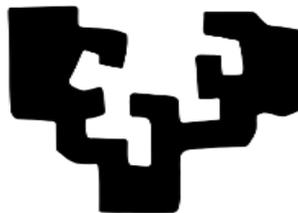


Euskal Herriko Unibertsitatea / Universidad del País Vasco
Programa de Doctorado Medicina y Cirugía
Departamento de Cirugía, Radiología y Medicina Física

COMPARACIÓN DE TOXICIDAD Y RESULTADOS ONCOLÓGICOS DE LA BRAQUITERAPIA DE BAJA TASA DE DOSIS FRENTE A LA BRAQUITERAPIA DE ALTA TASA DE DOSIS COMO MÉTODO DE SOBREIMPRESIÓN EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO

ALAI GOÑI RAMIREZ

eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

TESIS DOCTORAL

Donostia - San Sebastián, febrero de 2023

(c) 2023 ALAI GOÑI RAMIREZ

TÍTULO:

COMPARACIÓN DE TOXICIDAD Y RESULTADOS ONCOLÓGICOS DE LA BRAQUITERAPIA DE BAJA TASA DE DOSIS FRENTE A LA BRAQUITERAPIA DE ALTA TASA DE DOSIS COMO MÉTODO DE SOBREIMPRESIÓN EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO

DOCTORANDO:

Alai Goñi Ramirez

Sº de Oncología Radioterápica

Fundación Onkologikoa Fundazioa, UGC Oncología Gipuzkoa, Donostia - San Sebastián

Doctorando por la Universidad del País Vasco – Euskal Herriko Unibertsitatea

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. Alfonso Gómez de Iturriaga Piña

Sº de Oncología Radioterápica

Hospital Universitario Cruces, Barakaldo

Biocruces Bizkaia Health Research Institute

Universidad del País Vasco – Euskal Herriko Unibertsitatea

TUTOR DE TESIS:

Cat. Luis Bujanda Fernández de Piérola

Sº Gastroenterología

Hospital Universitario Donostia, Donostia – San Sebastián

Enfermedades Hepáticas y Gastrointestinales del IIS Biodonostia

Universidad del País Vasco – Euskal Herriko Unibertsitatea

*Este trabajo de investigación cuenta con la aprobación del Comité Ético de Investigación del Área Sanitaria Gipuzkoa a fecha de 16 de Julio de 2019 con el código de protocolo **AGF-CPR-2019-01**.*

*Este trabajo de investigación fue seleccionado para presentación como comunicación oral en el **III. Congreso Mundial de Braquiterapia (WCB)** que estaba previsto celebrarse en Viena, Austria, en julio de 2020. Finalmente, debido a la pandemia COVID19, fue presentado en el **Congreso Europeo de Oncología Radioterápica (ESTRO)** como comunicación oral en el año 2021.*

Aita

Ama

Iker

eta Asierrentzat.

Nire ilobentzat. Nire koinatentzat.

Nire betiko eta betirako lagunentzat.

Eta zuretzat, Alaitz.

Bihotzez maite zaituztet.

AGRADECIMIENTOS:

A mi Aita, a mi Ama y a mis hermanos Iker y Asier.

Si hoy puedo escribir estas líneas es gracias a vosotros. No existen palabras ni tiempo suficiente para agradeceróslo.

A mis amigos, mis compañeros de vida.

A la Dra. Pagola, Dra. Sáenz de Urturi, Dr. Ortiz de Urbina y Dr. Rosa, por ser perseverantes en mi formación como médico y enseñarme todo lo que hoy sé sobre oncología y radioterapia.

A la Dra. De Paula y al Dr. Fernández, por inculcarme con la pasión necesaria las virtudes de los tratamientos de braquiterapia y formarme en las técnicas que hoy puedo ofrecer a mis pacientes.

Al Dr. Gómez de Iturriaga, por animarme, guiarme, asesorarme y ayudarme a dar forma a este trabajo de investigación.

Al Dr. Bujanda, por su predisposición y cercanía.

A Emma, por su infinita paciencia a la hora de infundirme conocimientos sobre estadística desde su rincón de la calle San Martín.

A Alaitz, mi incansable aventurera. Que tu cómplice sonrisa me acompañe siempre.

A todos y cada uno de mis compañeros y amigos del Sº de Oncología Radioterápica y Física Médica de Onkologikoa, donde me formé como médico especialista y trabajo actualmente, por formar un gran equipo y remar cada día en pos del bienestar y la salud de nuestros pacientes. Sois una gran familia.

Eskerrik asko a todos por estar ahí junto a mí.

A mis pacientes de braquiterapia de próstata; por un futuro mejor para todos ellos.

Abstract

Toxicity and clinical outcomes of LDR versus HDR brachytherapy boost in prostate cancer: propensity-score analysis.

Purpose or Objective: To determine and compare long-term biochemical control rates, survival and toxicity outcomes between brachytherapy-boost modalities (LDR versus HDR) in treatment of intermediate and high-risk prostate cancer patients.

