto 2º implante (%)	36	48,78	5,46			
Dosis Media recto 2º implante (Gy)	36	6,66	0,72			
D 2cc recto 2º implante (%)	36	55,64	5,74			
D 2cc recto 2º implante (Gy)	36	7,57	0,78			
D 0,1cc recto 2º implante (%)	36	70,83	6,50			
D 0,1 cc recto 2º implante (Gy)	36	9,64	0,87			

5.3.3. Descripción de la toxicidad genitourinaria (GU), gastrointestinal (GI) y función sexual (disfunción eréctil) durante el seguimiento.

En la tabla 38, se expone de forma resumida, los datos obtenidos de toxicidad genitourinaria (GU), rectal y función sexual (disfunción eréctil), de todos los pacientes incluidos en el estudio, divididos por grupos de tratamiento.

Podemos comprobar, que no se aprecian diferencias significativas entre los grupos, salvo en disfunción eréctil ($p < 0.041$), fundamentalmente a favor del grupo 2 (tratamiento con braquiterapia de alta tasa de dosis en monoterapia) que tiene un porcentaje menor de disfunción eréctil, también se aprecian diferencias significativas en urgencia urinaria ($p < 0,040$), donde también es el grupo 2 el que presenta un porcentaje menor.

No se aprecian diferencias significativas, aunque sí tendencia a la significación, en incontinencia urinaria ($p = 0,063$), y en dolor en tracto urinario ($p = 0,083$), en los dos casos, también a favor del grupo 2. Mencionar en este apartado, que 2 pacientes del grupo 1 y 1 paciente del grupo 2, fueron dados de alta sin sonda vesical, y necesitaron la colocación de la misma en la primera semana después del tratamiento por obstrucción urinaria que se resolvió con tratamiento médico. Los tres pacientes presentaban al diagnóstico un IPSS por encima de 20.

Tabla 38. Distribución de la toxicidad genitourinaria (GU), rectal y función sexual (disfunción eréctil), de todos los pacientes incluidos en el estudio, divididos por grupo de tratamiento.

Toxicidad Genito- urinaria		Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3		p
		Nº Casos	%	Nº Casos	%	Nº Casos	%	
Disfunción Eréctil	No	22	42,3	25	69,4	7	58,3	0,041
	Si	30	57,7	11	30,6	5	41,7	
Frecuencia urinaria	0	51	92,7	36	100,0	12	100,0	0,458
	1	3	5,5	0	0,0	0	0,0	
	2	1	1,8	0	0,0	0	0,0	
Incontinencia urinaria	0	46	83,6	35	97,2	9	75,0	0,063
	1	9	16,4	1	2,8	3	25,0	
Retención urinaria	0	54	98,2	35	97,2	12	100,0	0,602
	1	1	1,8	0	0,0	0	0,0	
	2	0	0,0	1	2,8	0	0,0	
Obstrucción del tracto urinario	0	52	94,5	35	97,2	12	100,0	0,851
	1	1	1,8	0	0,0	0	0,0	
	2	2	3,6	1	2,8	0	0,0	
Dolor tracto urinario	0	40	72,7	33	91,7	9	75,0	0,083
	1	15	27,3	3	8,3	3	25,0	
Urgencia urinaria	0	34	61,8	31	86,1	9	75,0	0,040
	1	21	38,2	5	13,9	3	25,0	
Proctitis	0	55	100,0	36	100,0	12	100,0	-
Hemorragia rectal	0	50	90,9	36	100,0	12	100,0	0,101
	1	5	9,1	0	0,0	0	0,0	
Dolor rectal	0	55	100,0	36	100,0	12	100,0	-

A continuación , se exponen gráficamente, los datos obtenidos en la cohorte, al evaluar la toxicidad máxima, en el primer momento que aparecen, por grupos de tratamiento, tanto de toxicidad genitourinaria como rectal.

En la figura 39, se aprecian los datos de frecuencia urinaria, al evaluar en la cohorte los datos de toxicidad máxima, en el primer momento que aparecen, y se obtuvo una supervivencia libre de toxicidad frecuencia urinaria a los 3 meses del 100 % en los grupos 2 y 3, mientras que en el grupo 1 fue del 94,5 %. A los 6 meses y al año se mantienen los mismos valores en los 3 grupos.

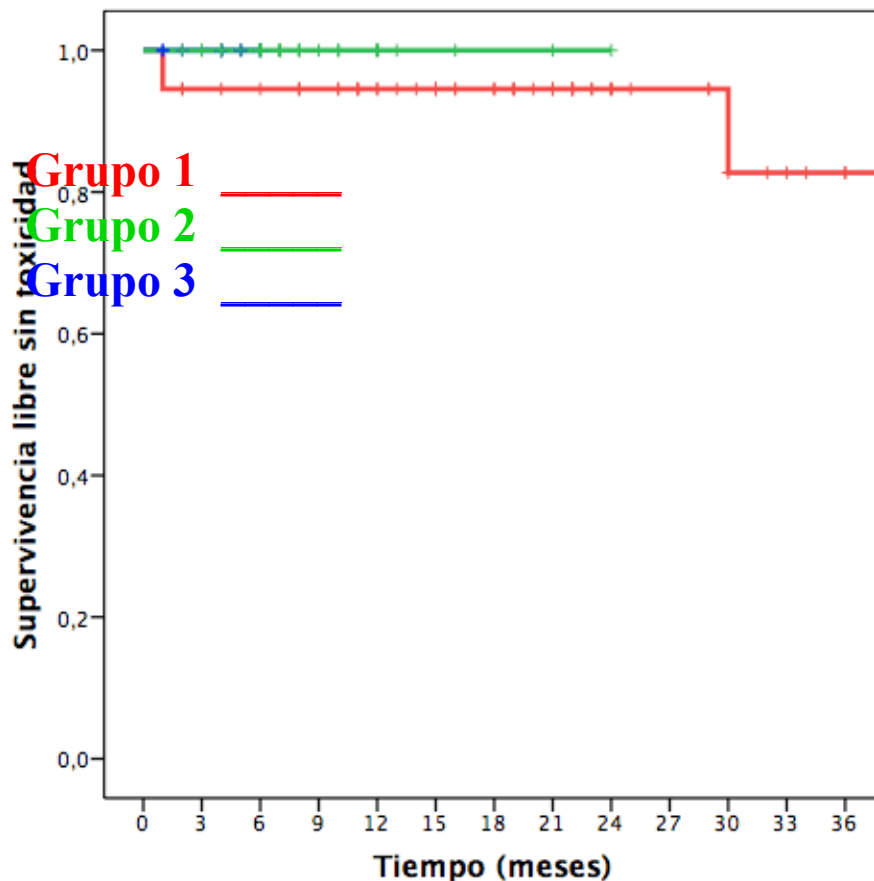


Figura 39. Frecuencia urinaria: datos de toxicidad máxima en el primer momento que aparecen, en los tres grupos de tratamiento.

Durante el seguimiento, el grupo 2 mantiene una supervivencia libre del toxicidad frecuencia urinaria del 100%, y el grupo 1, permanece con una supervivencia libre de toxicidad frecuencia urinaria a los 24 meses del 94,5 % y a los 30 meses de seguimiento es del 82,7 % ($p=0,263$).

En la figura 40, podemos ver los datos de incontinencia urinaria, al evaluar en la cohorte los datos de toxicidad, máxima en el primer momento que aparecen, se obtuvo una supervivencia libre de toxicidad incontinencia urinaria a los 3 meses en el grupo 1 del 94,5 %, ,en el grupo 2 del 100% a los 3 meses, y en el grupo 3 fue del 91,7 %.

A los 6 meses, permanece similar que a los 3 meses en los grupos 1 y 2, y en el grupo 3 es del 54,3 %.

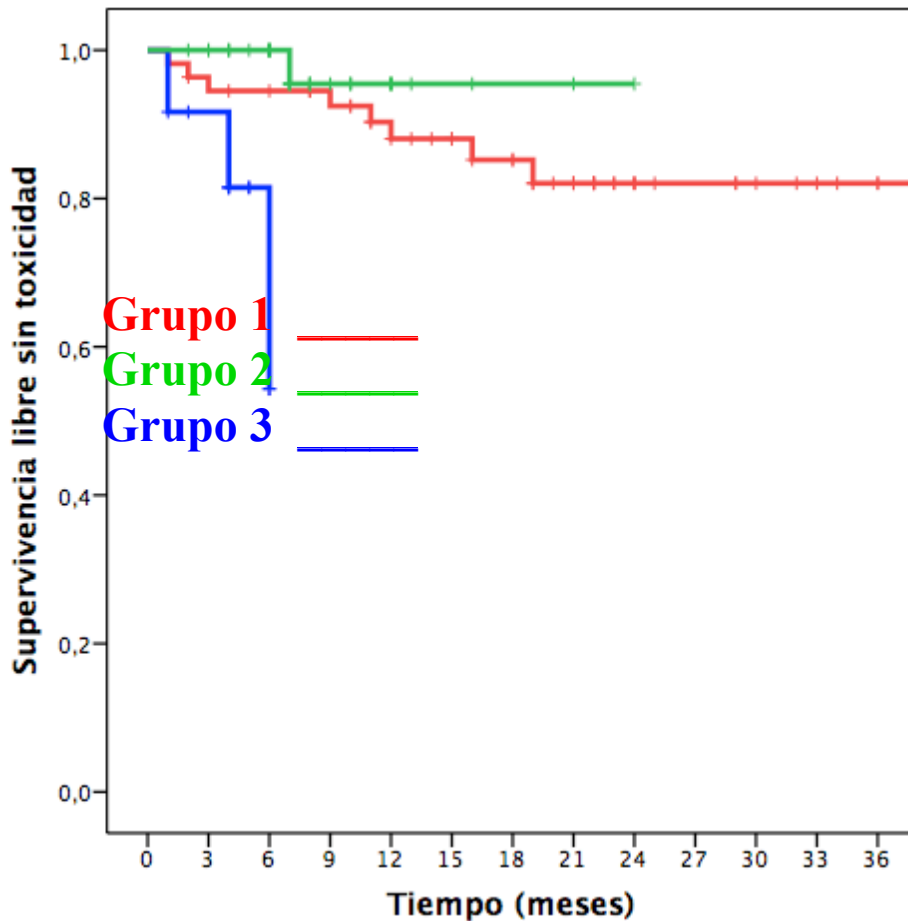


Figura 40. Incontinencia urinaria: datos de toxicidad máxima en el primer momento que aparecen, en los tres grupos de tratamiento.

Al año, el grupo 1 presentó una supervivencia libre de toxicidad de incontinencia urinaria del 88,0 % , el grupo 2 presenta una supervivencia libre de toxicidad frecuencia urinaria del 95,5%.

A los 18 meses, la supervivencia libre de toxicidad de incontinencia urinaria del grupo 1 es del 85,2 % , el grupo 2 presenta una supervivencia libre de toxicidad frecuencia urinaria del 95,5%

A los 24 meses, la supervivencia libre de toxicidad de incontinencia urinaria en el grupo 1 es del 82,1%, y el grupo 2 permanece similar, es decir del 95,5% . (p=0,004).

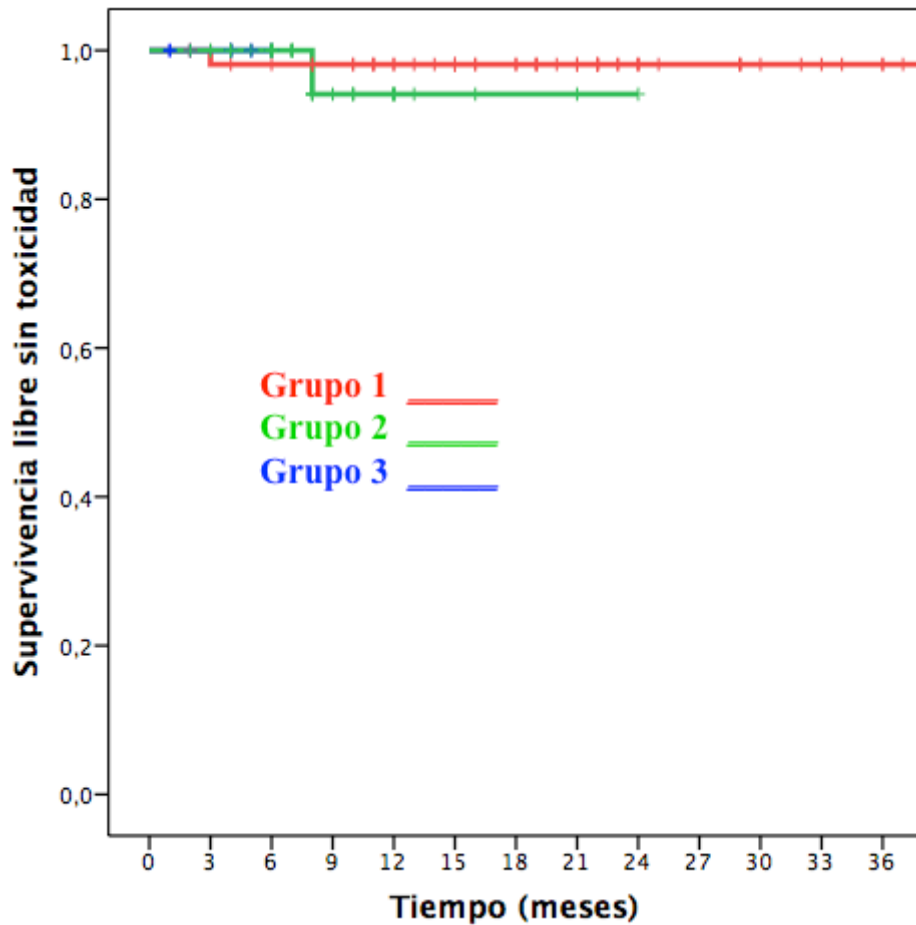


Figura 41. Retención urinaria: datos de toxicidad máxima en el primer momento que aparecen, en los tres grupos de tratamiento.

La figura 41, muestra los datos de retención urinaria, al evaluar en la cohorte los datos de toxicidad máxima, en el primer momento que aparecen, y se obtuvo una supervivencia libre de toxicidad retención urinaria a los 3 meses en el grupo 1 del 98,1 %, , en los grupos 2 y 3 del 100% a los 3 meses.

A los 6 meses, los 3 grupos permanecen en cifras similares que a los 3 meses.

Al año, el grupo 1 presentó una supervivencia libre de toxicidad de retención urinaria similar a la anterior (98,1 %), y el grupo 2 presenta una supervivencia libre de toxicidad retención urinaria del 94,1%.

A los 18 y 24 meses, la supervivencia libre de toxicidad de retención urinaria, permanece en cifras similares en los grupos 1 y 2, es decir 98,1 % y 94,1 % respectivamente. (p=0,929).

La figura 42, muestra los datos de obstrucción del tracto urinario, al evaluar en la cohorte los datos de toxicidad máxima, en el primer momento que aparecen, y se obtuvo una supervivencia libre de toxicidad obstrucción del tracto urinario a los 3 meses en el grupo 1 del 98,2 %, en el grupos 2 del 97,2 %, y en el grupo 3 del 100% a los 3 meses.

Grupo 1 A los 6 meses, los 3 grupos permanecen en cifras similares que a los 3 meses.
Grupo 2 A los 12, 18 y 24 meses, los grupos 1 y 2 permanecen con cifras similares a las anteriores, es decir, 98,2 y 97,2 respectivamente.
Grupo 3

A los 30 meses de seguimiento, el grupo 1 presenta una supervivencia libre de toxicidad obstrucción del tracto urinario del 81,9 % (p=0,843).

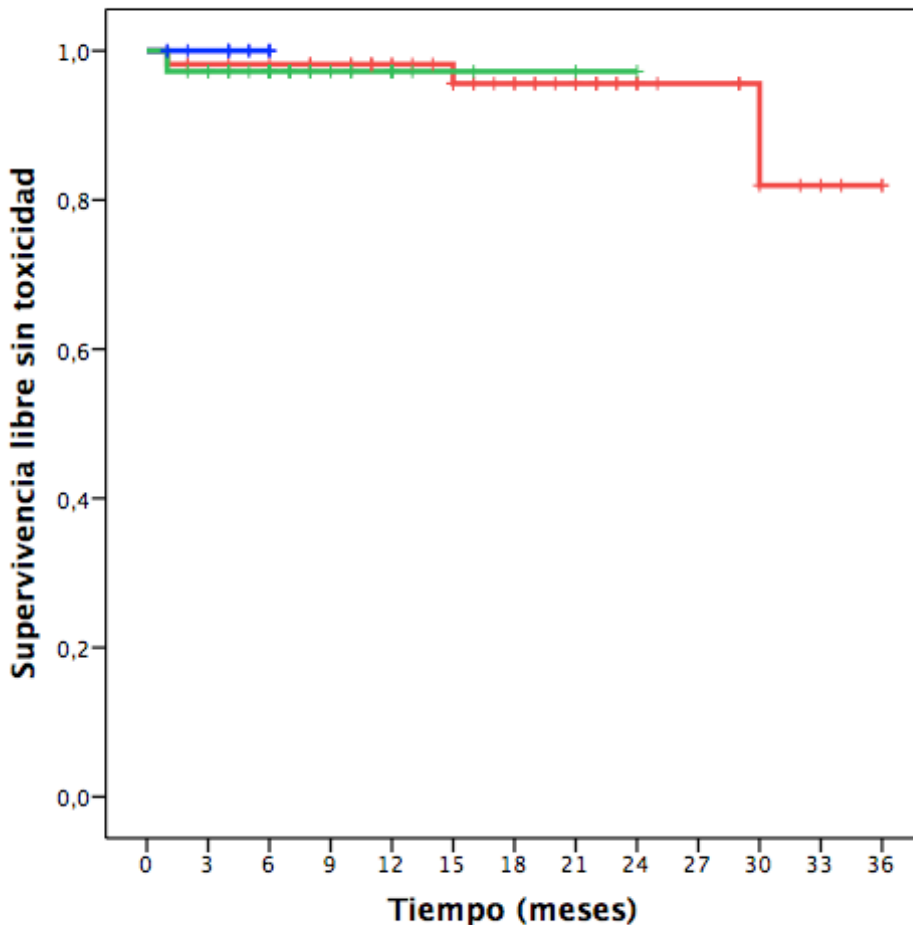


Figura 42. Obstrucción tracto urinario: datos de toxicidad máxima en el primer momento que aparecen, en los tres grupos de tratamiento.

La figura 43, muestra los datos de dolor del tracto urinario, al evaluar en la cohorte los datos de toxicidad máxima, en el primer momento que aparecen, y se obtuvo una

supervivencia libre de toxicidad dolor del tracto urinario a los 3 meses en el grupo 1 del 85,4 %, en el grupo 2 del 94,4 %, y en el grupo 3 del 74,1 % a los 3 meses.