Material and Methods: Between 2001 and 2016, 1136 patients with intermediate and high-risk prostate cancer were treated with external beam radiotherapy (EBRT) plus brachytherapy (BQT) boost in our institution; 675 with permanent Iodine-125 Low-Dose-Rate brachytherapy (LDR-BQT) boost and 461 with temporary Iridium-192 High-Dose-Rate brachytherapy (HDR-BQT) boost. From those, 555 LDR-BT patients and 361 HDR-BQT patients were selected for the execution of the propensity-score match, based on pre-treatment PSA, Gleason Score, clinical stage by MRI and duration of androgen deprivation therapy (ADT). Clinical outcomes and toxicity were evaluated and compared in these dose-escalation BT modalities. Toxicity was evaluated using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.

Results: A total of 408 paired (204 LDR-BT and 204 HDR-BT) patients were included in the final analysis after propensity-score matching. The median follow-up was 8 years for each cohort. Freedom from biochemical failure (FFBF) was 92.9% at 5 years and 81.5% at 10 years in LDR-BQT group, and 91.6% and 85.9% at 5 and 10 years HDR-BQT group, respectively. There was no difference in overall survival (OS) and prostate cancer specific survival (PCSS) at 10 years between modalities; 77.3% and 96.5% in LDR-BQT group and 78.4% and 96% in HDR-BQT group, respectively. Similarly, there was no statistical significant difference in metastases free survival at 10 years (92.1% in LDR-BQT and 92.7% in HDR-BT). Six months after treatment, genitourinary (GU) grade 3 or higher toxicity was 2.9% in LDR-BQT group and 2.0% in HDR-BQT group, with no grade 3 or higher acute gastrointestinal (GI) toxicity in both groups. GU grade 3 or higher late toxicity was statistically unfavorable for LDR-BQT: 19.1% and 24.5% at 5 and 10 years in LDR-BQT group, and 13.7% and 15.7% at 5 and 10 years in HDR-BQT group, respectively. No significant difference was found on gastrointestinal grade 3 or higher late toxicity: 4.9% at 5 years and 5.4% at 10 years in LDR-BQT group and 2.5% for both 5 and 10 years in HDR-BQT group.

Conclusion: Although both LDR-BQT and HDR-BQT boost modalities achieve excellent long-term biochemical and survival rates in combination with EBRT for intermediate and high-risk prostate cancer, late grade 3 GU toxicity was statistically unfavorable for LDR-BQT group. No differences in acute GU and GI toxicity were observed between LDR-BQT and HDR-BQT. Late grade 3 or higher GI toxicity was similar in both groups.

Índice

| | |
|---|----|
| 1. JUSTIFICACIÓN E INTRODUCCIÓN..... | 23 |
| 1.1. ANATOMÍA DE LA PRÓSTATA. HISTORIA NATURAL DEL CAP..... | 27 |
| 1.2 EPIDEMIOLOGÍA..... | 30 |
| 1.3 ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO..... | 32 |
| 1.4 CRIBADO EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA..... | 37 |
| 1.5 QUIMIOPREVENCIÓN..... | 38 |
| 1.6 HISTOLOGÍA. PATOLOGÍA..... | 40 |
| 1.7 DIAGNÓSTICO..... | 44 |
| PSA..... | 44 |
| TACTO RECTAL..... | 46 |
| ECOGRAFÍA TRANSRECTAL..... | 46 |
| BIOPSIA DE PRÓSTATA..... | 46 |
| TOMOGRAFÍA COMPUTERIZADA..... | 47 |
| GAMMAGRAFÍA ÓSEA..... | 48 |
| RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR..... | 48 |
| 1.8 FALLO BIOQUÍMICO Y RECAÍDA LOCAL..... | 54 |
| 1.9 ESTADIO CLÍNICO Y GRUPOS DE RIESGO..... | 57 |
| ESTADIO CLÍNICO..... | 57 |
| GRUPOS DE RIESGO..... | 61 |
| 1.10 TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA..... | 62 |
| VIGILANCIA ACTIVA..... | 62 |
| CONDUCTA EXPECTANTE..... | 65 |
| CIRUGÍA..... | 65 |
| RADIOTERAPIA..... | 70 |
| ESCALADA DE DOSIS:..... | 73 |
| HIPOFRACCIONAMIENTO Y SBRT:..... | 75 |
| PROTONTERAPIA:..... | 80 |
| TRATAMIENTO HORMONAL..... | 82 |
| HORMONOTERAPIA Y RADIOTERAPIA:..... | 85 |
| HORMONOTERAPIA Y CIRUGÍA:..... | 87 |
| BRAQUITERAPIA DE PRÓSTATA:..... | 88 |
| HISTORIA Y DESARROLLO HISTÓRICO DE LA BRAQUITERAPIA..... | 90 |
| MODALIDADES DE BRAQUITERAPIA..... | 91 |
| ISÓTOPOS..... | 93 |
| RADIOBIOLOGÍA..... | 94 |

| | |
|---|-----|
| TÉCNICAS DEL IMPLANTE DE BRAQUITERAPIA | 98 |
| RECORRIDO HISTÓRICO DE LA BRAQUITERAPIA EN ONKOLOGIKOA..... | 106 |
| APLICACIONES DE LA BRAQUITERAPIA | 108 |
| 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS | 138 |
| 3. MATERIAL Y MÉTODOS | 139 |
| 4. RESULTADOS..... | 157 |
| 5. DISCUSIÓN | 179 |
| 5.1 Resumen de los resultados obtenidos:..... | 179 |
| 5.2 Objetivo principal e hipótesis: | 179 |
| Toxicidad con sobreimpresión LDR-BQT:..... | 179 |
| Toxicidad con sobreimpresión HDR-BQT:..... | 188 |
| 5.3 Objetivos secundarios:..... | 193 |
| Supervivencia libre de recaída bioquímica (SLRBQ): | 193 |
| Supervivencia cáncer-específica (SCE):..... | 194 |
| Supervivencia libre de metástasis (SLM): | 194 |
| Supervivencia global (SG): | 195 |
| 5.4 Further refinements:..... | 197 |
| 5.4.1 Planificación Intraoperatoria (Real – Time). | 197 |
| 5.4.2 Dosimetría “in vivo” | 198 |
| 5.4.3 Resonancia Magnética Multiparamétrica | 199 |
| 5.4.4 <i>Novel Generation Imaging</i> y su impacto en la práctica clínica. | 202 |
| 5.5 Tablas:..... | 205 |
| 6. CONCLUSIONES..... | 208 |
| 7. REFERENCIAS - BIBLIOGRAFÍA..... | 210 |

Lista de Ilustraciones y Gráficas

| | |
|---|-----|
| <i>Ilustración 1. Epstein JI, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score.</i> | 43 |
| <i>Ilustración 2. Hamdy FC, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer.</i> | 64 |
| <i>Ilustración 3. Zietman AL, et al. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group.</i> | 74 |
| <i>Ilustración 4. Mitin T, et al. SBRT for Localized Prostate Cancer: Is it Ready for Take-Off?</i> | 79 |
| <i>Ilustración 5. Mitin T, et al. SBRT for Localized Prostate Cancer: Is it Ready for Take-Off? Biochemical Recurrence-Free Survival</i> | 79 |
| <i>Ilustración 6. Newhauser WD, Zhang R. The physics of proton therapy.</i> | 80 |
| <i>Ilustración 7. Kim S, et al. Late gastrointestinal toxicities following radiation therapy for prostate cancer.</i> | 81 |
| <i>Ilustración 8. Pinkawa M. Current role of spacers for prostate cancer radiotherapy.</i> | 89 |
| <i>Ilustración 9. Brenner DJ, Hall EJ. Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma.</i> | 96 |
| <i>Ilustración 10. Routman DM, et al. Permanent prostate brachytherapy monotherapy with I-125 for low- and intermediate-risk prostate cancer: Outcomes in 974 patients.</i> | 110 |
| <i>Ilustración 11. A. Goñi. 20 years of iodine-seed prostate brachytherapy: monotherapy outcomes in 1013 patients. Congreso SEOR 2019 y WCB 2021.</i> | 110 |
| <i>Ilustración 12. Prada PJ, et al. Long-term outcomes in patients younger than 60 years of age treated with brachytherapy for prostate cancer.</i> | 111 |
| <i>Ilustración 13. Xu MJ, et al. Single-fraction brachytherapy as monotherapy for early-stage prostate cancer: The UCSF experience.</i> | 117 |
| <i>Ilustración 14. Morton G, et al. Prostate high dose-rate brachytherapy as monotherapy for low and intermediate risk prostate cancer: Efficacy results from a randomized phase II clinical trial of one fraction of 19 Gy or two fractions of 13.5Gy.</i> | 118 |
| <i>Ilustración 15. Stock RG, et al. Biologically effective dose values for prostate brachytherapy: effects on PSA failure and posttreatment biopsy results.</i> | 120 |
| <i>Ilustración 16. Davis BJ, et al. The radial distance of extraprostatic extension of prostate carcinoma: implications for prostate brachytherapy.</i> | 120 |
| <i>Ilustración 17. Stone NN, et al. Multicenter analysis of effect of high biologic effective dose on biochemical failure and survival outcomes in patients with Gleason score 7-10 prostate cancer treated with permanent prostate brachytherapy.</i> | 122 |
| <i>Ilustración 18. Morris WJ, Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy (the ASCENDE-RT Trial): Survival Endpoints Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost to a Dose-Escalated External Beam Boost.</i> | 125 |
| <i>Ilustración 19. Hoskin PJ, et al. High dose rate brachytherapy in combination with external beam radiotherapy in the radical treatment of prostate cancer: initial results of a randomised phase three trial.</i> | 128 |
| <i>Ilustración 20. Hoskin PJ, et al. Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer.</i> | 130 |
| <i>Ilustración 21. Dayes IS, et al. Long-Term Results of a 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.</i> | 132 |
| <i>Ilustración 22. Sathya JR, 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.</i> | 132 |