A los 6 meses, la supervivencia libre de toxicidad dolor del tracto urinario, en el grupo 1 es del 83,5 %, en el grupo 2 del 90,9 %, y en el grupo 3 del 74,1 % a los 6 meses.

A los 12 meses, la supervivencia libre de toxicidad dolor del tracto urinario, en el grupo 1 es del 81,2 % y en el grupo 2 permanece en 90,9%.

A los 24 meses, la supervivencia libre de toxicidad dolor del tracto urinario en el grupo 1 es de 62,9 % y se mantiene hasta los 36 meses, y en el grupo 2, permanece en 90,9 % a los 24 meses de seguimiento. (p=0,230).

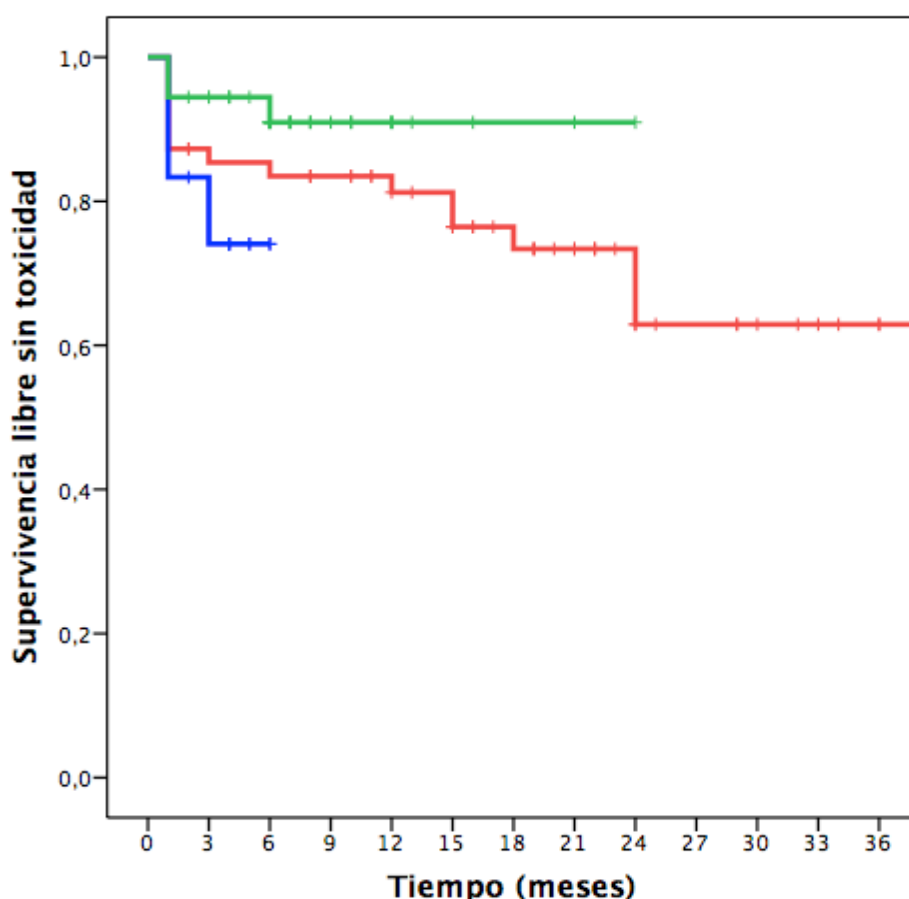


Figura 43. Dolor tracto urinario: datos de toxicidad máxima en el primer momento que aparecen, en los tres grupos de tratamiento.

La figura 44, muestra los datos de urgencia urinaria, al evaluar en la cohorte los datos de toxicidad máxima, en el primer momento que aparecen, y se obtuvo una supervivencia libre de toxicidad urgencia urinaria a los 3 meses en el grupo 1 del 78,1 %, en el grupo 2 del 88,9 %, y en el grupo 3 del 75,00 % a los 3 meses.

A los 6 meses, la supervivencia libre de toxicidad urgencia urinaria, en el grupo 1 es del 76,2 %, en el grupo 2 permanece en 88,9 %, y en el grupo 3 permanece en el 75,00 % a los 6 meses.

A los 12 meses, la supervivencia libre de toxicidad urgencia urinaria, en el grupo 1 es del 70,00 % y en el grupo 2 permanece en 88,9%.

A los 24 meses, la supervivencia libre de toxicidad urgencia urinaria en el grupo 1 es del 56,8 % y a los 36 meses de 28,4 % para este grupo. En el grupo 2, a los 24 meses de seguimiento es de 44,4 %. (p=0,295).

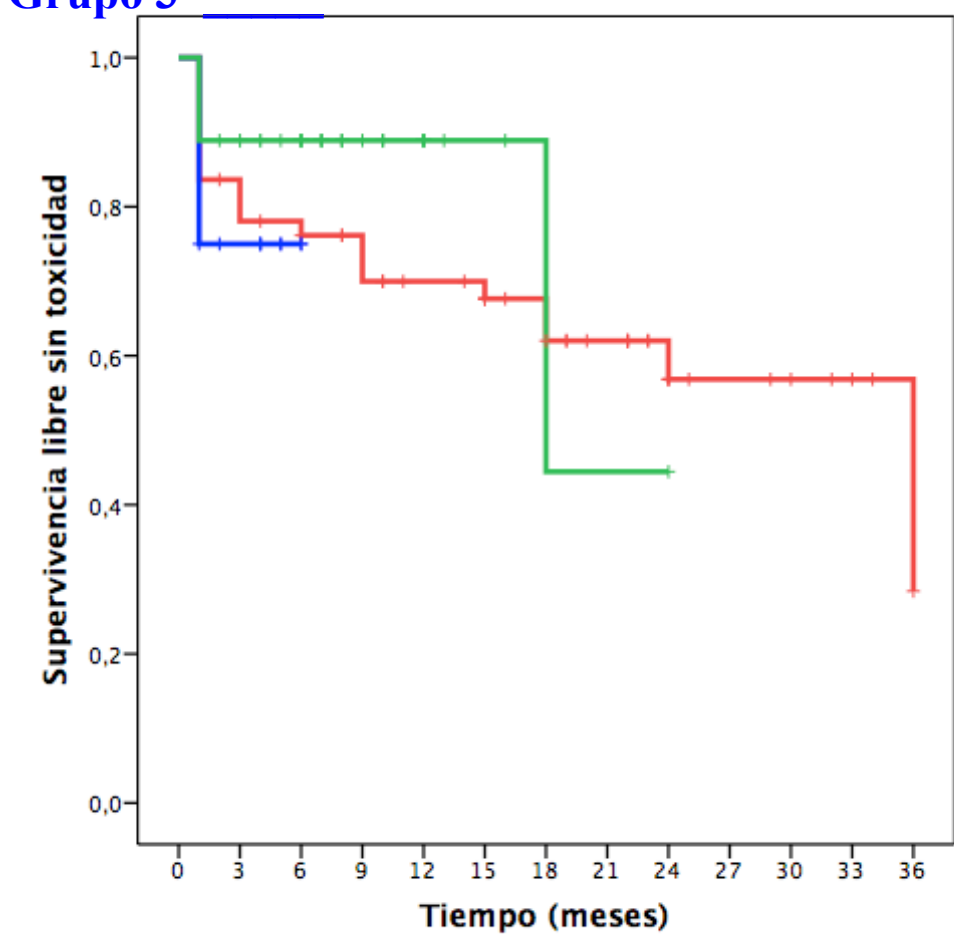


Figura 44. Urgencia urinaria: datos de toxicidad máxima en el primer momento que aparecen, en los tres grupos de tratamiento.

En cuanto a la toxicidad gastrointestinal, a nivel rectal, en las variables proctitis y dolor rectal, el 100% de los pacientes están libres de toxicidad en el seguimiento.

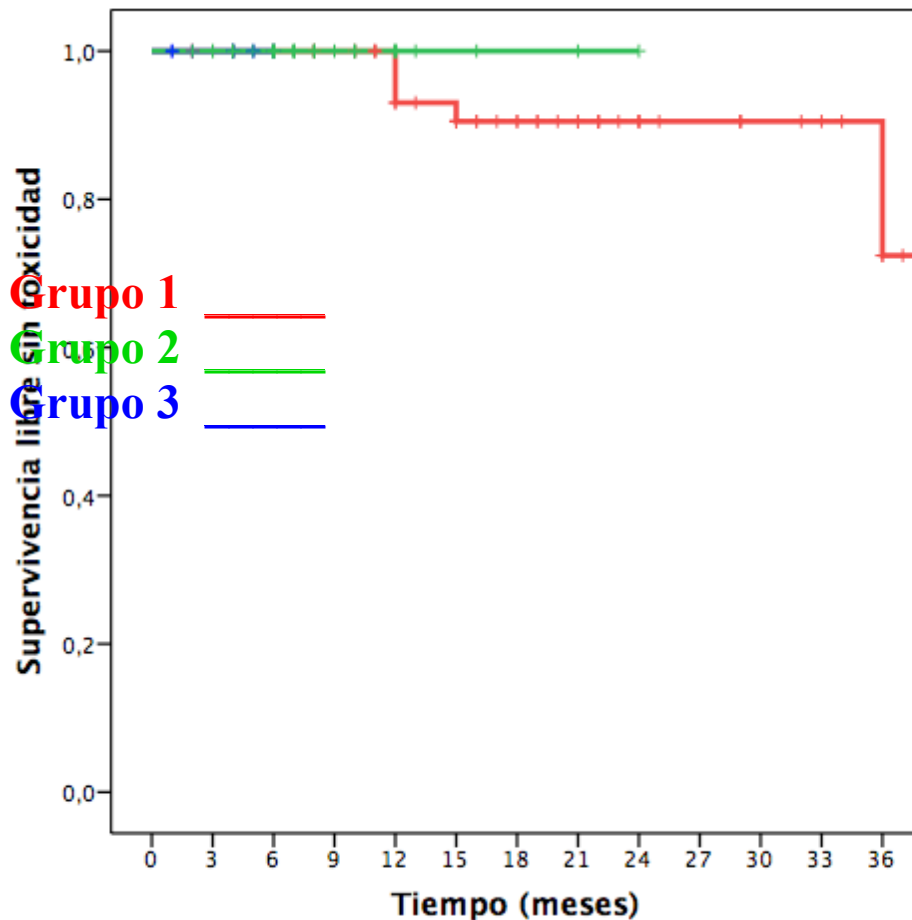


Figura 45. Hemorragia rectal: datos de toxicidad máxima en el primer momento que aparecen, en los tres grupos de tratamiento.

La figura 45, muestra los datos de hemorragia rectal, al evaluar en la cohorte los datos de toxicidad máxima, en el primer momento que aparecen, y se obtuvo una supervivencia libre de hemorragia rectal a los 3 y 6 meses en los 3 grupos del 100%.

A los 12 meses, la supervivencia libre de toxicidad hemorragia rectal, en el grupo 1 es del 93,00 % y en el grupo 2 permanece en el 100%.

A los 18 meses en el grupo 1 la supervivencia libre de toxicidad hemorragia rectal es del 90,5 % y en el grupo 2 del 100%.

En el grupo 1, a los 24 meses, la supervivencia libre de toxicidad hemorragia es del 90,5 % y a los 36 meses del 72,4%.

En el grupo 2, a los 21 meses, la supervivencia libre de toxicidad hemorragia se mantiene en el 100%.

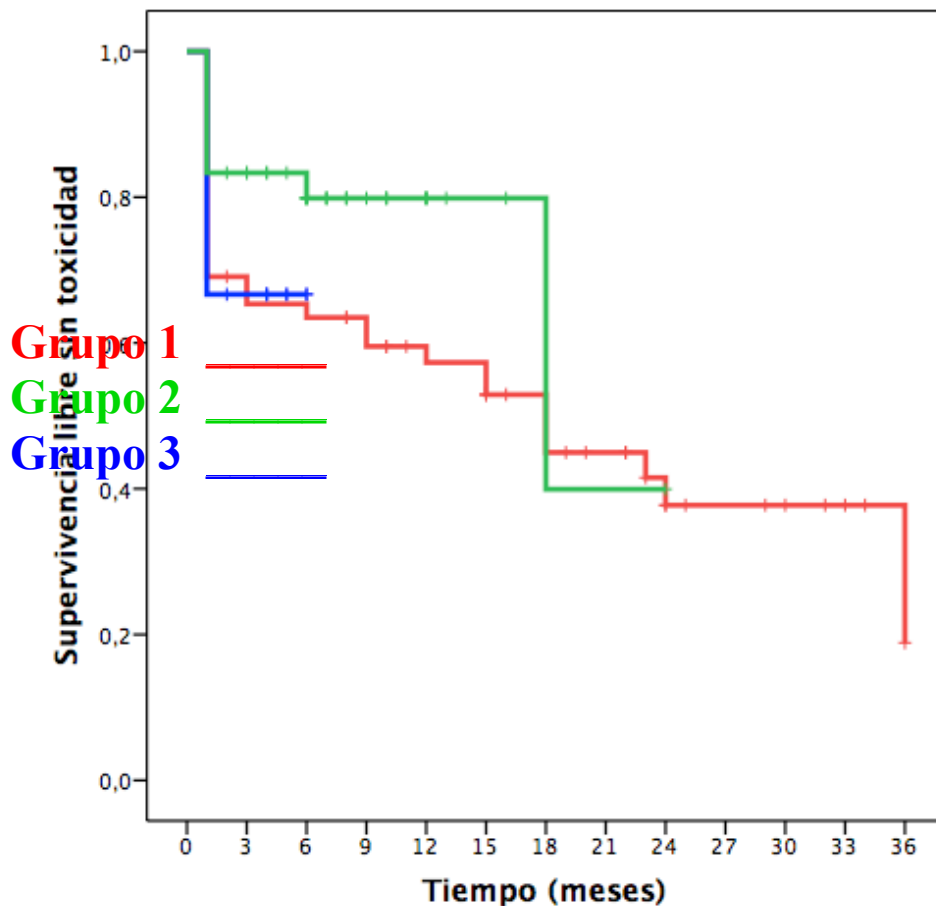


Figura 46. Toxicidad genitourinaria (GU): datos de toxicidad máxima en el primer momento que aparecen, en los tres grupos de tratamiento.

La figura 46, muestra los datos de toxicidad GU global, al evaluar en la cohorte los datos de toxicidad máxima, en el primer momento que aparecen, y se obtuvo una supervivencia libre de toxicidad GU a los 3 meses del 65,4 % en el grupo 1, en el grupo 2 del 83,3 % y en el grupo 3 del 66,7%.

A los 6 meses es del 63,5 % en el grupo 1, 79,9 % en el grupo 2 y en el grupo 3 permanece similar durante el seguimiento (66,7%).

A los 12 meses, la supervivencia libre de toxicidad GU, en el grupo 1 es del 57,30 % y en el grupo 2 permanece en el 79,9%.

A los 18 meses en el grupo 1 la supervivencia libre de toxicidad GU, es del 45,00 % y en el grupo 2 es del 39,9 % y permanece similar durante el seguimiento a los 24 meses.

En el grupo 1, a los 24 meses, la supervivencia libre de toxicidad GU es del 37,7 % y a los 36 meses del 18,9 %.

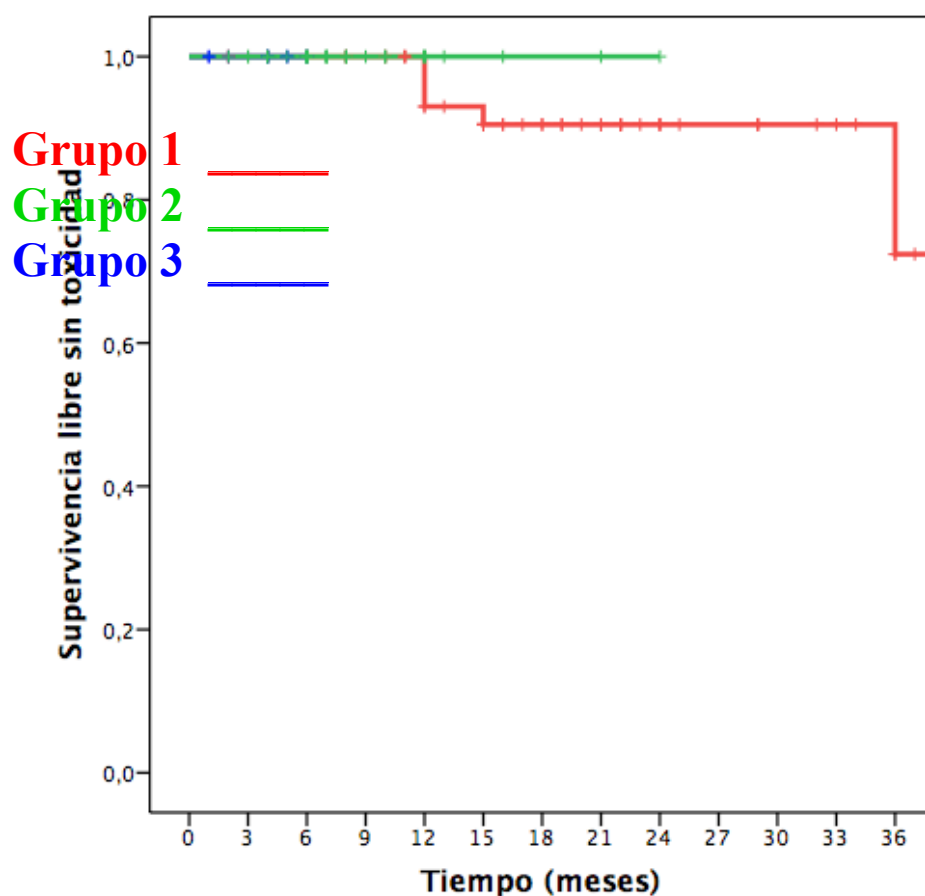


Figura 47. Toxicidad gastrointestinal (GI): datos de toxicidad máxima en el primer momento que aparecen, en los tres grupos de tratamiento.

La figura 47, muestra los datos de toxicidad GI global, al evaluar en la cohorte los datos de toxicidad máxima, en el primer momento que aparecen, y se obtuvo una supervivencia libre de toxicidad GI a los 3 y a los 6 meses del 100 % en los 3 grupos.

A los 12 meses, la supervivencia libre de toxicidad GI, en el grupo 1 es del 93,00 % y en el grupo 2 y 3 permanece en el 100 % durante el seguimiento.

A los 18 meses en el grupo 1 la supervivencia libre de toxicidad GI, es del 90,50 % y a los 36 meses es del 72,4 %, permaneciendo en esta cifra a lo largo del seguimiento de este grupo.

Los resultados obtenidos en la cohorte del estudio en cuanto a disfunción eréctil, se exponen a continuación. Como podemos observar de nuevo en la tabla 34, se aprecian

diferencias significativas entre los grupos, para disfunción eréctil ($p < 0.041$), fundamentalmente a favor del grupo 2 (tratamiento con braquiterapia de alta tasa de dosis en monoterapia) que tiene un porcentaje menor de disfunción eréctil.