| | |
|---|------------|
| <i>Ilustración 23. Kollmeier MA, et al. Salvage brachytherapy for recurrent prostate cancer after definitive radiation therapy: A comparison of low-dose-rate and high-dose-rate brachytherapy and the importance of prostate-specific antigen doubling time.....</i> | <i>134</i> |
| <i>Ilustración 24. Murgic J, et al. Focal Salvage High Dose-Rate Brachytherapy for Locally Recurrent Prostate Cancer After Primary Radiation Therapy Failure: Results from a Prospective Clinical Trial.</i> | <i>137</i> |
| <i>Ilustración 25. Murgic J, et al. Focal Salvage High Dose-Rate Brachytherapy for Locally Recurrent Prostate Cancer After Primary Radiation Therapy Failure: Results from a Prospective Clinical Trial.</i> | <i>137</i> |
| <i>Ilustración 26. Pareaje por puntaje de propensión.....</i> | <i>155</i> |
| <i>Ilustración 27. Kernel density estimate before match.</i> | <i>156</i> |
| <i>Ilustración 28. Kernel density estimate after match.....</i> | <i>156</i> |
| <i>Ilustración 29. Volumen próstático.....</i> | <i>162</i> |
| <i>Ilustración 30. Toxicidad acumulada \geq G3 GU para ambas técnicas. y = incidencia acumulada GU G3 por x = meses.</i> | <i>165</i> |
| <i>Ilustración 31. Toxicidad acumulada \geq G3 GU para ambas técnicas. y = incidencia acumulada GI G3 por x = meses.</i> | <i>165</i> |
| <i>Ilustración 32. Ejemplo de cistouretrografía mostrando estenosis uretral en próstata distal tras sobreimpresión con LDR-BQT.</i> | <i>169</i> |
| <i>Ilustración 33. Supervivencia libre de recidiva bioquímica (SLRBQ).</i> | <i>170</i> |
| <i>Ilustración 34. Supervivencia global (SG).</i> | <i>171</i> |
| <i>Ilustración 35. Supervivencia cáncer específica (SCE).....</i> | <i>172</i> |
| <i>Ilustración 36. Supervivencia libre de metástasis (SLM).....</i> | <i>173</i> |
| <i>Ilustración 37. Recaida en función de secuencia terapéutica con HDR-BQT.</i> | <i>175</i> |
| <i>Ilustración 38. Recaida en función de secuencia terapéutica con LDR-BQT.</i> | <i>175</i> |
| <i>Ilustración 39. SLRBQ al enfrentar los 4 subgrupos de manera independiente.</i> | <i>176</i> |
| <i>Ilustración 40. SG al enfrentar los 4 subgrupos de manera independiente.</i> | <i>178</i> |
| <i>Ilustración 41. Strouthos I, et al. Combined high dose rate brachytherapy and external beam radiotherapy for clinically localised prostate cancer.</i> | <i>198</i> |
| <i>Ilustración 42. Fotografía de Moskin Dosimeters.</i> | <i>199</i> |
| <i>Ilustración 43. Relación entre DIL y recurrencia local tras tratamiento de RT.</i> | <i>201</i> |
| <i>Ilustración 44. Phillips R, et al. Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer: The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial.</i> | <i>203</i> |
| <i>Ilustración 45. De Bruycker A, et al. PEACE V - Salvage Treatment of OligoRecurrent nodal prostate cancer Metastases (STORM): a study protocol for a randomized controlled phase II trial.</i> | <i>204</i> |

Lista de Tablas

| | |
|--|-----|
| Tabla 1. Zelefsky MJ, et al. Correlation of long-term biochemical outcome with post-treatment biopsy results for patients treated with 3-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer..... | 56 |
| Tabla 2. AJCC stage groupings 6th, 7th and 8th edition..... | 60 |
| Tabla 3. A. Goñi. 20 years of iodine-seed prostate brachytherapy: monotherapy outcomes in 1013 patients. Congreso SEOR 2019 y WCB 2021. | 109 |
| Tabla 4. Stish BJ, et al. Low dose rate prostate brachytherapy..... | 112 |
| Tabla 5. Institute NC. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v4. 0. Urinary disorders. | 151 |
| Tabla 6. Institute NC. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v4. 0. Gastrointestinal disorders. | 152 |
| Tabla 7. Cohorte inicial y cohorte tras emparejamiento. | 159 |
| Tabla 8. Relación entre T2c, Gleason y PSA..... | 160 |
| Tabla 9. Clasificación D'Amico (Riesgo)..... | 160 |
| Tabla 10. Volumen prostático. | 161 |
| Tabla 11. Edad al tratamiento..... | 161 |
| Tabla 12. Toxicidad G2 GU acumulada..... | 163 |
| Tabla 13. Toxicidad G2 GI acumulada..... | 163 |
| Tabla 14. Toxicidad acumulada GU y GI \geq G3..... | 164 |
| Tabla 15. Prevalencia toxicidad GU \geq G3..... | 166 |
| Tabla 16. Prevalencia toxicidad GI \geq G3. | 166 |
| Tabla 17. Supervivencia libre de recidiva bioquímica (SLRBQ). | 170 |
| Tabla 18. Supervivencia global (SG). | 171 |
| Tabla 19. Supervivencia cáncer específica (SCE)..... | 172 |
| Tabla 20. Supervivencia libre de metástasis (SLM)..... | 173 |
| Tabla 21. Secuencias terapéuticas..... | 174 |
| Tabla 22. Recaida bioquímica en función de secuencia terapéutica. | 174 |
| Tabla 23. SG en base a secuencia terapéutica. | 177 |
| Tabla 24. Comparación entre cohortes (toxicidad tardía GU y GI \geq G3) con LDR-BDT..... | 205 |
| Tabla 25. Comparación entre cohortes (toxicidad tardía GU y GI \geq G3) con HDR-BDT..... | 206 |
| Tabla 26. Comparación de supervivencias entre este estudio y trabajos aleatorizados con sobreimpresión LDR-BQT y HDR-BQT..... | 207 |

Abreviaturas y acrónimos

AAPM American Association of Physicists in Medicine

ABS American Brachytherapy Society

ACR American College of Radiology

AJCC American Joint Committee on Cancer

ALI Acelerador Lineal

ASTRO American Society for Radiation Oncology

AVD Actividades de la Vida Diaria

BQT Braquiterapia

CaP Cáncer de próstata

CBCT Cone beam computed tomography

CPRC Cáncer de próstata resistente a castración

DBE Dosis Biológica Equivalente

ESUR Sociedad Europea de Radiología Urogenital

FSE Fast Spin Echo

G1 Grado 1

G2 Grado 2

G3 Grado 3

G4 Grado 4

GGO Gammagrafía ósea

GI Gastrointestinal

GU Genitourinario

Gy Gray

HBP Hiperplasia benigna de próstata

HDR-BQT Braquiterapia alta tasa de dosis

HIFU Ultrasonido focalizado de alta intensidad

IGRT Radioterapia guiada por imagen

INE Instituto Nacional de Estadística

IPSS International Prostate Symptom Score

LDR-BQT Braquiterapia baja tasa de dosis

IMRT Radioterapia de intensidad modulada

MCE Mortalidad cáncer-específica

MLC Colimador multilámina

NCCN National Comprehensive Cancer Network

NIP Neoplasia prostática intraepitelial

OAR Órgano a riesgo

ORT Oncología Radioterápica

PI-RADS Prostate Imaging Reporting and Data System

PR Prostatectomía radical

PRA Prostatectomía radical abierta

PRL Prostatectomía radical laparoscópica

PRLAPR Prostatectomía radical laparoscópica asistida por robot

PSA Antígeno prostático específico

RMN Resonancia magnética nuclear

RMNmp Resonancia magnética nuclear multi-paramétrica

RMCC Resonancia magnética de cuerpo completo

RAO Retención aguda de orina

RTE Radioterapia externa

RTC3D Radioterapia conformada 3 dimensiones

RTOG Radiation Therapy Oncology Group

RR Riesgo Relativo

SABR Stereotactic Ablative Radiation Therapy

SBRT Stereotactic Body Radiation Therapy

SLP Supervivencia libre de progresión

SLRBQ Supervivencia libre de recidiva bioquímica

TC Tomografía computerizada

TDA Terapia Provación Androgénica

TR Tacto rectal

TRUS Ecografía transrectal

USC Curva Supervivencia Universal

VA Vigilancia activa

VPP Valor predictivo positivo

VPN Valor predictivo negativo

WW Watchfull Waiting

1. JUSTIFICACIÓN E INTRODUCCIÓN

Mientras se comienza a redactar este trabajo se estima que durante el año 2018 se han diagnosticado 18.1 millones de nuevos casos de cáncer en todo el planeta (1). Entre estos diagnósticos, es conocido que el cáncer de próstata (CaP) presenta un problema de salud pública de primer nivel, ya que se trata de la neoplasia más diagnosticada en el varón junto al cáncer de pulmón tanto en los EUA como en Europa (2). Como particularidad, la enfermedad es diagnosticada principalmente en estadios localizados en relación a la masiva utilización del antígeno prostático específico (PSA) a modo de cribado (3). La utilización del PSA, ampliamente extendida, es una práctica controvertida en la rutina clínica habitual; a pesar de la recomendación de utilizar dicha herramienta en varones convencidos de la utilización del cribado o *screening*, de la indicación únicamente bianual o de la necesidad de biopsias solo con determinaciones de PSA mayores a 10ng/mL, su utilización de manera rutinaria es un hecho (4). Como consecuencia de este manejo precoz, durante las últimas dos décadas se ha constatado un aumento de la supervivencia en los pacientes diagnosticados de CaP, cambiando el paradigma de la enfermedad y transformando a estos pacientes en largos supervivientes. Estos sobrediagnósticos conllevan a su vez sobretratamientos y exponen a los pacientes a efectos secundarios que son ahora fuente de controversia y discusión (5).

Dos son las principales armas terapéuticas para el tratamiento de esta enfermedad en su estadio localizado u órgano-confinado: la cirugía, principalmente la prostatectomía radical (PR), y la radioterapia (RT), en cualquiera de sus modalidades técnicas. La RT, que ha sido históricamente utilizada en el tratamiento del CaP y que presume de más de un siglo de experiencia, se utiliza en ciertas ocasiones en conjunción con el tratamiento de privación hormonal, también llamado tratamiento hormonal (TH) o hormonoterapia. Las modalidades de tratamiento utilizadas en RT son la radioterapia externa (RTE), en cualquiera de sus variantes técnicas (radioterapia conformada 3D (RTC3D), radioterapia de intensidad modulada (IMRT), radioterapia guiada por imagen (IGRT), la braquiterapia (BQT) y/o la combinación de las previas, siendo todas ellas valorables como arma terapéutica en función de las características del paciente y de su enfermedad.