Como se puede apreciar, tanto en la tabla 39, como en las figuras 48 y 49, de los 103 pacientes de la cohorte, tenemos información sobre disfunción eréctil al diagnóstico de 100, y de 3 pacientes no se dispone de la información en el momento del diagnóstico del cáncer de próstata.

Tabla 39. Datos de disfunción eréctil al diagnóstico de todos los pacientes de la cohorte, divididos por grupos de tratamiento.

Disfunción eréctil al diagnóstico		Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3		Total	p
		Nº Casos	%	Nº Casos	%	Nº Casos	%		
Disfunción Eréctil	No	22	42,3	25	69,4	7	58,3	54	0,041
	Si	30	57,7	11	30,6	5	41,7	46	
Total		52		36		12		100	

En toda la cohorte, 54 pacientes (52,4%), no presentaban disfunción eréctil al diagnóstico y 46 pacientes, refieren disfunción eréctil en la primera consulta de valoración, tras el diagnóstico del cáncer de próstata.

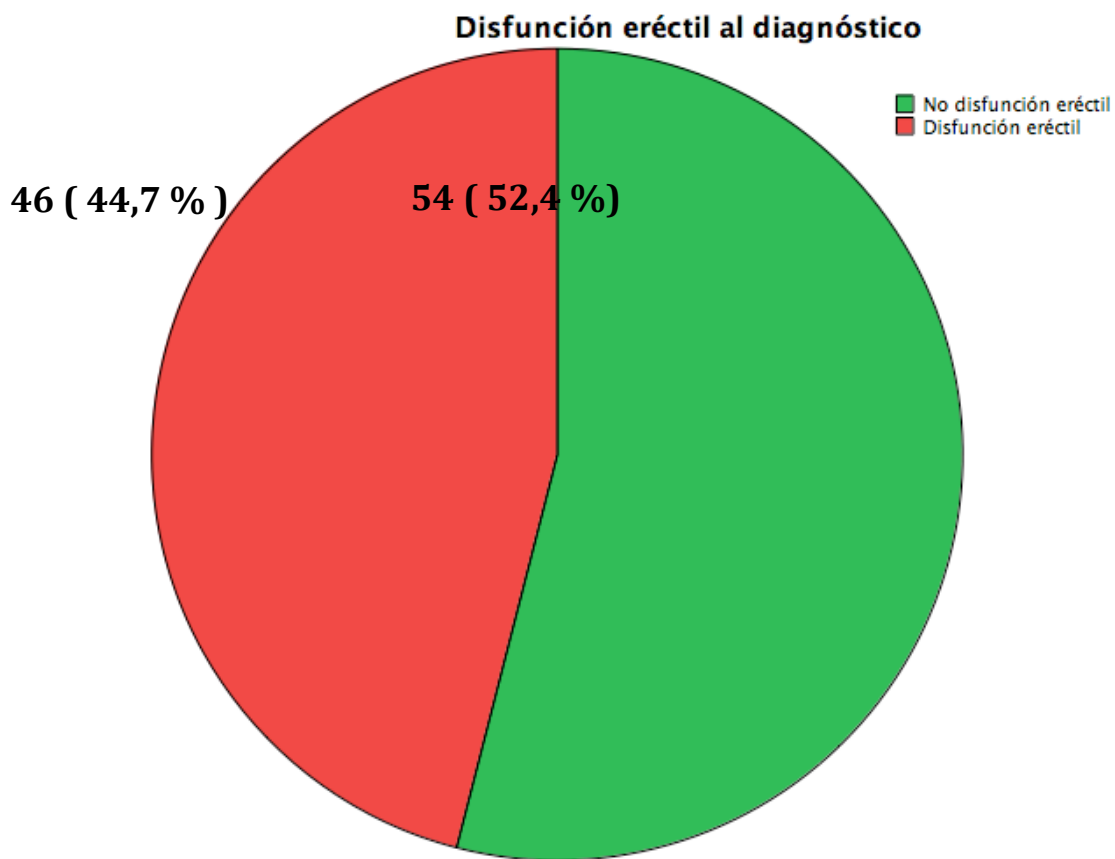


Figura 48. Número de casos con y sin disfunción eréctil al diagnóstico, de toda la cohorte del estudio.

En la tabla 40, se muestran los datos de la disfunción eréctil a los 3 meses de finalizar el tratamiento radioterápico, de la cohorte del estudio por grupos de tratamiento y la presencia de disfunción eréctil al inicio del tratamiento.

A los 3 meses, el número de pacientes con información sobre disfunción eréctil son 87, de los cuales, 38 presentan disfunción eréctil y 49 no presentan disfunción eréctil.

De los 49 pacientes que no presentaban disfunción eréctil, en 18 (36,7 %) apareció la disfunción eréctil a los 3 meses y 31 (63,3 %) no la presentaron. ($p=0,06$), siendo el grupo 2 (tratamiento con braquiterapia exclusiva) el que menos porcentaje de disfunción eréctil presenta, 4 pacientes de 25 (16,0 %).

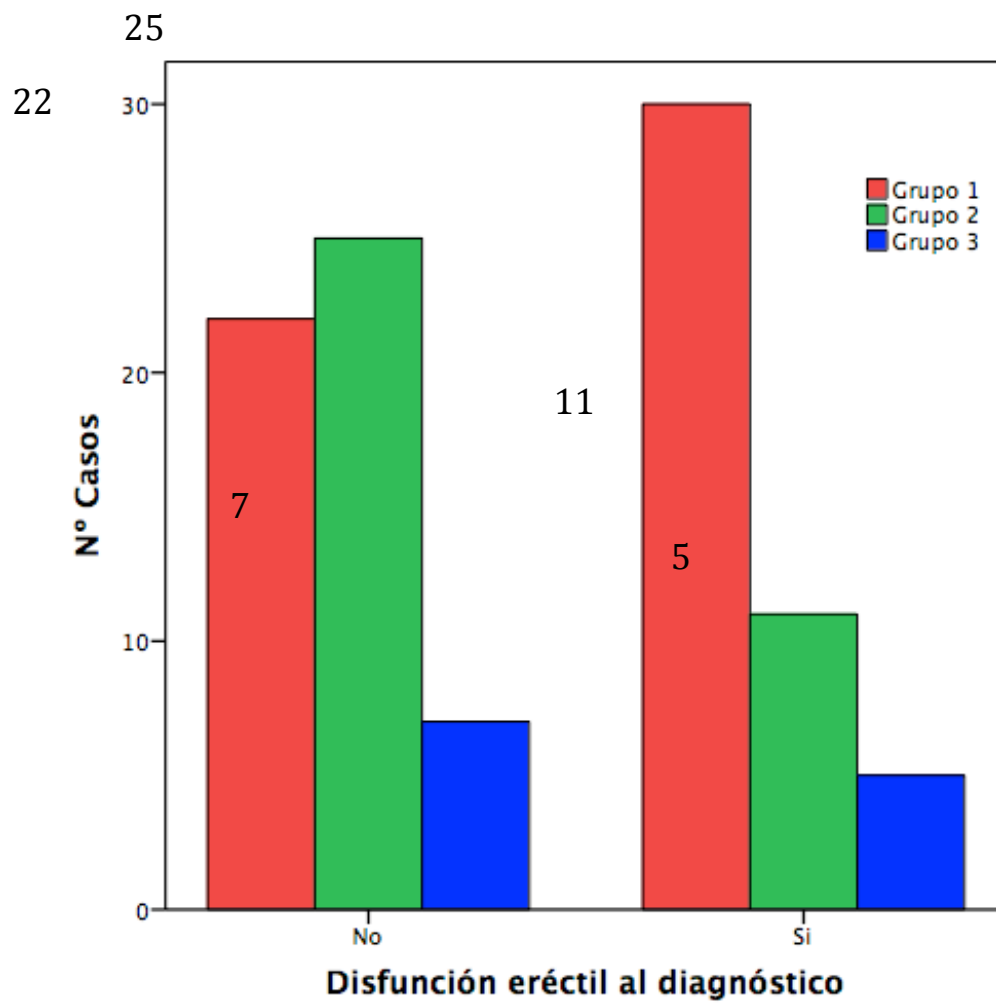


Figura 49. Número de casos con y sin disfunción eréctil al diagnóstico, por grupos de tratamiento.

Tabla 40. Datos de disfunción eréctil a los 3 meses de todos los pacientes de la cohorte, divididos por grupos de tratamiento.

Disfunción eréctil a los 3 meses			Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Total	P
No	No	Recuento	8	21	2	31	0,06
		% grupo	47,1%	84%	28,6%	63,3%	
	Si	Recuento	9	4	5	18	
		% grupo	52,9%	16%	71,4%	36,7%	
	Total	Recuento	17	25	25	49	
		% grupo	100%	100%	100%	100%	
Si	No	Recuento	1	0	0	1	
		% grupo	4,3%	0%	0%	2,6%	
	Si	Recuento	22	11	4	37	
		% grupo	95,7%	100%	100%	97,4%	
	Total	Recuento	23	11	11	38	
		% grupo	100%	100%	100%	100%	
Total	No	Recuento	9	21	2	32	0,02
		% grupo	22,5%	58,3%	18,2%	36,8%	
	Si	Recuento	31	15	9	55	
		% grupo	77,5%	41,7%	81,8%	63,2%	
	Total	Recuento	40	11	36	87	
		% grupo	100%	100%	100%	100%	

Tabla 41. Datos de disfunción eréctil a los 6 meses de todos los pacientes de la cohorte, divididos por grupos de tratamiento.

Disfunción eréctil a los 6 meses			Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Total	p
No	No	Recuento	7	14	1	22	0,139
		% grupo	41,2%	73,7%	50%	57,9%	
	Si	Recuento	10	5	1	16	
		% grupo	58,8%	26,3%	50%	42,1%	
	Total	Recuento	17	19	2	38	
		% grupo	100%	100%	100%	100%	
Si	No	Recuento	0	1	0	1	
		% grupo	0%	12,5%	0%	3,2%	
	Si	Recuento	21	7	2	30	
		% grupo	100%	87,5%	100%	96,8%	
	Total	Recuento	21	8	2	31	
		% grupo	100%	100%	100%	100%	
Total	No	Recuento	7	15	1	23	0,007
		% grupo	18,4%	55,6%	25%	33,3%	
	Si	Recuento	31	12	3	46	
		% grupo	81,6%	44,4%	75%	66,7%	
	Total	Recuento	38	27	4	69	
		% grupo	100%	100%	100%	100%	

De los 38 pacientes que no presentaban disfunción eréctil a los 6 meses, (tabla 41), en 16 (42,1 %) apareció la disfunción eréctil a los 6 meses y 22 (57,9 %) no la presentaron. (p=0,139), siendo el grupo 2 (tratamiento con braquiterapia exclusiva) el que menos porcentaje de disfunción eréctil presenta, 5 pacientes de 14 (26,3 %).

De los 28 pacientes que no presentaban disfunción eréctil a los 9 meses, (tabla 42) que pertenecen a los grupos 1 y 2, en 12 (42,9 %) apareció la disfunción eréctil a los 9 meses y 16 (57,1%) no la presentaron. (p=0,076), siendo el grupo 2 de nuevo (tratamiento con braquiterapia exclusiva) el que menos porcentaje de disfunción eréctil presenta, 2 pacientes de 10 (20,0 %).

Tabla 42. Datos de disfunción eréctil a los 9 meses de todos los pacientes de la cohorte, divididos por grupos de tratamiento.

Disfunción eréctil a los 9 meses			Grupo 1	Grupo 2	Total	P
No	No	Recuento	8	8	16	0,076
		% grupo	44,4%	80%	57,1%	
	Si	Recuento	10	2	12	
		% grupo	55,6%	20,0%	42,9%	
	Total	Recuento	18	10	28	
		% grupo	100%	100%	100%	
Si	No	Recuento	0	1	1	
		% grupo	0%	20,0%	5%	
	Si	Recuento	15	4	19	
		% grupo	100%	80%	95%	
	Total	Recuento	15	5	20	
		% grupo	100%	100%	100%	
Total	No	Recuento	8	9	17	
		% grupo	24,2%	60%	35,4%	
	Si	Recuento	25	6	31	
		% grupo	75,8%	40%	64,6%	
	Total	Recuento	33	15	48	0,020
		% grupo	100%	100%	100%	

De los 22 pacientes que no presentaban disfunción eréctil a los 12 meses, que pertenecen a los grupos 1 y 2, en 10 (45,5 %) apareció la disfunción eréctil a los 12 meses y 12 (54,5%) no la presentaron. ($p=0,05$). Los 10 pacientes que la presentaron, pertenecen al grupo 1, siendo el grupo 2 de nuevo (tratamiento con braquiterapia exclusiva) el que menos porcentaje de disfunción eréctil presenta, 0 pacientes de 7. (tabla 43).

Tabla 43. Datos de disfunción eréctil a los 12 meses de todos los pacientes de la cohorte, divididos por grupos de tratamiento.

Disfunción eréctil a los 12 meses			Grupo 1	Grupo 2	Total	P
No	No	Recuento	5	7 _b	12	0,05
		% grupo	33,3%	100%	54,5%	
	Si	Recuento	10	0	10	
		% grupo	66,7%	0%	45,5%	
	Total	Recuento	15	7	22	
		% grupo	100%	100%	100%	
Si	No	Recuento	1	0	1	
		% grupo	5%	0%	4,3%	
	Si	Recuento	19	3	22	
		% grupo	95%	100%	95,7%	
	Total	Recuento	20	3	23	
		% grupo	100%	100%	100%	
Total	No	Recuento	6	7	13	0,03
		% grupo	17,1%	70%	28,9%	
	Si	Recuento	29	3	32	
		% grupo	82,9%	30%	71,1%	
	Total	Recuento	35	10	45	
		% grupo	100%	100%	100%	

A los 15 meses, (tabla 44) solamente tenemos 14 pacientes que no presentaban disfunción eréctil, que pertenecen a los grupos 1 y 2, y en 8 (57,1 %) apareció la disfunción eréctil a los 15 meses y 6 (42,9%) no la presentaron. ($p=0,385$). De los 8 pacientes que la presentaron, 7 (63,6%) y 1 pertenece al grupo 2 (33,3%), siendo el grupo 2 de nuevo (tratamiento con braquiterapia exclusiva) el que menos porcentaje de disfunción eréctil presenta.

Tabla 44. Datos de disfunción eréctil a los 15 meses de todos los pacientes de la cohorte, divididos por grupos de tratamiento.

Disfunción eréctil a los 15 meses			Grupo 1	Grupo 2	Total	P
No	No	Recuento	4	2	6	0,385
		% grupo	36,4%	66,7%	42,9%	
	Si	Recuento	7	1	8	
		% grupo	63,6%	33,3%	57,1%	
	Total	Recuento	11	3	14	
		% grupo	100%	100%	100%	
Si	Si	Recuento	13		13	
		% grupo	100%		100%	
	Total	Recuento	13		13	
		% grupo	100%		100%	
Total	No	Recuento	4	2	6	0,115
		% grupo	16,7%	66,7%	22,2%	
	Si	Recuento	20	1	21	
		% grupo	83,3%	33,3%	77,8%	
	Total	Recuento	24	3	27	
		% grupo	100%	100%	100%	

En las tablas 45 y 46, se muestran los datos de disfunción eréctil a los 18 y 24 meses de seguimiento respectivamente. Como se puede apreciar, el número de pacientes en seguimiento, a los 18 y 24 meses, que no presentan disfunción eréctil es de 11 y 9, por lo que los datos que se pueden obtener de esta variable son poco valorables.

Tabla 45. Datos de disfunción eréctil a los 18 meses de todos los pacientes de la cohorte, divididos por grupos de tratamiento.

Disfunción eréctil a los 18 meses			Grupo 1	Grupo 2	Total	p
No	No	Recuento	2	1	3	0,491
		% grupo	22,2%	50%	27,3%	
	Si	Recuento	7	1	8	
		% grupo	77,8%	50%	72,7%	
	Total	Recuento	9	2	11	
		% grupo	100%	100%	100%	
Si	No	Recuento	1		1	
		% grupo	6,7%		6,7%	
	Si	Recuento	14		14	
		% grupo	93,3%		93,3%	
	Total	Recuento	15		15	
		% grupo	100%		100%	
Total	No	Recuento	3	1	4	0,289
		% grupo	12,5%	50%	15,4%	
	Si	Recuento	21	1	22	
		% grupo	87,5%	50%	84,6%	
	Total	Recuento	24	24	26	
		% grupo	100%	100%	100%	

Tabla 46. Datos de disfunción eréctil a los 24 meses de todos los pacientes de la cohorte, divididos por grupos de tratamiento.

Disfunción eréctil a los 24 meses			Grupo 1	Grupo 2	Total	p
No	No	Recuento	2	1	3	0,333
		% grupo	25%	100%	33,3%	
	Si	Recuento	6	0	6	
		% grupo	75%	0,0%	66,7%	
	Total	Recuento	8		9	
		% grupo	100%		100%	
Si	No	Recuento	1		1	
		% grupo	9,1%		9,1%	
	Si	Recuento	10		10	
		% grupo	90,9%		90,9%	
	Total	Recuento	11		11	
		% grupo	100%		100%	
Total	No	Recuento	3	1	4	0,200
		% grupo	15,8%	100%	20%	
	Si	Recuento	16	0	16	
		% grupo	84,2%	0%	80%	
	Total	Recuento	19	1	20	
		% grupo	100%	100%	100%	

5.4. Factores pronósticos de toxicidad genitourinaria.

Con el fin de evaluar los factores pronósticos relacionados con la tasa de toxicidad GU, se ajustó un modelo de regresión de Cox.

Las variables biológicamente relevantes incluidas en el modelo fueron: edad al diagnóstico, HTA, DM, antecedentes de cardiopatía, ICC o FA, IPSS pretratamiento, volumen prostático pretratamiento, tratamiento con hormonoterapia, categorías de riesgo según la NCCN, D90 del CTV próstata, V100 del CTV próstata, V150 del CTV próstata, V200 del CTV próstata, índice de homogeneidad, Dosis máxima en uretra, Dosis media en uretra, V100 en uretra. Se incluyeron los parámetros dosimétricos descritos tanto para el primer implante como para el segundo.

Las variables pronósticas independientes de la toxicidad en la cohorte fueron, ser diabético y el V100 en el primer implante. Los pacientes diabéticos tuvieron una tasa de toxicidad genitourinaria dos veces mayor que los pacientes no diabéticos (HR 2,17 IC 95% 1,15-4,10; p=0.016). Cuando se incrementó 1 cc la V100 en el primer implante, hubo

un incremento relativo de la tasa de toxicidad GU del 21% (HR 1,21 IC 95% 1,01-1,46; p=0.022).