A día de hoy no existe evidencia de nivel 1 que compare la efectividad de los tratamientos principales (cirugía, RTE, BQT), a pesar de que se han planteado algunos ensayos y realizado varios meta-análisis que recopilan datos de múltiples estudios principalmente retrospectivos (6). Los estudios aleatorizados controlados con intención curativa son limitados. El estudio ProtecT (*Prostate Testing for Cancer and Treatment*) mostró similares y muy altos ratios de supervivencia cáncer-específica (SCE) en pacientes tratados con cirugía, RTE o monitorizados con vigilancia activa (VA), a pesar de que las dos primeras modalidades de tratamiento mostraron mejores resultados en cuanto a progresión de la enfermedad y eventos metastásicos (7). Otro trabajo prospectivo realizado en Cleveland Clinic Foundation y en Memorial Sloan Kettering

Cancer Center evaluó los resultados de 2991 pacientes con CaP de riesgo bajo e intermedio tratados consecutivamente con PR, Braquiterapia de baja tasa de dosis (LDR-BQT) y RTE a bajas y altas dosis (más de 72Gy o menos de 72Gy) (8). A los 7 años, no se mostraron diferencias entre las técnicas en cuanto a supervivencia libre de recidiva bioquímica (SLRBQ) con la excepción de la RTE a bajas dosis, que mostraba peores resultados de control oncológico y evidenciaba que existe relación entre la dosis administrada y el control tumoral.

A la hora de analizar los efectos secundarios obtenidos en el ensayo ProtecT la PR se mostró como la técnica con mayor impacto en cuanto a la pérdida de continencia urinaria y potencia sexual, a pesar de que con el paso del tiempo ambas funciones se recuperaban paulatinamente. La RTE en cambio mostró un perfil más desfavorable en cuanto a clínica digestiva y los síntomas irritativos urinarios. Asimismo, se mostró que tanto la potencia sexual como la clínica urinaria empeoraban gradualmente en los pacientes sometidos a VA (9).

Otras dos grandes cohortes no aleatorizadas han evaluado también los efectos secundarios de los tratamientos sobre CaP localizado: el estudio PCOS (*Prostate Cancer Outcomes Study*) y el estudio CaPSURE (*Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor*) (10) (11). En el primero de ellos, tras 15 años de seguimiento, no se mostró ninguna diferencia significativa en cuanto a los efectos secundarios producidos por la RTE o la cirugía, señalando que normalmente todos los pacientes tratados con una técnica u otra padecen un empeoramiento progresivo en cuanto a calidad miccional y potencia sexual con el paso de los años. El estudio CaPSURE mostró datos similares a la hora de comparar las modalidades terapéuticas a los 5 y 10 años, con la novedad de que en este trabajo se incluían pacientes tratado con BQT. Respecto a este último grupo, se mostró que los pacientes padecían un empeoramiento en la función sexual similar a los pacientes tratados con PR, con menos síntomas genitourinarios (GU), pero con mayor incidencia de eventos gastrointestinales (GI).

Cabe destacar que en los estudios mencionados los pacientes monitorizados mediante VA presentaron mayor índice de eventos metastásicos y de progresión local, a pesar de que es el subgrupo que menos efectos secundarios padece tanto a nivel GU como GI. A pesar de ello, el estudio de *Scandinavian Prostate Cancer Group-4* señaló que el paulatino empeoramiento de la calidad miccional y de la función sexual que sufren estos pacientes puede ser debido al estrés de saberse portadores de una neoplasia (12). Como respuesta a estos estudios y a sabiendas de la evolución insidiosa de la enfermedad en sus estadios iniciales (pacientes de perfil de riesgo muy bajo y/o bajo) se han establecido y extendido los programas de VA, siendo ahora un porcentaje mayor los pacientes que son tratados con intención radical cuando el CaP alcanza la categoría de riesgo intermedio/alto.

Lás técnicas de tratamiento también han evolucionado, tanto en la cirugía con la introducción de la novedosa cirugía asistida por robot, como en la RT: los avances en el campo de la física y el desarrollo tecnológico permiten a día de hoy administrar grandes dosis de radiación respetando los órganos a riesgo (OAR) con mayores garantías. Aun

así, el tratamiento de elección para estos pacientes ya sea quirúrgico o mediante RTE no está definido, puesto que muestran cifras similares en cuanto a control oncológico y similares tasas de curación con diferencias en el perfil de efectos secundarios entre unos tratamientos y otros, tal y como se ha mencionado previamente.

El CaP se clasifica generalmente en enfermedad de bajo riesgo, riesgo intermedio y alto riesgo. Los pacientes que son analizados en esta serie son catalogados como de riesgo intermedio y alto a razón de las características que presentan al diagnóstico; estadio T (basado en el tacto rectal y/o imagen por resonancia magnética nuclear (RMN)), la determinación de PSA pretratamiento y los resultados de la biopsia de próstata con gradación mediante el Gleason Score. La descripción de grupo de riesgo más reconocida a día de hoy la establece National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (13):

- Riesgo bajo: T1c-T2a, PSA<10 ng/mL, Gleason score igual / menor a 6.
- Riesgo intermedio: T2b-T2c, PSA 10-20 ng/mL, Gleason score 7.
- Riesgo alto: T3a o superior, PSA>20 ng/mL, Gleason score 8 a 10.