VI. DISCUSIÓN

VI: DISCUSIÓN.

Los tres esquemas de tratamiento utilizados, han demostrado ser bien tolerados, con niveles de toxicidad aguda y a largo plazo satisfactorios, y por debajo de los descritos en la literatura, probablemente por la utilización de una técnica de braquiterapia en tiempo real que nos permite optimizar mejor la dosimetría antes de tratar, y realizar el tratamiento sin movilizar al paciente. De esta tecnología, no disponían los grupos que han publicado en los últimos años sus resultados, y probablemente este sea el motivo por el que describen mayor toxicidad en sus trabajos.

Los niveles séricos de PSA después del tratamiento, sugieren una alta tasa de control de la enfermedad, y este puede ser un indicador temprano de la efectividad del tratamiento.

Como se ha comentado previamente, la braquiterapia es una modalidad de tratamiento ampliamente utilizado en el cáncer de próstata. Los resultados iniciales de la braquiterapia de baja tasa de dosis, que se realizaron utilizando una vía transabdominal, fueron insatisfactorios, debido a una técnica subóptima y a la utilización de distribuciones de dosis inadecuadas, que dieron como resultado una alta morbilidad y pobres tasas de control local (209). Las técnicas contemporáneas, de implantes vía transperineal guiados por imagen, ha mejorado considerablemente la calidad de los mismos. Por lo general, la mayor parte de las publicaciones con seguimiento amplio hacen referencia a la braquiterapia de próstata de baja tasa de dosis.

El tratamiento del cáncer de próstata, con procedimientos que incluyan la braquiterapia de alta tasa de dosis, es bien tolerado a corto y medio plazo. El tratamiento se realiza de forma ambulatoria, y en los casos en los que se utiliza como tratamiento exclusivo, en nuestro caso, se realiza en 2 sesiones de 13,5 Gy, con un intervalo entre ellas de 2 semanas. En el caso de los pacientes que necesitan tratamiento con radioterapia externa sobre vesículas seminales, este se realiza en 3 semanas, administrándose 15 sesiones de 2,5 Gy por sesión, 5 sesiones a la semana, y en los pacientes que necesitan tratamiento de las cadenas ganglionares pélvicas con radioterapia externa, se administran 23 sesiones, de 2 Gy, 5 sesiones semanales. Esto nos permite utilizar de forma más eficiente los recursos de radioterapia de los que disponemos, y optimizar mejor los equipos de tratamiento que cuando se utilizan tratamientos y fraccionamientos convencionales. Potenciar o utilizar lo máximo posible los tratamientos del cáncer de

próstata con braquiterapia, nos permite hacer un menor uso de la radioterapia externa, con lo cual se dispone de un mayor tiempo de uso de los aceleradores lineales, que se puede emplear en otras patologías.

Al igual que la radioterapia externa hipofraccionada, la braquiterapia de alta tasa de dosis en el cáncer de próstata, se aprovecha del valor bajo del cociente α/β , para administrar un tratamiento radiobiológicamente eficiente, en un corto periodo de tiempo.

El tratamiento es bien tolerado. Hay una notable falta de toxicidad gastrointestinal, ya sea de forma aguda, en los 3 primeros meses, como a más largo plazo.

Como se ha descrito en los resultados, los síntomas genitourinarios son más comunes, aunque en nuestra serie, al igual que en otras series publicadas (264), son menores de lo que comúnmente se comunica en los estudios después de la braquiterapia con implantes permanentes de semillas, y con una resolución más rápida de los síntomas. Como ejemplo, nombrar el estudio publicado por Keyes y col., que informaron, que tras braquiterapia con implantes permanentes de semillas, la media del IPSS, aumentó del 6 al inicio, a 19 a las 6 semanas, necesitando más de 12 meses para volver a los valores pretratamiento (265).

En nuestra cohorte, solamente 3 pacientes, 2 del grupo 1 y 1 paciente del grupo 2, necesitaron el uso de sonda vesical unos días después del implante, por obstrucción urinaria aguda (fueron dados de alta sin sonda vesical, y necesitaron la colocación de la misma en la primera semana después del tratamiento por obstrucción urinaria aguda), que se resolvió con tratamiento médico y retirada de la sonda vesical. Los tres pacientes presentaban al diagnóstico un IPSS por encima de 20, la cual, al igual que para la braquiterapia de baja tasa de dosis, supone una mala selección de los pacientes, ya que el riesgo de obstrucción urinaria aguda es muy elevado. Una vez más, este resultado se compara favorablemente con las tasas de retención urinaria del 5% al 15% que se describen frecuentemente después de implantes permanentes de semillas (266).

Aunque, como ya se ha mencionado, las principales cuestiones o dificultades en la evaluación de los resultados de la braquiterapia de alta tasa de dosis en próstata, son la heterogeneidad de las dosis prescritas, tanto en términos de dosis total como en dosis por sesión (267), y de la limitada información disponible con respecto a las dosis de la que disponemos en los estudios publicados, lo cual supone un factor limitante en la comparación de resultados clínicos, especialmente en relación con los efectos secundarios

del tratamiento, en nuestra cohorte, en todos los grupos de tratamiento, encontramos valores tanto de la toxicidad GU, como GI, menores de los descritos en la literatura, tanto para tratamiento con braquiterapia de alta tasa de dosis combinada con radioterapia externa (tabla 38), como para braquiterapia de alta tasa en monoterapia (268), (269), (270). Este hecho, probablemente sea debido, a que en nuestro caso, el tratamiento de todos los pacientes tratados con braquiterapia de alta tasa de dosis, se ha realizado con un equipo que realiza planificación inversa, con optimización de la dosimetría en tiempo real y la aplicación del tratamiento en la misma sala donde se realiza el implante y en la misma posición, sin movilizar al paciente. A todos los pacientes se les ha realizado un implante para cada sesión de tratamiento, con lo que se evitan las posibles inexactitudes que puedan ocurrir (cuando se administran dos sesiones con el mismo implante en un día), provocadas por la inflamación y el sangrado secundario al mismo, que impiden comprobar con la máxima exactitud la correcta colocación de todas las agujas del implante. Autores como Morton y De Bari (271,272), ya hacen referencia a este hecho en sus publicaciones, donde series de pacientes, tratados con otra tecnología, con planificación mediante TAC, siendo necesario movilizar al paciente después de realizar el implante para realizar el TAC de planificación, presentan un perfil de toxicidad GU y GI superior al de nuestra cohorte y refieren, que con la llegada de la tecnología de la que actualmente disponemos, se conseguiría disminuir la toxicidad de los tratamientos.

Un ejemplo de ello, son los datos dosimétricos publicados por Morton, (273), en un estudio fase I-II, donde evalúa los cambios en la calidad de vida, en una cohorte de pacientes diagnosticados de un adenocarcinoma de próstata de riesgo intermedio, que reciben tratamiento mediante una sesión de braquiterapia de alta tasa de dosis de 15 Gy en sesión única y 15 sesiones de 2,5 Gy, 5 sesiones semanales. En este estudio, una D10 en uretra mayor de 17,93 Gy y una dosis máxima en uretra de 19,44 Gy, se asocian con una disminución de la calidad de vida desde el punto de vista de sintomatología urinaria. En nuestra cohorte, como se puede apreciar en las tablas 31 y 32, no se alcanzan estas dosis en uretra, y probablemente este sea el motivo por el que los niveles de toxicidad en nuestro caso son inferiores.

Todos los tratamientos para el cáncer de próstata localizado pueden tener un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes. Los diferentes modalidades de tratamiento para cáncer de próstata, tienden a tener un perfil de toxicidad determinado y en cada uno de ellos, una sintomatología concreta, provoca el mayor impacto negativo en la calidad de vida: la incontinencia y disfunción eréctil después de la prostatectomía, los

síntomas intestinales tras radioterapia externa, y los síntomas urinarios irritativos u obstructivos después de los implantes permanentes de semillas (274). Estos datos se muestran en la tabla 47, donde varios investigadores, han publicado datos sobre calidad de vida relacionada con la salud (HRQOL), utilizando el instrumento EPIC (Prostate Cancer Index Composite), en pacientes 1 año o más después del tratamiento con prostatectomía, radioterapia externa y radioterapia externa combinada con braquiterapia (233-237). Es difícil comparar los resultados entre estudios debido a las diferencias en las características basales y poblaciones.

Una limitación de nuestro estudio es que no se realizó una medición de la calidad de vida de los pacientes, utilizando este tipo de herramientas. Aunque la toxicidad se evaluó desde el inicio y a lo largo del seguimiento, no tenemos medidas de la calidad de vida de los pacientes, y es bastante probable que se produjo deterioro significativo de la misma, fundamentalmente en la fase aguda.

Tabla 47. Puntuación en el cuestionario de calidad de vida (EPIC), 12 meses postratamiento.

Estudio	Modalidad de tratamiento	Urinaria		Gastrointestinal	
		Función	Síntomas	Función	Síntomas GI
		GU	GU	GI	GI
Ferrer (275)	RRP		89		97
	EBRT		95		95
	PSI		93		97
Link (276)	LRP		85		96
Kupelian (277)	EBRT (CRT)		86		82
	EBRT (SCIM)		85		77
Ash (278)	PSI		87		85
Schroeck (279)	RRP	83	82	96	96
	RALP	88	82	96	96
Merrick (280)	PSI	90	82		
Pinkawa (281)	HDR +EBRT	80	74	85	87
Morton (264)	HDR +EBRT	81	78	88	86

Abreviaturas: RRP = prostatectomía radical retropúbica; CRT = radioterapia conformada; SCIM = curso corto con intensidad modulada; PSI = implantes permanentes de semillas; RALP = prostatectomía asistida por robot; LAR = prostatectomía laparoscópica.

El estudio está limitado por la corta mediana de seguimiento. Como muestra la figura 31, la evolución en los niveles séricos de PSA después del tratamiento, sugieren una alta tasa de control de la enfermedad. Esto refuerza nuestra hipótesis, de que los esquemas de tratamiento tienen una eficacia al menos similar, a otros esquemas de tratamiento más estándar, tanto para el tratamiento combinado con radioterapia externa, como para el tratamiento con braquiterapia en monoterapia. Por supuesto, es necesario un seguimiento mayor, para confirmar este hecho.

La mediana de seguimiento también es corta, por lo que hace que sea difícil sacar conclusiones firmes en cuanto a la toxicidad en el largo plazo. Al menos en teoría, no deberían tener más efectos adversos tardíos que los tratamientos convencionales, pero con un mayor efecto en los tejidos con una relación α/β baja (como ocurre posiblemente en próstata), y menos efecto sobre la reacción aguda de los tejidos normales, por tener una relación α/β superior. Esto se ve apoyado por la baja incidencia de toxicidad aguda y la rápida solución de la misma.

La braquiterapia de alta tasa de dosis, parece ser un método eficaz de tratamiento con escalada de dosis y máxima conformación, para los hombres con cáncer de próstata. Probablemente, la necesidad de fraccionar la dosis inicialmente, haya sido una de las razones que ha motivado la lenta introducción de esta técnica de tratamiento en muchos centros, ya que la hacía poco atractiva para los profesionales y para los pacientes. Actualmente, con los nuevos esquemas de tratamiento, y la realización del procedimiento de forma ambulatoria, permite un rápido retorno a las actividades normales. También evita la necesidad de ingreso hospitalario, con un importante ahorro de costes para el sistema sanitario. Además, como se ha comentado previamente, al disminuir el número de sesiones que se administran a los pacientes con radioterapia externa, se dispone de mayor tiempo en los aceleradores lineales, que se puede utilizar en otras patologías, optimizando de esta forma los recursos disponibles.

En un futuro muy cercano, los pacientes que actualmente se tratan con braquiterapia de alta tasa exclusiva, mediante dos sesiones, probablemente se tratarán con una única sesión, haciendo el tratamiento más atractivo para el paciente, que solamente tendrá que realizarse un implante y para el sistema sanitario, por el ahorro que supone para el mismo en tiempo del personal y en material.

VII. CONCLUSIONES

VII: CONCLUSIONES.

1.- La braquiterapia de alta tasa de dosis, en el tratamiento del cáncer de próstata localizado, tanto en monoterapia, como utilizada conjuntamente con la radioterapia externa como sobreimpresión, mostró ser un método de tratamiento seguro.

2.- Los tres esquemas de tratamiento utilizados, mostraron ser bien tolerados, con niveles de toxicidad aguda y a largo plazo aceptables, y con frecuencias inferiores a los descritos en la literatura.

3.- La utilización de una técnica de tratamiento con planificación inversa y en tiempo real, sin movilizar al paciente durante la planificación y su aplicación, permitió obtener una optimización de la dosimetría, con niveles de dosis en órganos de riesgo, inferiores a los descritos en las publicaciones más recientes. Este objetivo consiguió menor toxicidad genitourinaria y/o rectal aguda y a largo plazo.

4.- Las variables pronósticas independientes de la tasa de toxicidad genitourinaria aguda y a largo plazo, en la cohorte de pacientes con cáncer de próstata localizado, fueron ser diabético y el V100 en el primer implante. Los pacientes diabéticos tuvieron una tasa de toxicidad genitourinaria dos veces mayor que los pacientes no diabéticos. Cuando se incrementó 1 cc la V100 en el primer implante, hubo un incremento relativo de la tasa de toxicidad GU del 21%.

5.- Los niveles séricos de PSA después del tratamiento sugieren una alta tasa de control de la enfermedad, y este podría ser un indicador temprano de la efectividad del tratamiento.

VIII. ANEXOS

BRAQUITERAPIA DE PROSTATA

PREPARACION: Realizara la siguiente preparación intestinal

TRES DIAS ANTES de la aplicación solo puede tomar dieta pobre en residuos:

- Pasta, arroz blanco cocido con zanahorias y patatas, patatas horneadas, hervidas o en puré.
- Pescados, aves y carnes blandas, a la plancha, cocidas, asadas u horneadas sin piel.
- Huevos cocidos.
- Pan blanco y tostado (preferentemente), galletas tipo María.
- Caldos, zumos, infusiones, té o café.

EL DIA ANTERIOR de la aplicación realizara:

- Desayuno normal sin residuos.
- Comida ligera sin residuos.
- A partir de la comida solo podrá tomar dieta líquida.
- A las 16.00 comenzara con la preparación de **MOVIPREP** vertiendo en una jarra con 1 litro de agua el primer par de sobres A y B, removiéndolo hasta su disolución, el líquido puede aparecer algo turbio. Beba esta solución tomando un vaso cada 10 o 15 minutos hasta vaciar la jarra.
- Hasta las 20.00 beba al menos medio de litro de líquidos claros, preferiblemente zumos, caldos o infusiones.
- A las 20.00 repetirá la preparación de **MOVIPREP** con los dos sobres restantes.

-6 horas antes de la cita no tome alimentos ni líquidos, salvo medicación.

-Si se inyecta insulina o toma antidiabéticas orales suspéndalos esa mañana y avise a la enfermera al llegar a Radioterapia.

PRECAUCIONES:

- 1.-El día antes, retire el vello de la zona a tratar (periné).
- 2.-Acudira a Radioterapia a la hora que le hayan indicado.
- 3.- Es recomendable que venga acompañado.
- 4.- No será necesario ingreso hospitalario salvo complicaciones.

SI TIENE ALGUNA DUDA PREGUNTE A LA ENFERMERA EN EL TELEFONO: 913303602

RECUERDE: SI POR ALGUN MOTIVO URGENTE NO PUEDE ACUDIR A ALGUNA DE LAS CITAS, COMUNIQUELO A SECRETARIA LO ANTES POSIBLE, EN EL TELEFONO: 913303668

ANEXO II

IPSS (Puntuación internacional de los síntomas prostáticos)

W Ninguna	Menos de 1 vez de cada 5	Menos de la mitad de veces	Aproximada-mente la mitad de veces	Más de la mitad de veces	Casi siempre	
1.- Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido la sensación de no vaciar completamente la vejiga al terminar de orinar?	O. <input type="checkbox"/>	I. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>
2.- Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido que volver a orinar en las dos horas siguientes después de haber orinado?	O. <input type="checkbox"/>	I. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>
3.- Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha notado que, al orinar, paraba y comenzaba de nuevo varias veces?	O. <input type="checkbox"/>	I. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>
4.- Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido dificultad para aguantarse las ganas de orinar?	O. <input type="checkbox"/>	I. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>
5.- Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha observado que el chorro de orina es poco fuerte?	O. <input type="checkbox"/>	I. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>
6.- Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido que <i>apretar</i> o hacer fuerza para comenzar a orinar?	O. <input type="checkbox"/>	I. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4.D	5.D
Ninguna	1 vez	2 veces	3 veces	4 veces	5 o más veces	
7.- Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces suele tener que levantarse para orinar desde que se va a la cama por la noche hasta que se levanta por la mañana?	O. <input type="checkbox"/>	I. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>

PUNTUACIÓN IPSS TOTAL: Encantado	Muy satisfecho	Más bien satisfecho	Tan satisfecho como insatisfecho	Más bien insatisfecho	Muy insatisfecho	Fatal	
8.- ¿Cómo se sentiría si tuviera que pasar el resto de la vida con los síntomas prostáticos tal y como los siente ahora?	0. <input type="checkbox"/>	1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>	6. <input type="checkbox"/>

ANEXO III

QUESTIONARIO DE SALUD SEXUAL PARA VARONES - SHIM -

Nombre del paciente _____

Fecha de evaluación _____

Instrucciones para el paciente

La salud sexual es una parte importante del bienestar emocional y físico de un individuo. La disfunción eréctil es una condición médica muy común que afecta a la salud sexual. Afortunadamente, existen varias opciones terapéuticas para esta patología.

Este cuestionario se confeccionó para ayudarle a usted y a su médico a identificar la disfunción eréctil, si éste fuese su caso. Si así fuese, su médico podrá aconsejarle el tratamiento más adecuado.

Cada pregunta tiene varias respuestas posibles. Marque con un círculo aquella que mejor describa su situación. Por favor, asegúrese que escoge una única respuesta para cada pregunta.

En los últimos 6 meses:

1. ¿Cómo clasificaría su confianza en poder conseguir y mantener una erección?		Muy baja	Baja	Moderada	Alta	Muy alta
		1	2	3	4	5
2. Cuando tuvo erecciones con la estimulación sexual, ¿con qué frecuencia sus erecciones fueron suficientemente rígidas para la penetración?	Sin actividad sexual	Casi nunca/nunca	Pocas veces (menos de la mitad de las veces)	A veces (aproximadamente la mitad de las veces)	La mayoría de las veces (mucho más de la mitad de las veces)	Casi siempre/ siempre
	0	1	2	3	4	5
3. Durante el acto sexual, ¿con qué frecuencia fue capaz de mantener la erección después de haber penetrado a su pareja?	No intentó el acto sexual	Casi nunca/nunca	Pocas veces (menos de la mitad de las veces)	A veces (aproximadamente la mitad de las veces)	La mayoría de las veces (mucho más de la mitad de las veces)	Casi siempre/ siempre
	0	1	2	3	4	5
4. Durante el acto sexual, ¿qué grado de dificultad tuvo para mantener la erección hasta el final del acto sexual?	No intentó el acto sexual	Extremadamente difícil	Muy difícil	Difícil	Ligeramente difícil	No difícil
	0	1	2	3	4	5
5. Cuando intentó el acto sexual, ¿con qué frecuencia fue satisfactorio para usted?	No intentó el acto sexual	Casi nunca/nunca	Pocas veces (menos de la mitad de las veces)	A veces (aproximadamente la mitad de las veces)	La mayoría de las veces (mucho más de la mitad de las veces)	Casi siempre/ siempre
	0	1	2	3	4	5

Puntuación _____

Si la puntuación es menor o igual que 21, usted está mostrando signos de disfunción eréctil. Su médico puede mostrarle varias alternativas de tratamiento que pueden mejorar su situación.

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

Version 4.0

Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010)

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
National Institutes of Health
National Cancer Institute

Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE)

Publish Date: May 28, 2009

<p>Quick Reference</p> <p>The NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events is a descriptive terminology which can be utilized for Adverse Event (AE) reporting. A grading (severity) scale is provided for each AE term.</p> <p>Components and Organization</p> <p>SOC</p> <p>System Organ Class, the highest level of the MedDRA hierarchy, is identified by anatomical or physiological system, etiology, or purpose (e.g., SOC Investigations for laboratory test results). CTCAE terms are grouped by MedDRA Primary SOCs. Within each SOC, AEs are listed and accompanied by descriptions of severity (Grade).</p> <p>CTCAE Terms</p> <p>An Adverse Event (AE) is any unfavorable and unintended sign (including an abnormal laboratory finding), symptom, or disease temporally associated with the use of a medical treatment or procedure that may or may <u>not</u> be considered related to the medical treatment or procedure. An AE is a term that is a unique representation of a specific event used for medical documentation and scientific analyses. Each CTCAE v4.0 term is a MedDRA LLT (Lowest Level Term).</p>	<p>Definitions</p> <p>A brief definition is provided to clarify the meaning of each AE term.</p> <p>Grades</p> <p>Grade refers to the severity of the AE. The CTCAE displays Grades 1 through 5 with unique clinical descriptions of severity for each AE based on this general guideline:</p> <p>Grade 1 Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.</p> <p>Grade 2 Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL*.</p> <p>Grade 3 Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL**.</p> <p>Grade 4 Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.</p> <p>Grade 5 Death related to AE.</p> <p>A Semi-colon indicates 'or' within the description of the grade.</p> <p>A single dash (-) indicates a grade is not available.</p>	<p>Not all Grades are appropriate for all AEs. Therefore, some AEs are listed with fewer than five options for Grade selection.</p> <p>Grade 5</p> <p>Grade 5 (Death) is not appropriate for some AEs and therefore is not an option.</p> <p>Activities of Daily Living (ADL)</p> <p>*Instrumental ADL refer to preparing meals, shopping for groceries or clothes, using the telephone, managing money, etc.</p> <p>**Self care ADL refer to bathing, dressing and undressing, feeding self, using the toilet, taking medications, and not bedridden.</p>
---	---	--

† CTCAE v4.0 incorporates certain elements of the MedDRA terminology. For further details on MedDRA refer to the MedDRA MISO Web site (<http://www.ameddramiso.com>).

Gastrointestinal disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Rectal fistula	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Severely altered GI function; TPN or hospitalization indicated; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an abnormal communication between the rectum and another organ or anatomic site.					
Rectal hemorrhage	Mild; intervention not indicated	Moderate symptoms; medical intervention or minor cauterization indicated	Transfusion, radiologic, endoscopic, or elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by bleeding from the rectal wall and discharged from the anus.					
Rectal mucositis	Asymptomatic or mild symptoms; intervention not indicated	Symptomatic; medical intervention indicated; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by inflammation of the mucous membrane of the rectum.					
Rectal necrosis	-	-	Tube feeding or TPN indicated; radiologic, endoscopic, or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a necrotic process occurring in the rectal wall.					

Gastrointestinal disorders

Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Rectal obstruction	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function; limiting instrumental ADL	Hospitalization indicated; elective operative intervention indicated; limiting self care ADL; disabling	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by blockage of the normal flow of the intestinal contents in the rectum.					
Rectal pain	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by a sensation of marked discomfort in the rectal region.					
Rectal perforation	-	Symptomatic; medical intervention indicated	Severe symptoms; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a rupture in the rectal wall.					
Rectal stenosis	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Severely altered GI function; tube feeding or hospitalization indicated; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a narrowing of the lumen of the rectum.					
Rectal ulcer	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function (e.g. altered dietary habits, vomiting, diarrhea)	Severely altered GI function; TPN indicated; elective operative or endoscopic intervention indicated; disabling	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death

Renal and urinary disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Cystitis noninfective	Microscopic hematuria; minimal increase in frequency, urgency, dysuria, or nocturia; new onset of incontinence	Moderate hematuria; moderate increase in frequency, urgency, dysuria, nocturia or incontinence; urinary catheter placement or bladder irrigation indicated; limiting instrumental ADL	Gross hematuria; transfusion, IV medications or hospitalization indicated; elective endoscopic, radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent radiologic or operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by inflammation of the bladder which is not caused by an infection of the urinary tract.					
Hematuria	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; urinary catheter or bladder irrigation indicated; limiting instrumental ADL	Gross hematuria; transfusion, IV medications or hospitalization indicated; elective endoscopic, radiologic or operative intervention indicated; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent radiologic or operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by laboratory test results that indicate blood in the urine.					
Hemoglobinuria	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	-	-	-	-
Definition: A disorder characterized by laboratory test results that indicate the presence of free hemoglobin in the urine.					

Renal and urinary disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Urinary fistula	-	Noninvasive intervention indicated; urinary or suprapubic catheter placement indicated	Limiting self care ADL; elective radiologic, endoscopic or operative intervention indicated; permanent urinary diversion indicated	Life-threatening consequences; urgent radiologic or operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an abnormal communication between any part of the urinary system and another organ or anatomic site.					
Urinary frequency	Present	Limiting instrumental ADL; medical management indicated	-	-	-
Definition: A disorder characterized by urination at short intervals.					
Urinary incontinence	Occasional (e.g., with coughing, sneezing, etc.), pads not indicated	Spontaneous; pads indicated; limiting instrumental ADL	Intervention indicated (e.g., clamp, collagen injections); operative intervention indicated; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by inability to control the flow of urine from the bladder.					
Urinary retention	Urinary, suprapubic or intermittent catheter placement not indicated; able to void with some residual	Placement of urinary, suprapubic or intermittent catheter placement indicated; medication indicated	Elective operative or radiologic intervention indicated; substantial loss of affected kidney function or mass	Life-threatening consequences; organ failure; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by accumulation of urine within the bladder because of the inability to urinate.					

Renal and urinary disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Urinary tract obstruction	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only	Symptomatic but no hydronephrosis, sepsis or renal dysfunction; urethral dilation, urinary or suprapubic catheter indicated	Symptomatic and altered organ function (e.g., hydronephrosis, or renal dysfunction); elective radiologic, endoscopic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by blockage of the normal flow of contents of the urinary tract.					
Urinary tract pain	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by a sensation of marked discomfort in the urinary tract.					
Urinary urgency	Present	Limiting instrumental ADL; medical management indicated	-	-	-
Definition: A disorder characterized by a sudden compelling urge to urinate.					
Urine discoloration	Present	-	-	-	-
Definition: A disorder characterized by a change in the color of the urine.					

Reproductive system and breast disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Erectile dysfunction	Decrease in erectile function (frequency or rigidity of erections) but intervention not indicated (e.g., medication or use of mechanical device, penile pump)	Decrease in erectile function (frequency/rigidity of erections), erectile intervention indicated, (e.g., medication or mechanical devices such as penile pump)	Decrease in erectile function (frequency/rigidity of erections) but erectile intervention not helpful (e.g., medication or mechanical devices such as penile pump); placement of a permanent penile prosthesis indicated (not previously present)	-	-
Definition: A disorder characterized by the persistent or recurrent inability to achieve or to maintain an erection during sexual activity.					
Fallopian tube obstruction	Diagnostic observations only; intervention not indicated	Mild symptoms; elective intervention indicated	Severe symptoms; elective operative intervention indicated	-	-
Definition: A disorder characterized by blockage of the normal flow of the contents in the fallopian tube.					
Fallopian tube stenosis	Asymptomatic clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic and intervention not indicated	Severe symptoms; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated (e.g., organ resection)	Death
Definition: A disorder characterized by a narrowing of the fallopian tube lumen.					
Female genital tract fistula	Asymptomatic clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic and intervention not indicated	Severe symptoms; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA:

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2014 Jan 1;64(1):9–29.
2. Schröder FH. Prostate cancer around the world. An overview. *URO*. Elsevier Inc; 2015 Sep 17;28(6):663–7.
3. Instituto Nacional de Estadística. Disponible en: <http://www.ine.es/>.
4. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program . [Internet] Disponible en: <http://www.seer.cancer.gov/>.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Internet: <http://www.cdc.gov/cancer/prostate/statistics/race.htm>.
6. Edwards BK, Ward E, Kohler BA, Ehemann C, Zauber AG, Anderson RN, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. *Cancer*. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 2010 Feb 1;116(3):544–73.
7. Potosky AL. The role of increasing detection in the rising incidence of prostate cancer. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1995 Feb 15;273(7):548–52.
8. Tarver T. Cancer Facts & Figures 2012. American Cancer Society (ACS). *Journal of Consumer Health On the Internet*. Taylor & Francis Group; 2012 Aug 8;16(3):366–7.
9. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E359–86.
10. Mottet N, Bastian PJ, Bellmunt J, van den Bergh RCN, Bolla M, van Casteren NJ, Cornford P, Joniau S, Mason MD, Matveev V, van der Kwast TH, van der Poel H, Rouvière O, Wiegel T. Guidelines on Prostate Cancer. Uroweb 2014. [Internet] Disponible en: http://www.uroweb.org/gls/pdf/09%20Prostate%20Cancer_LRLV2.pdf.
11. Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW, Byrnes G, Antilla A, Ferlay J, et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. *European Journal of Cancer*. 2015 Jun;51(9):1164–87.
12. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO-CARE-5—a population-based study. *The Lancet Oncology*. Elsevier; 2014 Jan 1;15(1):23–34.
13. Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, Mason M, et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent—Update 2013. *European Urology*. European Association of Urology; 2014 Jan 1;65(1):124–37.

14. BRATT O. Hereditary Prostate Cancer: Clinical Aspects. *The Journal of Urology*. 2002 Sep;:906–13.
15. Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *JNCI J Natl Cancer Inst*. Oxford University Press; 1999 Aug 4;91(15):1310–6.
16. Agalliu I, Gern R, Leanza S, Burk RD. Associations of High-Grade Prostate Cancer with BRCA1 and BRCA2 Founder Mutations. *Clinical Cancer Research*. American Association for Cancer Research; 2009 Feb 1;15(3):1112–20.
17. Foulkes WD. Inherited Susceptibility to Common Cancers. *N Engl J Med*. 2008 Nov 13;359(20):2143–53.
18. Tulinius H, Egilsson V, Olafsdottir GH, Sigvaldason H. Risk of prostate, ovarian, and endometrial cancer among relatives of women with breast cancer. *BMJ*. British Medical Journal Publishing Group; 1992 Oct 10;305(6858):855–7.
19. Sharma NL, Massie CE, Ramos-Montoya A, Zecchini V, Scott HE, Lamb AD, et al. The Androgen Receptor Induces a Distinct Transcriptional Program in Castration-Resistant Prostate Cancer in Man. *Cancer Cell*. Elsevier; 2013 Jan;23(1):35–47.
20. Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ. *Campbell: Urología*. 8ª edición. Argentina: Panamericana; 2004.
21. Birbach A, Eisenbarth D, Kozakowski N, Ladenhauf E, Schmidt-Supprian M, Schmid JA. Persistent inflammation leads to proliferative neoplasia and loss of smooth muscle cells in a prostate tumor model. *Neoplasia*. Neoplasia Press; 2011 Aug;13(8):692–703.
22. De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, Xu J, Grönberg H, Drake CG, et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2007 Apr;7(4):256–69.
23. Olsson J, Drott JB, Laurantzon L, Laurantzon O, Bergh A, Elgh F. Chronic Prostatic Infection and Inflammation by *Propionibacterium acnes* in a Rat Prostate Infection Model. Freitag NE, editor. *PLoS ONE*. Public Library of Science; 2012 Dec 11;7(12):e51434.
24. Olsson J, Drott JB, Laurantzon L, Laurantzon O, Bergh A, Elgh F. Correction: Chronic Prostatic Infection and Inflammation by *Propionibacterium acnes* in a Rat Prostate Infection Model. Freitag NE, editor. *PLoS ONE*. Public Library of Science; 2013;8(7):10.1371/annotation/2160e616-aa79-4097-96ab-e143d2a4d136.
25. Morgentaler A. Occult prostate cancer in men with low serum testosterone levels. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1996 Dec 18;276(23):1904–6.
26. Morgentaler A. Goodbye Androgen Hypothesis, Hello Saturation Model. *European Urology*. 2012 Nov;62(5):765–7.

27. Morgentaler A, Traish AM. Shifting the Paradigm of Testosterone and Prostate Cancer: The Saturation Model and the Limits of Androgen-Dependent Growth. *European Urology*. 2009 Feb;55(2):310–21.
28. Muller RL, Gerber L, Moreira DM, Andriole G, Castro-Santamaria R, Freedland SJ. Serum Testosterone and Dihydrotestosterone and Prostate Cancer Risk in the Placebo Arm of the Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events Trial. *European Urology*. 2012 Nov;62(5):757–64.
29. Marshall DT, Savage SJ, Garrett-Mayer E, Keane TE, Hollis BW, Horst RL, et al. Vitamin D 3Supplementation at 4000 International Units Per Day for One Year Results in a Decrease of Positive Cores at Repeat Biopsy in Subjects with Low-Risk Prostate Cancer under Active Surveillance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Endocrine Society Chevy Chase, MD; 2012 Jul;97(7):2315–24.
30. WALSH P. Ejaculation Frequency and Subsequent Risk of Prostate Cancer. *The Journal of Urology*. Elsevier; 2004 Oct;172(4):1552–2.
31. Giles GG, Severi G, English DR, Hopper JL. Frequency of Ejaculation and Risk of Prostate Cancer. *JAMA*. American Medical Association; 2004 Jul 21;292(3):329–9.
32. Dersimonian R, Clemens J, Spirtas R, Perlman J. Vasectomy and prostate cancer risk: Methodological review of the evidence. *Journal of Clinical Epidemiology*. Pergamon; 1993 Feb 1;46(2):163–72.
33. Sunny L. Is it reporting bias doubled the risk of prostate cancer in vasectomised men in Mumbai, India? *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2005.
34. Deneo-Pellegrini H, Ronco AL, De Stefani E, Boffetta P, Correa P, Mendilaharsu M, et al. Food groups and risk of prostate cancer: a case–control study in Uruguay. *Cancer Causes Control*. Springer Netherlands; 2012;23(7):1031–8.
35. Ilic D, Forbes KM, Hasset C. Lycopene for the prevention of prostate cancer. Ilic D, editor. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 1996.
36. Etminan M, Takkouche B, Caamaño-Isorna F. The role of tomato products and lycopene in the prevention of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. American Association for Cancer Research; 2004 Mar;13(3):340–5.
37. Zu K, Mucci L, Rosner BA, Clinton SK, Loda M, Stampfer MJ, et al. Dietary lycopene, angiogenesis, and prostate cancer: a prospective study in the prostate-specific antigen era. *JNCI J Natl Cancer Inst*. Oxford University Press; 2014 Feb;106(2):djt430–0.
38. Klein EA, Thompson IM, Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, et al. Vitamin E and the Risk of Prostate Cancer: The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*. American Medical Association; 2011 Oct 12;306(14):1549–56.
39. Hurst R, Hooper L, Norat T, Lau R, Aune D, Greenwood DC, et al.

- Selenium and prostate cancer: systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* American Society for Nutrition; 2012 Jul;96(1):111–22.
40. Barnes S. The Biochemistry, Chemistry and Physiology of the Isoflavones in Soybeans and their Food Products. <http://dxdoiorg/101089/lrb20090030>. Mary Ann Liebert, Inc. 140 Huguenot Street, 3rd Floor New Rochelle, NY 10801 USA; 2010 Mar 17;8(1):89–98.
 41. Omoni AO, Aluko RE. Soybean Foods and Their Benefits: Potential Mechanisms of Action. *Nutrition Reviews.* The Oxford University Press; 2005 Aug 1;63(8):272–83.
 42. Hsu A, Bray TM, Helferich WG, Doerge DR, Ho E. Differential effects of whole soy extract and soy isoflavones on apoptosis in prostate cancer cells. *Exp Biol Med (Maywood).* SAGE Publications; 2010 Jan;235(1):90–7.
 43. Kumar R, Verma V, Jain A, Jain RK, Maikhuri JP, Gupta G. Synergistic chemoprotective mechanisms of dietary phytoestrogens in a select combination against prostate cancer. *The Journal of Nutritional Biochemistry.* 2011 Aug;22(8):723–31.
 44. Hwang YW, Kim SY, Jee SH, Kim YN, Nam CM. Soy Food Consumption and Risk of Prostate Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrition and Cancer.* Taylor & Francis Group; 2009 Sep 3;61(5):598–606.
 45. van Die MD, Bone KM, Williams SG, Pirotta MV. Soy and soy isoflavones in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BJU Int.* 2014.
 46. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *The American Journal of Surgical Pathology.* 2005 Sep;29(9):1228–42.
 47. Epstein JI. An Update of the Gleason Grading System. *The Journal of Urology.* Elsevier; 2010 Feb;183(2):433–40.
 48. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *The Journal of Urology.* Elsevier; 2002 Feb;167(2):953–8.
 49. Pacheco GO, Díaz FJM, Quirante FAP. Lecciones de anatomía patológica especial para estudiantes de medicina. 2011. 1 p.
 50. Eggener SE, Scardino PT, Walsh PC, Han M, Partin AW, Trock BJ, et al. Predicting 15-Year Prostate Cancer Specific Mortality After Radical Prostatectomy. *The Journal of Urology.* Elsevier; 2011 Mar;185(3):869–75.
 51. Cózar JM, Miñana B, Gómez-Veiga F, Rodríguez Antolín A, Villavicencio H, Cantalapiedra A, et al. Registro nacional de cáncer de próstata 2010 en España. *Actas Urológicas Españolas.* 2013 Jan;37(1):12–9.
 52. Moul JW. Angiogenesis, p53, *bcl-2* and Ki-67 in the Progression of Prostate Cancer after Radical Prostatectomy. *European Urology.* Karger Publishers; 1999;35(5-6):399–407.