Existen diferentes clasificaciones para definir los grupos de riesgo, existiendo pequeñas diferencias y discrepancias entre ellas. Una de las más conocidas y utilizadas es la clasificación de D`Amico, diseñada en 1998 y que principalmente se diferencia de la anteriormente descrita por clasificar la enfermedad T2c como de alto riesgo (14); este es el corte utilizado en este trabajo de investigación para realizar el pareamiento por puntaje de propensión que se detallará más adelante.

A la hora de discutir acerca de técnicas de RT es capital conocer que el CaP es una enfermedad dosis-dependiente, por lo que a una mayor dosis administrada en próstata se le presupone un mayor control tumoral, sobre todo en pacientes con enfermedad de riesgo intermedio y alto (15). El problema radica en qué técnica se define como “gold-standard” para esa llamada “escalada de dosis” y en señalar que modalidad ofrece mayor seguridad en cuanto a control tumoral con un menor índice de complicaciones y efectos secundarios.

Este aumento de dosis, sobreimpresión o *boost* de radiación se realiza normalmente como complemento a la radiación tras alcanzar una dosis-umbral administrada normalmente con RTE, que suele estar previamente definida; así, esta sobreimpresión puede administrarse o bien mediante RTE administrando la energía mediante aceleradores lineales, o mediante BQT. La BQT para el CaP se divide en la baja tasa de dosis (low-dose-rate, LDR-BQT), que consiste en la implantación de fuentes o *semillas* permanentes de ciertos isótopos, normalmente de yodo-125 (I125), paladio-103 (Pd103) y cesio-131 (Cs131) o en alta tasa de dosis (high-dose-rate, HDR-BQT), actualmente mediante implantación de fuentes temporales de iridio-192 (Ir192) (16).

Existen ciertas lagunas en la evidencia de primer nivel sobre el uso óptimo de la BQT a modo de sobreimpresión, dados los resultados heterogéneos que se han mostrado en diferentes trabajos, arrojando falta de consenso y ciertas discrepancias entre las series publicadas (17). Este trabajo de investigación tiene como objetivo enfrentar dos técnicas de sobreimpresión utilizadas para el tratamiento del CaP de riesgo intermedio y alto, la

LDR-BQT y la HDR-BQT, comparándolas en cuanto a resultados oncológicos y evaluando los efectos secundarios de las mismas en los pacientes. Actualmente es muy difícil, tal y como señaló el Doctor Michael J. Zelesfky en el 61 congreso ASTRO en Chicago, realizar un estudio prospectivo que enfrente ambas técnicas de sobreimpresión, dada la evidencia actual. Es por ello que este trabajo intenta arrojar luz sobre la citada cuestión e intenta dar respuestas a una problemática planteada desde hace años en torno a las técnicas de sobreimpresión.

Fundación Onkologikoa presenta, con más de 40 años de experiencia en el uso de la BQT en diferentes localizaciones anatómicas y tras 20 años de aplicaciones de BQT en próstata, una amplia experiencia y casística que sirven como base y lanzadera para este trabajo, que pretende arrojar luz sobre un tema no explorado hasta la fecha y que presenta un vacío en la literatura actual.

1.1. ANATOMÍA DE LA PRÓSTATA. HISTORIA NATURAL DEL CAP

La próstata (desde el griego *prostates*, “el que esta delante, protegiendo”) es una glándula de forma ovoidea y del tamaño de una nuez compuesta por tejido glandular, fibroso y muscular. Es parte del sistema reproductor masculino en los mamíferos. Se encuentra en la parte central baja de la pelvis, atravesada por la uretra y situándose adyacente al recto, la vejiga, los plexos venosos dorsales y peri-prostáticos, la musculatura pélvica y los nervios cavernosos. Debido a su forma, la próstata y el recto se separan una de la otra como dos superficies convexas, separadas por el septo resctovesical o la fascia de Denonvilliers. Las vesículas seminales están situadas con relación posterosuperior a la próstata, y secretan líquido seminal a los ductos deferentes que se transforman en los conductos eyaculadores, que se unen a su vez a la uretra en zona central de la próstata, cambiando por ello la uretra su angulación de 30 a 40 grados. La próstata en su conjunto está rodeada por una fina y fibrosa cápsula que se continúa con el estroma de la glándula.

La función principal de la próstata es la producción de líquido seminal que protege y nutre el esperma tras la eyaculación. La próstata contribuye aproximadamente un 30% al líquido seminal y las vesículas seminales los testículos y las glándulas bulbo-uretrales el 70% restante. Diferentes proteínas y enzimas, incluidas el ácido fosfatídico y el PSA son excretadas al líquido seminal. Este último antígeno, producido por células epiteliales prostáticas tanto benignas como malignas, es una proteasa que aporta licuefacción al coágulo seminal; es por ello que se puede encontrar en bajas concentraciones en el seroma y es útil tanto para el diagnóstico del CaP como para su monitorización post tratamiento.

Histológicamente la próstata consiste en una agrupación de glándulas tubulo-alverolares alineadas en dos capas celulares que están incrustadas en tejido conectivo formado por el colágeno y el músculo liso que forman el estroma prostático. Este estroma realiza función de esfínter durante la micción y excreta el líquido seminal contrayéndose durante la eyaculación.