53. Bostwick DG, Qian J. Atypical Adenomatous Hyperplasia of the Prostate. *The American Journal of Surgical Pathology*. 1995 May;19(5):506–18.
54. Helpap PDB. The biological significance of atypical hyperplasia of the prostate. *Virchows Arch A Path Anat and Histol*. Springer-Verlag; 1980;387(3):307–17.
55. Helpap BGT, Bostwick DG, Montironi R. The significance of atypical adenomatous hyperplasia and prostatic intraepithelial neoplasia for the development of prostate carcinoma. *Virchows Archiv A Pathol Anat*. Springer-Verlag; 1995;426(5):425–34.
56. Helpap B, Bonkhoff H, Cockett A, Montironi R, Troncoso P, Waters D, et al. Relationship between atypical adenomatous hyperplasia (AAH), prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) and prostatic adenocarcinoma. *Pathologica*. 1997 Jun;89(3):288–300.
57. McNeal JE. Morphogenesis of prostatic carcinoma. *Cancer*. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 1965 Dec;18(12):1659–66.
58. McNeal JE, Bostwick DG. Intraductal dysplasia: A premalignant lesion of the prostate. *Human Pathology*. Elsevier; 1986 Jan;17(1):64–71.
59. Bostwick DG, Brawer MK. Prostatic Intra-Epithelial Neoplasia and Early Invasion in Prostate Cancer. *Cancer*. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 1987 Feb 15;59(4):788–94.
60. Epstein JI, Grignon DJ, Humphrey PA, McNeal JE, Sesterhenn IA, Troncoso P, et al. Interobserver Reproducibility in the Diagnosis of Prostatic Intraepithelial Neoplasia. *The American Journal of Surgical Pathology*. 1995 Aug 1;19(8):873.
61. Montironi R, Mazzucchelli R, Algaba F, Lopez-Beltran A. Morphological identification of the patterns of prostatic intraepithelial neoplasia and their importance. *J Clin Pathol*. BMJ Publishing Group Ltd and Association of Clinical Pathologists; 2000 Sep;53(9):655–65.
62. Bostwick DG, Amin MB, Dundore P, Marsh W, Schultz DS. Architectural patterns of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Human Pathology*. 1993 Mar;24(3):298–310.
63. Wilcox G, Soh S, Chakraborty S, Scardino PT, Wheeler TM. Patterns of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia associated with clinically aggressive prostate cancer. *Human Pathology*. 1998 Oct;29(10):1119–23.
64. Cohen RJ, McNeal JE, Baillie T. Patterns of differentiation and proliferation in intraductal carcinoma of the prostate: Significance for cancer progression. *The Prostate*. John Wiley & Sons, Inc; 2000 Apr 1;43(1):11–9.
65. Reyes AO, Swanson PE, Carbone JM, Humphrey PA. Unusual Histologic Types of High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia. *The American Journal of Surgical Pathology*. 1997 Oct 1;21(10):1215.
66. Weinstein MH. Digital image analysis of proliferative index: Two distinct populations of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in close

- proximity to adenocarcinoma of the prostate. *Human Pathology*. 1998 Jun;29(6):620–6.
67. McNeal JE, Villers A, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Microcarcinoma in the prostate: Its association with duct-acinar dysplasia. *Human Pathology*. 1991 Jul;22(7):644–52.
 68. da Silva VD, Montironi R, Thompson D, Bartels HG, Vaught L, Hamilton PW, et al. Chromatin texture in high grade prostatic intraepithelial neoplasia and early invasive carcinoma. *Anal Quant Cytol Histol*. 1999 Apr;21(2):113–20.
 69. Ruijter E, van de Kaa C, Miller G, Ruiten D, Debruyne F, Schalken J. Molecular Genetics and Epidemiology of Prostate Carcinoma. *Endocrine Reviews*. Endocrine Society; 2013 Jul 1.
 70. Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ. *Campbell: Urología*. 8ª edición. Argentina: Panamericana; 2004.
 71. Ahyai SA, Graefen M, Steuber T, Haese A, Schlomm T, Walz J, et al. Contemporary Prostate Cancer Prevalence among T1c Biopsy-Referred Men with a Prostate-Specific Antigen Level ≤ 4.0 ng per Milliliter. *European Urology*. 2008 Apr;53(4):750–7.
 72. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*. 1993 Oct;42(4):365–74.
 73. Issa MM, Zasada W, Ward K, Hall JA, Petros JA, Ritenour CWM, et al. The value of digital rectal examination as a predictor of prostate cancer diagnosis among United States Veterans referred for prostate biopsy. *Cancer Detection and Prevention*. 2006 Jan;30(3):269–75.
 74. MC W, LA V, GP M, TM C. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol*. 1979 Sep 1;17(2):159–63.
 75. Lilja H, Oldbring J, Rannevik G, Laurell CB. Seminal vesicle-secreted proteins and their reactions during gelation and liquefaction of human semen. *Journal of Clinical Investigation*. American Society for Clinical Investigation; 1987 Aug 1;80(2):281–5.
 76. Oesterling JE. Age-Specific Reference Ranges for Serum PSA. *N Engl J Med*. 1996 Aug;335(5):345–6.
 77. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *The Journal of Urology*. 1994 May;151(5):1283–90.
 78. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of Prostate Cancer among Men with a Prostate-Specific Antigen Level ≤ 4.0 ng per Milliliter. *N Engl J Med*. 2004 May 27;350(22):2239–46.

79. Martin NE, Mucci LA, Loda M, DePinho RA. Prognostic Determinants in Prostate Cancer. *Cancer journal* (Sudbury, Mass). NIH Public Access; 2011 Nov 1;17(6):429–37.
80. Martínez Jabaloyas JM, García Morata F, Villamón Fort R, Pastor Hernández F, Gil Salom M, García Sisamón F. Valor de la densidad del antígeno prostático específico y de la densidad del antígeno prostático específico de la zona transicional en el diagnóstico del cáncer de próstata. *Actas Urológicas Españolas*. Elsevier España S. L; 2003;27(6):442–9.
81. Pérez-Lanzac-Lorca A, Barco-Sánchez A, Romero E, Martinez-Peinado A, López-Elorza F, Sanchez-Sanchez E, et al. Correlación del cociente PSA complex/PSA total con el cociente PSA libre/PSA total, sensibilidad y especificidad de ambos marcadores para el diagnóstico del cáncer de prostata. *Actas Urológicas Españolas*. 2013 Sep;37(8):498–503.
82. Loeb S, Kettermann A, Ferrucci L, Landis P, Metter EJ, Carter HB. PSA Doubling Time Versus PSA Velocity to Predict High-Risk Prostate Cancer: Data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *European Urology*. 2008 Nov;54(5):1073–80.
83. Roddam AW, Duffy MJ, Hamdy FC, Ward AM, Patnick J, Price CP, et al. Use of Prostate-Specific Antigen (PSA) Isoforms for the Detection of Prostate Cancer in Men with a PSA Level of 2–10 ng/ml: Systematic Review and Meta-Analysis. *European Urology*. 2005 Sep;48(3):386–99.
84. Catalona WJ, Partin AW, Finlay JA, Chan DW, Rittenhouse HG, Wolfert RL, et al. Use of percentage of free prostate-specific antigen to identify men at high risk of prostate cancer when psa levels are 2.51 to 4 ng/mL and digital rectal examination is not suspicious for prostate cancer: an alternative model. *Urology*. Elsevier; 1999 Aug;54(2):220–4.
85. Aubin SMJ, Reid J, Sarno MJ, Blase A, Aussie J, Rittenhouse H, et al. PCA3 Molecular Urine Test for Predicting Repeat Prostate Biopsy Outcome in Populations at Risk: Validation in the Placebo Arm of the Dutasteride REDUCE Trial. *The Journal of Urology*. 2010 Nov;184(5):1947–52.
86. Guazzoni G, Nava L, Lazzeri M, Scattoni V, Lughezzani G, Maccagnano C, et al. Prostate-Specific Antigen (PSA) Isoform p2PSA Significantly Improves the Prediction of Prostate Cancer at Initial Extended Prostate Biopsies in Patients with Total PSA Between 2.0 and 10 ng/ml: Results of a Prospective Study in a Clinical Setting. *European Urology*. 2011 Aug;60(2):214–22.
87. Artibani W. Landmarks in prostate cancer diagnosis: the biomarkers. *BJU Int*. Blackwell Publishing Ltd; 2012 Oct 1;110(s1):8–13.
88. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *The Journal of Urology*. 1989 Jul;142(1):71–4–discussion74–5.
89. Donovan J, Hamdy F, Neal D, Peters T, Oliver S. Prostate testing for cancer and treatment (ProtecT) feasibility study. 2003.
90. Djavan B, Remzi M, Marberger M. When to biopsy and when to stop

biopsying. *Urologic clinics of North America*; 2003.

91. Pandey P, Fowler JE Jr., Seaver LE, Peliz TP, Brooks JP. Ultrasound Guided Seminal Vesicle Biopsies in Men with Suspected Prostate Cancer. *The Journal of Urology*. 1995 Nov;154(5):1798–801.
92. G V, G B, O W, D B, D P, J B. Influence of preoperative positive seminal vesicle biopsy on the staging of prostatic cancer. *The Journal of Urology*. 1994 Oct 1;152(4):1152–6.
93. Swanson GP, Thompson IM, Basler J. Current status of lymph node-positive prostate cancer. *Cancer*. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 2006 Aug 1;107(3):439–50.
94. Mattei A, Fuechsel FG, Bhatta Dhar N, Warncke SH, Thalmann GN, Krause T, et al. The Template of the Primary Lymphatic Landing Sites of the Prostate Should Be Revisited: Results of a Multimodality Mapping Study. *European Urology*. 2008 Jan;53(1):118–25.
95. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A, Suardi N, et al. Updated Nomogram Predicting Lymph Node Invasion in Patients with Prostate Cancer Undergoing Extended Pelvic Lymph Node Dissection: The Essential Importance of Percentage of Positive Cores. *European Urology*. 2012 Mar;61(3):480–7.
96. Borley N, Feneley MR. Prostate cancer: diagnosis and staging. *Asian J Androl*. 2009.
97. Jeschke S, Lusuardi L, Myatt A, Hruby S, Pirich C, Janetschek G. Visualisation of the Lymph Node Pathway in Real Time by Laparoscopic Radioisotope- and Fluorescence-guided Sentinel Lymph Node Dissection in Prostate Cancer Staging. *Urology*. Elsevier; 2012 Nov;80(5):1080–7.
98. Lorente JXA, Valenzuela H, Morote J, Gelabert A. Serum bone alkaline phosphatase levels enhance the clinical utility of prostate specific antigen in the staging of newly diagnosed prostate cancer patients. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. Springer-Verlag; 1999 May 21;26(6):625–32.
99. Briganti A, Passoni N, Ferrari M, Capitanio U, Suardi N, Gallina A, et al. When to Perform Bone Scan in Patients with Newly Diagnosed Prostate Cancer: External Validation of the Currently Available Guidelines and Proposal of a Novel Risk Stratification Tool. *European Urology*. 2010 Apr;57(4):551–8.
100. Lorente Garín JA, Gelabert Mas A. Métodos diagnósticos de la diseminación prostática. *Arch Esp Urol*. INIESTARES, S.A; 2006;59(10):1011–20.
101. Turkbey B, Mani H, Shah V, Rastinehad AR, Bernardo M, Pohida T, et al. Multiparametric 3T Prostate Magnetic Resonance Imaging to Detect Cancer: Histopathological Correlation Using Prostatectomy Specimens Processed in Customized Magnetic Resonance Imaging Based Molds. *The Journal of Urology*. Elsevier; 2011 Nov;186(5):1818–24.

102. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Truong H, Stamatakis L, Vourganti S, Nix J, et al. Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound–Fusion Biopsy Significantly Upgrades Prostate Cancer Versus Systematic 12-core Transrectal Ultrasound Biopsy. *European Urology*. 2013 Nov;64(5):713–9.
103. Rastinehad AR, Turkbey B, Salami SS, Yaskiv O, George AK, Fakhoury M, et al. Improving Detection of Clinically Significant Prostate Cancer: Magnetic Resonance Imaging/Transrectal Ultrasound Fusion Guided Prostate Biopsy. *The Journal of Urology*. 2014 Jun;191(6):1749–54.
104. Somford DM, Hamoen EH, Fütterer JJ, van Basten JP, Hulsbergen-van de Kaa CA, Vreuls W, et al. The Predictive Value of Endorectal 3 Tesla Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Extraprostatic Extension in Patients with Low, Intermediate and High Risk Prostate Cancer. *The Journal of Urology*. Elsevier; 2013 Nov;190(5):1728–34.
105. Park BH, Jeon HG, Jeong BC, Seo SI, Lee HM, Choi HY, et al. Influence of Magnetic Resonance Imaging in the Decision to Preserve or Resect Neurovascular Bundles at Robotic Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy. *The Journal of Urology*. 2014 Jul;192(1):82–8.
106. Pasoglou V, Larbi A, Collette L, Annet L, Jamar F, Machiels JP, et al. One-step TNM staging of high-risk prostate cancer using magnetic resonance imaging (MRI): Toward an upfront simplified “all-in-one” imaging approach? *The Prostate*. 2014 May 1;74(5):469–77.
107. Heck MM, Souvatzoglou M, Retz M, Nawroth R, Kübler H, Maurer T, et al. Prospective comparison of computed tomography, diffusion-weighted magnetic resonance imaging and [11C]choline positron emission tomography/computed tomography for preoperative lymph node staging in prostate cancer patients. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. Springer Berlin Heidelberg; 2014;41(4):694–701.
108. Lecouvet FE, Mouedden El J, Collette L, Coche E, Danse E, Jamar F, et al. Can Whole-body Magnetic Resonance Imaging with Diffusion-weighted Imaging Replace Tc 99m Bone Scanning and Computed Tomography for Single-step Detection of Metastases in Patients with High-risk Prostate Cancer? *European Urology*. 2012 Jul;62(1):68–75.
109. Reske SN, Blumstein NM, Neumaier B, Gottfried H-W, Finsterbusch F, Kocot D, et al. Imaging prostate cancer with 11C-choline PET/CT. *J Nucl Med. Society of Nuclear Medicine*; 2006 Aug;47(8):1249–54.
110. Umbehr MH, Müntener M, Hany T, Sulser T, Bachmann LM. The Role of 11C-Choline and 18F-Fluorocholine Positron Emission Tomography (PET) and PET/CT in Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *European Urology*. 2013 Jul;64(1):106–17.
111. Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C (eds). TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009; 243-28.
112. NCCN Guidelines Version 1.2015: Prostate Cancer: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.

113. Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, Li H, Lu-Yao GL. Impact of Comorbidity on Survival Among Men With Localized Prostate Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology; 2011 Mar 30;29(10):1335–41.
114. van den Bergh RCN, Essink Bot ML, Roobol MJ, Wolters T, Schröder FH, Bangma CH, et al. Anxiety and distress during active surveillance for early prostate cancer. *Cancer*. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 2009 Sep 1;115(17):3868–78.
115. Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. American Society of Clinical Oncology; 2010 Jan 1;28(1):126–31.
116. Sundi D, Ross AE, Humphreys EB, Han M, Partin AW, Carter HB, et al. African American men with very low-risk prostate cancer exhibit adverse oncologic outcomes after radical prostatectomy: should active surveillance still be an option for them? *J Clin Oncol*. American Society of Clinical Oncology; 2013 Aug 20;31(24):2991–7.
117. Gibbons,RP: Prostatectomía radical por vía perineal. En: Walsh, Retik, Vaughan, Wein. *Campbel Urología*. 8ª edición. Tomo 4. pág. 3429 Panamericana.
118. EW C. Total prostatectomy with preliminary ligation of the vascular pedicles. *The Journal of Urology*. The Journal of urology; 1959 Mar 1;81(3):464–7.
119. Millin T. RETROPUBIC PROSTATECTOMY A NEW EXTRAVESICAL TECHNIQUE. *The Lancet*. Elsevier; 1945 Dec;246(6379):693–6.
120. Secin FP, Bianco FJ. Anatomía quirúrgica de la prostatectomía radical: fascias y esfínteres urinarios. *Arch Esp Urol*. INIESTARES, S.A; 2010;63(4):255–66.
121. Coelho RF, Rocco B, Patel MB, Orvieto MA, Chauhan S, Ficarra V, et al. Retropubic, Laparoscopic, and Robot-Assisted Radical Prostatectomy: A Critical Review of Outcomes Reported by High-Volume Centers. *Journal of Endourology*. 2010 Dec;24(12):2003–15.
122. CAGIANNOS I, KARAKIEWICZ P, Eastham JA, OHORI M, RABBANI F, GERIGK C, et al. A Preoperative Nomogram Identifying Decreased Risk of Positive Pelvic Lymph Nodes in Patients With Prostate Cancer. *The Journal of Urology*. Elsevier; 2003 Nov;170(5):1798–803.
123. Thuraiaraja R, Studer UE, Burkhard FC. Indications, Extent, and Benefits of Pelvic Lymph Node Dissection for Patients with Bladder and Prostate Cancer. *The Oncologist*. AlphaMed Press; 2009 Jan 15;14(1):40–51.
124. Begg CB, Riedel ER, Bach PB, Kattan MW, Schrag D, Warren JL, et al. Variations in Morbidity after Radical Prostatectomy. *N Engl J Med*. 2002 Apr 11;346(15):1138–44.
125. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Bianco FJ, Yossepowitch O, Vickers AJ, et al. Prostate Cancer-Specific Mortality After Radical

Prostatectomy for Patients Treated in the Prostate-Specific Antigen Era. *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology; 2009 Sep 8;27(26):4300–5.

126. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Filen F, Ruutu M, Garmo H, Busch C, et al. Radical Prostatectomy Versus Watchful Waiting in Localized Prostate Cancer: the Scandinavian Prostate Cancer Group-4 Randomized Trial. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2008 Aug 19;100(16):1144–54.
127. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C, et al. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Early Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2014 Mar 6;370(10):932–42.
128. Pierorazio PM, Ross AE, Lin BM, Epstein JI, Han M, Walsh PC, et al. Preoperative characteristics of high-Gleason disease predictive of favourable pathological and clinical outcomes at radical prostatectomy. *BJU Int*. Blackwell Publishing Ltd; 2012 Feb 28;110(8):1122–8.
129. Chade DC, Eastham J, Graefen M, Hu JC, Karnes RJ, Klotz L, et al. Cancer Control and Functional Outcomes of Salvage Radical Prostatectomy for Radiation-recurrent Prostate Cancer: A Systematic Review of the Literature. *European Urology*. 2012 May;61(5):961–71.
130. Pollack A, Zagars GK, Smith LG, Lee JJ, Eschenbach von AC, Antolak JA, et al. Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology; 2000 Dec 1;18(23):3904–11.
131. Zelefsky MJ, Fuks Z, Wolfe T, Kutcher GJ, Burman C, Ling CC, et al. Locally advanced prostatic cancer: long-term toxicity outcome after three-dimensional conformal radiation therapy--a dose-escalation study. *Radiology*. 1998 Oct 1;209(1):169–74.
132. Pucar D, Hricak H, Shukla-Dave A, Kuroiwa K, Drobnjak M, Eastham J, et al. Clinically Significant Prostate Cancer Local Recurrence After Radiation Therapy Occurs at the Site of Primary Tumor: Magnetic Resonance Imaging and Step-Section Pathology Evidence. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. 2007 Sep;69(1):62–9.
133. Cellini N, Morganti AG, Mattiucci GC, Valentini V, Leone M, Luzi S, et al. Analysis of intraprostatic failures in patients treated with hormonal therapy and radiotherapy: implications for conformal therapy planning. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. 2002 Jul;53(3):595–9.
134. Chan HM, Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, Ling C. Chan: Long-term outcome of high dose intensity modulated... - Google Scholar. *International Journal of ...*; 2004.
135. Zelefsky MJ, Chan H, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Amols H. Long-Term Outcome of High Dose Intensity Modulated Radiation Therapy for Patients With Clinically Localized Prostate Cancer. *The Journal of Urology*. Elsevier; 2006 Oct;176(4):1415–9.
136. Ghilezan MJ, Jaffray DA, Siewerdsen JH, Van Herk M, Shetty A, Sharpe

- MB, et al. Prostate gland motion assessed with cine-magnetic resonance imaging (cine-MRI). *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2005 Jun;62(2):406–17.
137. Létourneau D, Martinez AA, Lockman D, Yan D, Vargas C, Ivaldi G, et al. Assessment of residual error for online cone-beam CT-guided treatment of prostate cancer patients. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. Elsevier; 2005 Jul;62(4):1239–46.
138. Peeters STH, Heemsbergen WD, Koper PCM, van Putten WLJ, Slot A, Dielwart MFH, 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*. American Society of Clinical Oncology; 2006 May 1;24(13):1990–6.
139. 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. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2002 Aug;53(5):1097–105.
140. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, Rossi CJ, 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*. American Medical Association; 2005 Sep 14;294(10):1233–9.
141. 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. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2008 Jan;70(1):67–74.
142. Dearnaley DP, Jovic G, Syndikus I, Khoo V, Cowan RA, Graham JD, et al. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2014 Apr;15(4):464–73.
143. 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. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2008 Mar;70(4):1124–9.
144. Xu N, Rossi PJ, Jani AB. Toxicity Analysis of Dose Escalation From 75.6 Gy to 81.0 Gy in Prostate Cancer. *Am J Clin Oncol*. 2011 Feb 1;34(1):11–5.
145. Eade TN, Hanlon AL, Horwitz EM, Buyyounouski MK, Hanks GE, Pollack A. What Dose of External-Beam Radiation is High Enough for Prostate Cancer? *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2007 Jul;68(3):682–9.
146. Pollack A, Walker G, Horwitz EM, Price R, Feigenberg S, Konski AA, et al. Randomized Trial of Hypofractionated External-Beam Radiotherapy for Prostate Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology; 2013 Oct 7;31(31):JCO.2013.51.1972–3868.

147. Arcangeli S, Strigari L, Gomellini S, Saracino B, Petrongari MG, Pinnarò P, et al. Updated Results and Patterns of Failure in a Randomized Hypofractionation Trial for High-risk Prostate Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. 2012 Dec;84(5):1172–8.
148. Dasu A, Toma-Dasu I. Prostate alpha/beta revisited – an analysis of clinical results from 14 168 patients. *Acta Oncologica*. 2012 Nov;51(8):963–74.
149. Miralbell R, Roberts SA, Zubizarreta E, Hendry JH. Dose-fractionation sensitivity of prostate cancer deduced from radiotherapy outcomes of 5,969 patients in seven international institutional datasets: $\alpha/\beta = 1.4$ (0.9-2.2) Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Elsevier; 2012 Jan 1;82(1):e17–24.
150. Marzi S, Saracino B, Petrongari MG, Arcangeli S, Gomellini S, Arcangeli G, et al. Modeling of α/β for late rectal toxicity from a randomized phase II study: conventional versus hypofractionated scheme for localized prostate cancer. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. BioMed Central Ltd; 2009;28(1):117.
151. Tucker SL, Thames HD, Michalski JM, 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*. Elsevier; 2011 Oct 1;81(2):600–5.
152. Cabrera AR, Lee WR. Hypofractionation for Clinically Localized Prostate Cancer. *Seminars in Radiation Oncology*. Elsevier; 2013 Jul;23(3):191–7.
153. Kirkpatrick JP, Meyer JJ, Marks LB. The Linear-Quadratic Model Is Inappropriate to Model High Dose per Fraction Effects in Radiosurgery. *Seminars in Radiation Oncology*. Elsevier; 2008 Oct;18(4):240–3.
154. Buyyounouski MK, Price RA, Harris EER, Miller R, Tomé W, Schefter T, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary management of early-stage, low- to intermediate-risk prostate cancer: report of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Emerging Technology Committee. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Elsevier; 2010 Apr;76(5):1297–304.
155. Daşu A. Is the α/β Value for Prostate Tumours Low Enough to be Safely Used in Clinical Trials? *Clinical Oncology*. 2007 Jun;19(5):289–301.
156. Freeman DE, King CR. Stereotactic body radiotherapy for low-risk prostate cancer: five-year outcomes. *Radiation Oncology*. BioMed Central Ltd; 2011;6(1):3.
157. Kang JK, Cho CK, Choi CW, Yoo S, Kim MS, Yang K. Image-guided stereotactic body radiation therapy for localized prostate cancer. *Tumori*. 2011.
158. Madsen BL, Hsi RA, Pham HT, Fowler JF, Esagui L, Corman J. Stereotactic hypofractionated accurate radiotherapy of the prostate (SHARP), 33.5 Gy in five fractions for localized disease: First clinical trial results. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. 2007 Mar;67(4):1099–105.
159. Chen LN, Suy S, Uhm S, Oermann EK, Ju AW, Chen V, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for clinically localized prostate cancer: the Georgetown University experience. *Radiation Oncology*. BioMed Central

Ltd; 2013;8(1):58.

160. Katz AJ, Santoro M, Diblasio F, Ashley R. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: disease control and quality of life at 6 years. *Radiation Oncology*. BioMed Central Ltd; 2013;8(1):118.
161. King CR, Freeman D, Kaplan I, Fuller D, Bolzicco G, Collins S, et al. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: pooled analysis from a multi-institutional consortium of prospective phase II trials. *Radiother Oncol*. Elsevier; 2013 Nov;109(2):217–21.
162. Yu JB, Cramer LD, Herrin J, Soulos PR, Potosky AL, Gross CP. Stereotactic body radiation therapy versus intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer: comparison of toxicity. *J Clin Oncol*. American Society of Clinical Oncology; 2014 Apr 20;32(12):1195–201.
163. HH H, J G. Ultrasonically guided precise needle placement in the prostate and the seminal vesicles. *The Journal of Urology*. The Journal of urology; 1981 Mar 1;125(3):385–7.
164. Torp-Pedersen S, Holm HH, Littrup PJ. Transperineal I-125 seed implantation in prostate cancer guided by transrectal ultrasound. *Prog Clin Biol Res*. Progress in clinical and ...; 1987;237:143–52.
165. Crook J, Borg J, Evans A, Toi A, Saibishkumar EP, Fung S, et al. 10-Year Experience With I-125 Prostate Brachytherapy at the Princess Margaret Hospital: Results for 1,100 Patients. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. 2011 Aug;80(5):1323–9.
166. Zelefsky MJ, Chou JF, Pei X, Yamada Y, Kollmeier M, Cox B, et al. Predicting biochemical tumor control after brachytherapy for clinically localized prostate cancer: The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Brachytherapy*. 2012 Jul;11(4):245–9.
167. Henry AM, Al-Qaisieh B, Gould K, Bownes P, Smith J, Carey B, et al. Outcomes Following Iodine-125 Monotherapy for Localized Prostate Cancer: The Results of Leeds 10-Year Single-Center Brachytherapy Experience. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. 2010 Jan;76(1):50–6.
168. Hinnen KA, Battermann JJ, van Roermund JGH, Moerland MA, Jürgenliemk-Schulz IM, Frank SJ, et al. Long-Term Biochemical and Survival Outcome of 921 Patients Treated With I-125 Permanent Prostate Brachytherapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. 2010 Apr;76(5):1433–8.
169. Taira AV, Merrick GS, Galbreath RW, Wallner KE, Butler WM. Natural History of Clinically Staged Low- and Intermediate-Risk Prostate Cancer Treated With Monotherapeutic Permanent Interstitial Brachytherapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. Elsevier; 2010 Feb;76(2):349–54.
170. Burri RJ, Ho AY, Forsythe K, Cesaretti JA, Stone NN, Stock RG. Young Men Have Equivalent Biochemical Outcomes Compared With Older Men After Treatment With Brachytherapy for Prostate Cancer. *International*

Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. Elsevier; 2010 Aug;77(5):1315–21.

171. Prada PJ, Juan G, González Suárez H, Fernández J, Jimenez I, Amón J, et al. Prostate-specific antigen relapse-free survival and side-effects in 734 patients with up to 10 years of follow-up with localized prostate cancer treated by permanent 125iodine implants. *BJU Int*. Blackwell Publishing Ltd; 2010 Jul 1;106(1):32–6.
172. Morris WJ, Keyes M, Spadinger I, Kwan W, Liu M, McKenzie M, et al. Population-based 10-year oncologic outcomes after low-dose-rate brachytherapy for low-risk and intermediate-risk prostate cancer. *Cancer*. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 2013 Apr 15;119(8):1537–46.
173. Martin A-G, Roy J, Beaulieu L, Pouliot J, Harel F, Vigneault E. Permanent prostate implant using high activity seeds and inverse planning with fast simulated annealing algorithm: A 12-year Canadian experience. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. Elsevier; 2007 Feb;67(2):334–41.
174. Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, Fearn P, JASSAL A, PRESSER J, et al. 12-YEAR OUTCOMES FOLLOWING PERMANENT PROSTATE BRACHYTHERAPY IN PATIENTS WITH CLINICALLY LOCALIZED PROSTATE CANCER. *The Journal of Urology*. 2005 May;173(5):1562–6.
175. Stone NN, Stone MM, Rosenstein BS, Unger P, Stock RG. Influence of Pretreatment and Treatment Factors on Intermediate to Long-Term Outcome After Prostate Brachytherapy. *The Journal of Urology*. Elsevier; 2011 Feb;185(2):495–500.
176. Sylvester JE, Grimm PD, Wong J, Galbreath RW, Merrick G, Blasko JC. Fifteen-Year Biochemical Relapse-Free Survival, Cause-Specific Survival, and Overall Survival Following I125 Prostate Brachytherapy in Clinically Localized Prostate Cancer: Seattle Experience. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. Elsevier; 2011 Oct;81(2):376–81.
177. Lawton CA, Hunt D, Lee WR, Gomella L, Grignon D, Gillin M, et al. Long-term results of a phase II trial of ultrasound-guided radioactive implantation of the prostate for definitive management of localized adenocarcinoma of the prostate (RTOG 98-05). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Elsevier; 2011 Sep 1;81(1):1–7.
178. Zelefsky MJ, Yamada Y, Pei X, Hunt M, Cohen G, Zhang Z, et al. Comparison of Tumor Control and Toxicity Outcomes of High-dose Intensity-modulated Radiotherapy and Brachytherapy for Patients With Favorable Risk Prostate Cancer. *Urology*. Elsevier; 2011 Jan 4;77(4):986–90.
179. Lawton CA, Yan Y, Lee WR, Gillin M, Firat S, Baikadi M, et al. Long-Term Results of an RTOG Phase II Trial (00-19) of External-Beam Radiation Therapy Combined With Permanent Source Brachytherapy for Intermediate-Risk Clinically Localized Adenocarcinoma of the Prostate. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2012 Apr;82(5):e795–e801.

180. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Lief JH, Allen Z, et al. Impact of supplemental external beam radiotherapy and/or androgen deprivation therapy on biochemical outcome after permanent prostate brachytherapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. Elsevier; 2005 Jan;61(1):32–43.
181. CRITZ F, Levinson K. 10-YEAR DISEASE-FREE SURVIVAL RATES AFTER SIMULTANEOUS IRRADIATION FOR PROSTATE CANCER WITH A FOCUS ON CALCULATION METHODOLOGY. *The Journal of Urology*. Elsevier; 2004 Dec;172(6):2232–8.
182. Taira AV, Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, Lief J, Adamovich E, et al. Long-Term Outcome for Clinically Localized Prostate Cancer Treated With Permanent Interstitial Brachytherapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2011 Apr;79(5):1336–42.
183. Merrick GS, Wallner KE, Butler WM, Galbreath RW, Taira AV, Orio P, et al. 20 Gy versus 44 Gy of supplemental external beam radiotherapy with palladium-103 for patients with greater risk disease: results of a prospective randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Elsevier; 2012 Mar 1;82(3):e449–55.
184. Shilkrut M, Merrick GS, McLaughlin PW, Stenmark MH, Abu Isa E, Vance SM, et al. The addition of low-dose-rate brachytherapy and androgen-deprivation therapy decreases biochemical failure and prostate cancer death compared with dose-escalated external-beam radiation therapy for high-risk prostate cancer. *Cancer*. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 2013 Feb 1;119(3):681–90.
185. Davis BJ, Horwitz EM, Lee WR, Crook JM, Stock RG, Merrick GS, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy. *Brachytherapy*. Elsevier; 2012 Jan;11(1):6–19.
186. Lawton CA, Yan Y, Lee WR, Gillin M, Firat S. Long-term Results of an RTOG Phase II Trial (00-19) of External Beam Radiation Therapy Combined with Permanent Source Brachytherapy for *International Journal of ...*; 2010.
187. Pieters BR, de Back DZ, Koning CCE, Zwinderman AH. Comparison of three radiotherapy modalities on biochemical control and overall survival for the treatment of prostate cancer: A systematic review. *Radiotherapy and Oncology*. 2009 Nov;93(2):168–73.
188. Shen X, Keith SW, Mishra MV, Dicker AP, Showalter TN. The Impact of Brachytherapy on Prostate Cancer–Specific Mortality for Definitive Radiation Therapy of High-Grade Prostate Cancer: A Population-Based Analysis. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. Elsevier; 2012 Jul;83(4):1154–9.
189. F L, A D, A B, R L. Flutamide eliminates the risk of disease flare in prostatic cancer patients treated with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist. *The Journal of Urology*. 1987 Oct 1;138(4):804–6.
190. Schulze H, Senge T. Influence of different types of antiandrogens on

- luteinizing hormone-releasing hormone analogue-induced testosterone surge in patients with metastatic carcinoma of the prostate. *The Journal of Urology*. 1990 Oct;144(4):934–41.
191. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *The Lancet*. 2000 Apr;355(9214):1491–8.
 192. Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, Hasselblad V, Albertsen PC, Bennett CL, et al. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer*. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 2002 Jul 11;95(2):361–76.
 193. D'Amico AV, Chen M-H, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen Suppression and Radiation vs Radiation Alone for Prostate Cancer. *JAMA*. American Medical Association; 2008 Jan 23;299(3):289–95.
 194. 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. *The Lancet Oncology*. Elsevier; 2011 May;12(5):451–9.
 195. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, Amin MB, Chetner MP, Bruner DW, et al. Radiotherapy and Short-Term Androgen Deprivation for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2011 Jul 14;365(2):107–18.
 196. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff R-O, 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 randomised study. *The Lancet Oncology*. 2010 Nov;11(11):1066–73.
 197. 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. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. Elsevier; 2005 Apr;61(5):1285–90.
 198. Warde P, Mason M, Ding K, Kirkbride P, Brundage M, Cowan R, et al. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet*. Elsevier; 2011 Dec 17;378(9809):2104–11.
 199. Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber J-E, Angelsen A, Fransson P, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet*. Elsevier; 2009 Jan 24;373(9660):301–8.
 200. McNeal JE. Regional morphology and pathology of the prostate. *Am J Clin Pathol* 1968;49:347-357.
 201. Halpern EJ, Frauscher F, Strup SE, Nazarian LN, O’Kane P, Gomella LG. Prostate: High-Frequency Doppler US Imaging for Cancer Detection. *Radiology*. Radiological Society of North America; 2002 Oct;225(1):71–7.
 202. Shinohara K, Wheeler TM, Scardino PT. The appearance of prostate cancer

- on transrectal ultrasonography: correlation of imaging and pathological examinations. *The Journal of Urology*. 1989 Jul;142(1):76–82.
203. Herranz Amo F, Verdú Tartajo F, Martínez Salamanca JI. Cáncer de prostata y ecografía transrectal. *Arch Esp Urol. INIESTARES, S.A*; 2006;59(4):361–75.
204. Waterhouse RL, Resnick MI. The use of transrectal prostatic ultrasonography in the evaluation of patients with prostatic carcinoma. *The Journal of Urology*. 1989 Feb;141(2):233–9.
205. Amo FH, Tartajo FV, Cordero JD. Herranz Amo: Relacion entre los nodulos hipoecoicos... - Google Scholar. *ACTAS UROLOGICAS ...*; 1996.
206. Lee F, Torp-Pedersen S, Littrup PJ, McLeary RD, McHugh TA, Smid AP, et al. Hypoechoic lesions of the prostate: clinical relevance of tumor size, digital rectal examination, and prostate-specific antigen. *Radiology*. 1989 Jan;170(1):29–32.
207. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer*. Elsevier; 2013 Jan 4;49(6):1374–403.
208. SMITH CV, BAUER JJ, CONNELLY RR, SEAY T, KANE C, FOLEY J, et al. PROSTATE CANCER IN MEN AGE 50 YEARS OR YOUNGER:: A REVIEW OF THE DEPARTMENT OF DEFENSE CENTER FOR PROSTATE DISEASE RESEARCH MULTICENTER PROSTATE CANCER DATABASE. *The Journal of Urology*. 2000 Dec;164(6):1964–7.
209. Wallner K, Roy J, HARRISON L. Tumor control and morbidity following transperineal iodine 125 implantation for stage T1/T2 prostatic carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology; 1996 Feb;14(2):449–53.
210. Kotecha R, Yamada Y, Pei X, Kollmeier MA, Cox B, Cohen GN, et al. Clinical outcomes of high-dose-rate brachytherapy and external beam radiotherapy in the management of clinically localized prostate cancer. *Brachytherapy*. 2013 Jan;12(1):44–9.
211. Salembier C, Lavagnini P, Nickers P, Mangili P, Rijnders A, Polo A, et al. Tumour and target volumes in permanent prostate brachytherapy: A supplement to the ESTRO/EAU/EORTC recommendations on prostate brachytherapy. *Radiotherapy and Oncology*. 2007 Apr;83(1):3–10.
212. Hoskin PJ, Colombo A, Henry A, Niehoff P, Paulsen Hellebust T, Siebert F-A, et al. GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localised prostate cancer: an update. *Radiother Oncol*. 2013 Jun;107(3):325–32.
213. Erickson BA, Demanes DJ, Ibbott GS, Hayes JK, Hsu I-CJ, Morris DE, et al. American Society for Radiation Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) Practice Guideline for the Performance of High-Dose-Rate Brachytherapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. Elsevier; 2011 Mar;79(3):641–9.

214. Hsu I-CJ, Yamada Y, Assimos DG, D'Amico AV, Davis BJ, Frank SJ, et al. ACR Appropriateness Criteria high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer. *Brachytherapy*. Elsevier Inc; 2014 Jan 2;13(1):27–31.
215. Aluwini S, van Rooij PH, Kirkels WJ, Jansen PP, Praag JO, Bangma CH, et al. High-dose-rate brachytherapy and external-beam radiotherapy for hormone-naïve low- and intermediate-risk prostate cancer: a 7-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Elsevier; 2012 Aug 1;83(5):1480–5.
216. Alongi F, De Bari B, Campostrini F, Arcangeli S, Matei DV, Lopci E, et al. Salvage therapy of intraprostatic failure after radical external-beam radiotherapy for prostate cancer: a review. *Critical Reviews in Oncology / Hematology*. Elsevier; 2013 Dec;88(3):550–63.
217. Skowronek J, Zwierzchowski G, Piotrowski T, Milecki P. Optimization and it's influence on value of doses in HDR and PDR brachytherapy. *Neoplasma*. 2010.
218. Skowronek J, Malicki J, Piotrowski T. Values of biologically equivalent doses in healthy tissues: Comparison of PDR and HDR brachytherapy techniques. *Brachytherapy*. 2010 Apr;9(2):165–70.
219. Martinez AA, Gustafson G, Gonzalez J, Armour E, Mitchell C, Edmundson G, et al. Dose escalation using conformal high-dose-rate brachytherapy improves outcome in unfavorable prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. Elsevier; 2002 Jun;53(2):316–27.
220. Pistis F, Guedea F, Pera J, Gutierrez C, Ventura M, Polo A, et al. External beam radiotherapy plus high-dose-rate brachytherapy for treatment of locally advanced prostate cancer: The initial experience of the Catalan Institute of Oncology. *Brachytherapy*. Elsevier Inc; 2010 Jan 3;9(1):15–22.
221. Joiner MC, Kogel A, van der. *Basic clinical radiobiology*. 4th ed. CRCPress; 2009. p. 392.
222. Cosset JM, Mornex F, Eschwège F. Hypofractionnement en radiothérapie : l'éternel retour. *Cancer/Radiothérapie*. 2013 Oct;17(5-6):355–62.
223. Brenner DJ, Martinez AA, Edmundson GK, Mitchell C, Thames HD, Armour EP. Direct evidence that prostate tumors show high sensitivity to fractionation (low α/β ratio), similar to late-responding normal tissue. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2002 Jan;52(1):6–13.
224. Proust-Lima C, Taylor JMG, Sécher S, Sandler H, Kestin L, Pickles T, et al. Confirmation of a Low α/β Ratio for Prostate Cancer Treated by External Beam Radiation Therapy Alone Using a Post-Treatment Repeated-Measures Model for PSA Dynamics. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. Elsevier; 2011 Jan;79(1):195–201.
225. Kal HB, Van Gellekom MPR. How low is the α/β ratio for prostate cancer? *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. Elsevier; 2003 Nov;57(4):1116–21.

226. De Bari B, Fiorentino A, Greto D, Ciammella P. Prostate cancer as a paradigm of multidisciplinary approach? Highlights from the Italian young radiation oncologist meeting. *Tumori*. 2013.
227. King CR. LDR vs. HDR brachytherapy for localized prostate cancer. *Brachytherapy*. Elsevier; 2002 Jan;1(4):219–26.
228. Orton CG. High-dose-rate brachytherapy may be radiobiologically superior to low-dose rate due to slow repair of late-responding normal tissue cells. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. Elsevier; 2001 Jan;49(1):183–9.
229. Heemsbergen WD, Al-Mamgani A, Slot A, Dielwart MFH, Lebesque JV. Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: Impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival. *Radiotherapy and Oncology*. Elsevier; 2014 Jan;110(1):104–9.
230. C H, S R, L Q, I L. [Prostate cancer: doses and volumes of radiotherapy]. *Cancer Radiother*. 2010 Oct 1;14(6-7):474–8.
231. Beckendorf V, Guerif S, Le Prisé E, Cosset J-M, Bournoux A, Chauvet B, et al. 70 Gy Versus 80 Gy in Localized Prostate Cancer: 5-Year Results of GETUG 06 Randomized Trial. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. Elsevier; 2011 Jul;80(4):1056–63.
232. Zaorsky NG, Den RB, Doyle LA, Dicker AP, Hurwitz MD. Combining theoretical potential and advanced technology in high-dose rate brachytherapy boost therapy for prostate cancer. *Expert Review of Medical Devices*. Taylor & Francis; 2014 Jan 9;10(6):751–63.
233. Demanes DJ, Brandt D, Schour L, Hill DR. Excellent Results From High Dose Rate Brachytherapy and External Beam for Prostate Cancer are Not Improved by Androgen Deprivation. *Am J Clin Oncol*. 2009 Aug;32(4):342–7.
234. Sathya JR, Davis IR, Julian JA, Guo Q, Daya D, Dayes IS, et al. Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology; 2005 Feb 20;23(6):1192–9.
235. Khor R, Duchesne G, Tai K-H, Foroudi F, Chander S, Van Dyk S, et al. Direct 2-Arm Comparison Shows Benefit of High-Dose-Rate Brachytherapy Boost vs External Beam Radiation Therapy Alone for Prostate Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. Elsevier; 2013 Mar;85(3):679–85.
236. Galalae RM, Martinez A, Mate T, Mitchell C, Edmundson G, Nuernberg N, et al. Long-term outcome by risk factors using conformal high-dose-rate brachytherapy (HDR-BT) boost with or without neoadjuvant androgen suppression for localized prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. Elsevier; 2004 Mar;58(4):1048–55.
237. Åström L, Pedersen D, Mercke C, Holmäng S, Johansson KA. Long-term outcome of high dose rate brachytherapy in radiotherapy of localised

- prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology*. Elsevier; 2005 Feb;74(2):157–61.
238. Mate TP, Gottesman JE, Hatton J, Gribble M, Van Hollebeke L. High dose-rate afterloading ¹⁹²iridium prostate brachytherapy: feasibility report. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. 1998 Jun;41(3):525–33.
239. Dinges S, Deger S, Koswig S, Boehmer D, Schnorr D, Wiegel T, et al. High-dose rate interstitial with external beam irradiation for localized prostate cancer – results of a prospective trial. *Radiotherapy and Oncology*. Elsevier; 1998 Aug;48(2):197–202.
240. Hiratsuka J, Jo Y, Yoshida K, Nagase N, Fujisawa M, Imajo Y. Clinical results of combined treatment conformal high-dose-rate iridium-192 brachytherapy and external beam radiotherapy using staging lymphadenectomy for localized prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. 2004 Jul;59(3):684–90.
241. Hsu I-C, Bae K, Shinohara K, Pouliot J, Purdy J, Ibbott G, et al. Phase II Trial of Combined High-Dose-Rate Brachytherapy and External Beam Radiotherapy for Adenocarcinoma of the Prostate: Preliminary Results of RTOG 0321. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. Elsevier; 2010 Nov;78(3):751–8.
242. Demanes DJ, Rodriguez RR, Schour L, Brandt D, Altieri G. High-dose-rate intensity-modulated brachytherapy with external beam radiotherapy for prostate cancer: California endocurietherapy's 10-year results. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. 2005 Apr;61(5):1306–16.
243. Hoskin PJ, Rojas AM, Bownes PJ, Lowe GJ, Ostler PJ, Bryant L. Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology*. Elsevier; 2012 May;103(2):217–22.
244. Mohammed N, Kestin L, Ghilezan M, Krauss D, Vicini F, Brabbins D, et al. Comparison of Acute and Late Toxicities for Three Modern High-Dose Radiation Treatment Techniques for Localized Prostate Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. 2012 Jan;82(1):204–12.
245. Grills IS, Martinez AA, Hollander M, Huang R, Goldman K, Chen PY, et al. High dose rate brachytherapy as prostate cancer monotherapy reduces toxicity compared to low dose rate palladium seeds. *The Journal of Urology*. Elsevier; 2004 Mar;171(3):1098–104.
246. Demanes DJ, Martinez AA, Ghilezan M, Hill DR, Schour L, Brandt D, et al. High-Dose-Rate Monotherapy: Safe and Effective Brachytherapy for Patients With Localized Prostate Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. 2011 Dec;81(5):1286–92.
247. Zamboglou N, Tselis N, Baltas D, Buhleier T, Martin T, Milickovic N, et al. High-Dose-Rate Interstitial Brachytherapy as Monotherapy for Clinically Localized Prostate Cancer: Treatment Evolution and Mature Results. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. 2013

Mar;85(3):672–8.

248. Rogers CL, Alder SC, Rogers RL, Hopkins SA, Platt ML, Childs LC, et al. High Dose Brachytherapy as Monotherapy for Intermediate Risk Prostate Cancer. *The Journal of Urology*. 2012 Jan;187(1):109–16.
249. Ghadjar P, Keller T, Rentsch CA, Isaak B, Behrensmeier F, Stroux A, et al. Toxicity and early treatment outcomes in low- and intermediate-risk prostate cancer managed by high-dose-rate brachytherapy as a monotherapy. *Brachytherapy*. 2009 Jan;8(1):45–51.
250. Martinez AA, Demanes J, Vargas C, Schour L, Ghilezan M, Gustafson GS. High-Dose-Rate Prostate Brachytherapy: An Excellent Accelerated-Hypofractionated Treatment for Favorable Prostate Cancer. *Am J Clin Oncol*. 2010 Oct 1;33(5):481–8.
251. Hoskin P, Rojas A, Lowe G, Bryant L, Ostler P, Hughes R, et al. High-Dose-Rate Brachytherapy Alone for Localized Prostate Cancer in Patients at Moderate or High Risk of Biochemical Recurrence. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. 2012 Mar;82(4):1376–84.
252. Barkati M, Williams SG, Foroudi F, Tai K-H, Chander S, Van Dyk S, et al. High-Dose-Rate Brachytherapy as a Monotherapy for Favorable-Risk Prostate Cancer: A Phase II Trial. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. 2012 Apr;82(5):1889–96.
253. Prada PJ, Jimenez I, González Suárez H, Fernández J, Cuervo-Arango C, Mendez L. High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy in one fraction and transperineal hyaluronic acid injection into the perirectal fat for the treatment of favorable stage prostate cancer: Treatment description and preliminary results. *Brachytherapy*. 2012 Mar;11(2):105–10.
254. Yoshioka Y, Konishi K, Suzuki O, Nakai Y, Isohashi F, Seo Y, et al. Monotherapeutic high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: A dose reduction trial. *Radiotherapy and Oncology*. 2014 Jan;110(1):114–9.
255. Komiya A, Fujiuchi Y, Ito T, Morii A, Yasuda K, Watanabe A, et al. Early quality of life outcomes in patients with prostate cancer managed by high-dose-rate brachytherapy as monotherapy. *International Journal of Urology*. Blackwell Publishing Asia; 2013 Feb 1;20(2):185–92.
256. Ghilezan M, Martinez A, Gustafson G, Krauss D, Antonucci JV, Chen P, et al. High-Dose-Rate Brachytherapy as Monotherapy Delivered in Two Fractions Within One Day for Favorable/Intermediate-Risk Prostate Cancer: Preliminary Toxicity Data. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. 2012 Jul;83(3):927–32.
257. Tharp M, Hardacre M, Bennett R, Jones WT, Stuhldreher D, Vaught J. Prostate high-dose-rate brachytherapy as salvage treatment of local failure after previous external or permanent seed irradiation for prostate cancer. *Brachytherapy*. Elsevier; 2008 Jul;7(3):231–6.
258. Jo Y, Fujii T, Hara R, Yokoyama T, Miyaji Y, Yoden E, et al. Salvage high-dose-rate brachytherapy for local prostate cancer recurrence after radiotherapy – preliminary results. *BJU Int*. Blackwell Publishing Ltd; 2012

Mar 1;109(6):835–9.

259. Lee B, Shinohara K, Weinberg V, Gottschalk AR, Pouliot J, Roach M III, et al. Feasibility of high-dose-rate brachytherapy salvage for local prostate cancer recurrence after radiotherapy: The University of California–San Francisco experience. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2007 Mar;67(4):1106–12.
260. Chen CP, Weinberg V, Shinohara K, Roach M III, Nash M, Gottschalk A, et al. Salvage HDR Brachytherapy for Recurrent Prostate Cancer After Previous Definitive Radiation Therapy: 5-Year Outcomes. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2013 Jun;86(2):324–9.
261. Yamada Y, Kollmeier MA, Pei X, Kan CC, Cohen GN, Donat SM, et al. A Phase II study of salvage high-dose-rate brachytherapy for the treatment of locally recurrent prostate cancer after definitive external beam radiotherapy. *Brachytherapy*. Elsevier; 2014 Mar;13(2):111–6.
262. Davis BJ, Horwitz EM, Lee WR, Crook JM, Stock RG, Merrick GS, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy. *Brachytherapy*. Elsevier Inc; 2012 Jan 2;11(1):6–19.
263. Morton G, Loblaw A, Cheung P, Szumacher E, Chahal M, Danjoux C, et al. Is single fraction 15Gy the preferred high dose-rate brachytherapy boost dose for prostate cancer? *Radiotherapy and Oncology*. Elsevier Ireland Ltd; 2011 Sep 1;100(3):463–7.
264. Morton GC, Loblaw DA, Sankrecha R, Deabreu A, Zhang L, Mamedov A, et al. Single-Fraction High-Dose-Rate Brachytherapy and Hypofractionated External Beam Radiotherapy for Men With Intermediate-Risk Prostate Cancer: Analysis of Short- and Medium-Term Toxicity and Quality of Life. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. Elsevier; 2010 Jul;77(3):811–7.
265. Keyes M, Miller S, Moravan V, Pickles T, McKenzie M, Pai H, et al. Predictive factors for acute and late urinary toxicity after permanent prostate brachytherapy: long-term outcome in 712 consecutive patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Elsevier; 2009 Mar 15;73(4):1023–32.
266. Keyes M, Schellenberg D, Moravan V, McKenzie M, Agranovich A, Pickles T, et al. Decline in urinary retention incidence in 805 patients after prostate brachytherapy: the effect of learning curve? *Radiation Oncology Biology*. Elsevier; 2006 Mar 1;64(3):825–34.
267. Yamada Y, Rogers L, Demanes DJ, Morton G, Prestidge BR, Pouliot J, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for high-dose-rate prostate brachytherapy. *Brachytherapy*. 2012 Jan;11(1):20–32.
268. Ghilezan M. Role of high dose rate brachytherapy in the treatment of prostate cancer. *Cancer Radiother*. 2012 Sep;16(5-6):418–22.
269. Crook J. The role of brachytherapy in the definitive management of prostate cancer. *Cancer/Radiothérapie*. 2011 Jun;15(3):230–7.

270. Demanes DJ, Ghilezan MI. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer. *Brachytherapy*. Elsevier Inc; 2014 Nov 12;13(6):529–41.
271. Morton GC, Loblaw DA, Sankrecha R, Deabreu A, Zhang L, Mamedov A, et al. Single-Fraction High-Dose-Rate Brachytherapy and Hypofractionated External Beam Radiotherapy for Men With Intermediate-Risk Prostate Cancer: Analysis of Short- and Medium-Term Toxicity and Quality of Life. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. Elsevier; 2010 Jul;77(3):811–7.
272. De Bari B, Daidone A, Alongi F. Is high dose rate brachytherapy reliable and effective treatment for prostate cancer patients? A review of the literature. *Critical Reviews in Oncology / Hematology*. Elsevier Ireland Ltd; 2015 Jun 1;94(3):360–70.
273. C GCMMBFRCP, C DALMDMSFRCP, C HCMDFRCP, R GTMDFRANZC, Sc RSM, Deabreu A, et al. Health-Related Quality of Life After Single-Fraction High-Dose-Rate Brachytherapy and Hypofractionated External Beam Radiotherapy for Prostate Cancer. *Radiation Oncology Biology*. Elsevier Ltd; 2011 Aug 1;80(5):1299–305.
274. Wei JT, Dunn RL, Litwin MS, Sandler HM, Sanda MG. Development and validation of the expanded prostate cancer index composite (EPIC) for comprehensive assessment of health-related quality of life in men with prostate cancer. *Urology*. Elsevier; 2000 Dec;56(6):899–905.
275. Ferrer M, Suarez JF, Guedea F, Fernández P, Macías V, Mariño A, et al. Health-Related Quality of Life 2 Years After Treatment With Radical Prostatectomy, Prostate Brachytherapy, or External Beam Radiotherapy in Patients With Clinically Localized Prostate Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. Elsevier; 2008 Oct;72(2):421–32.
276. LINK RE, SU L-M, SULLIVAN W, BHAYANI SB, Pavlovich CP. HEALTH RELATED QUALITY OF LIFE BEFORE AND AFTER LAPAROSCOPIC RADICAL PROSTATECTOMY. *The Journal of Urology*. 2005 Jan;173(1):175–9.
277. Kupelian PA, Reddy CA, Klein EA, Willoughby TR. Short-course intensity-modulated radiotherapy (70 GY at 2.5 GY per fraction) for localized prostate cancer: preliminary results on late toxicity and quality of life. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. 2001 Nov;51(4):988–93.
278. Ash D, Bottomley D, Al-Qaisieh B, Carey B, Gould K, Henry A. A prospective analysis of long-term quality of life after permanent I-125 brachytherapy for localised prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology*. 2007 Aug;84(2):135–9.
279. Schroeck FR, Krupski TL, Sun L, Albala DM, Price MM, Polascik TJ, et al. Satisfaction and Regret after Open Retropubic or Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy. *European Urology*. 2008 Oct;54(4):785–93.
280. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Lief JH. Long-term urinary quality of life after permanent prostate brachytherapy. *International*

Journal of Radiation Oncology*Biological Physics. 2003 Jun;56(2):454–61.

281. Pinkawa M, Gagel B, Piroth MD, Fishedick K, Asadpour B, Kehl M, et al. Erectile Dysfunction After External Beam Radiotherapy for Prostate Cancer. *European Urology*. 2009 Jan;55(1):227–36.