Tanto la función como el crecimiento de la próstata están principalmente regulados por los andrógenos, siendo la testosterona el andrógeno principal. La testosterona es activada mediante la 5-alfa-reductasa en el estroma prostático, resultando en alfa-dihidrotestosterona. Esta molécula forma un complejo con los receptores intraprostáticos que enlazan con la respuesta del DNA, potenciando o alterando los genes regulados por andrógenos. Esta interacción se traduce en estimulación de la división celular, de la diferenciación o de la inhibición de la apoptosis. En las células epiteliales secretoras, esta estimulación se traduce en aumento de producción y secreción de líquido prostático. Este mecanismo endocrino está regulado a diferentes niveles, desde la secreción desde el hipotálamo de la hormona luteinizante hasta a nivel local en estroma prostático.

La próstata está dividida anatómicamente en cuatro zonas: la zona periférica, la zona transicional, la zona central y la zona de estroma fibromuscular anterior. La mayoría de los CaP se localizan en la zona periférica y menos frecuentemente en la zona transicional y central, aunque se considera que la localización no es un factor pronóstico (18). Los tumores localmente más extensos se localizan en la glándula posterior cerca de la cápsula, y los tumores más pequeños en la glándula antero-medial, según los análisis de muestras tras estudio de prostatectomías (19) (20). Se estima que un 50-97% de los CaP son de localización multifocal, situándose de manera unilateral o bilateral, hasta el punto de que ciertos autores han mostrado cifras del 77% de enfermedad multi-foco (21). A pesar de esta multilocalización, los estudios moleculares e histológicos de prostatectomías demuestran la presencia de una lesión index o dominante en la mayoría los CaP, siendo esta lesión la responsable de la patogenia del tumor (22) (23) (24) (25). Es quizá este el motivo de la discrepancia que se objetiva ocasionalmente y en función del estudio realizado entre los resultados de las biopsias y la pieza de prostatectomía tras una PR (26).

El CaP avanza localmente a través de las estructuras propias del tejido prostático, como ductos, estroma fibromuscular, vasos, y en ocasiones puede extenderse hasta realizar invasión perineural. Dentro del proceso de crecimiento tumoral a nivel local, se considera crítica la capacidad tumoral para progresar más allá del límite de la próstata, lo que se conoce como extensión extracapsular. La extensión extraprostática ocurre normalmente en dirección posterior y posterolateral. Los tumores de la zona transicional presentan menor tendencia a la expansión extracapsular a pesar de presentar cifras altas de PSA por alcanzar volúmenes tumorales importantes, por lo que en general se consideran de mejor pronóstico (27). En cambio, los tumores de la zona periférica sí presentan tendencia a la invasión extracapsular, con capacidad de invadir tejido adyacente, vesículas seminales, vejiga y recto (28). La extensión de la enfermedad extracapsular también está asociada con el estadio clínico y con el Gleason Score, más tarde detallado (14).

La vía de invasión más común de las vesículas seminales, principal estructura vecina, es por medio de una penetración tumoral por fuera de la próstata, en la base de la glándula, con crecimiento y extensión dentro del tejido blando que rodea cada vesícula. El PSA pre-tratamiento es asimismo predictivo de la extensión y de infiltración tumoral de las vesículas seminales: el ratio de CaP órgano-confinado es de 53% a 67% con cifras de PSA entre 4 y 10 ng/mL y entre 31% y 56% con PSA entre 10 y 20ng/mL (29) (30). Autores como D'Amico han reportado series donde ninguno de los pacientes con PSA menor de 4ng/mL presentaban afectación tumoral en las glándulas prostáticas (31). La extensión a vesícula vía conductos eyaculadores es rara, y más aun la metástasis desde la próstata (32). La extensión local del CaP puede afectar también posteriormente al recto, resultando difícil diferenciar el CaP de un tumor rectal primario (33).

Los lugares de metástasis más comunes del CaP son los ganglios linfáticos y los huesos. La diseminación ganglionar más común se da en la pelvis, con expansión posteriormente hacia ganglios retroperitoneales. El tamaño del tumor local y el grado de diferenciación

afectan a la propensión que pueda presentar la enfermedad a metastatizar a los ganglios linfáticos (34) (35); por ello, se considera que en pacientes de bajo riesgo la probabilidad de afectación nodal pélvica es menor del 10% (36). Además, existen diferentes modelos y tablas que, basándose en datos clínicos y patológicos, predicen la probabilidad de afectación ganglionar (37). Los nomogramas utilizados predicen la afectación nodal basándose en principalmente en tres factores: estadio clínico, PSA y Gleason Score (38). Además, para los pacientes prostatectomizados, existen nomogramas que indican la probabilidad de extensión ganglionar en función de los hallazgos de la pieza quirúrgica (39) (40). En añadido a la afectación pélvica nodal, el CaP puede originar metástasis en los ganglios supradiafragmáticos de diferentes localizaciones, incluidos los supraclaviculares (41).

Las metástasis óseas pueden ser múltiples o solitarias, y rara vez se objetivan al diagnóstico, acentuado este hecho por la utilización del PSA como técnica de cribado para el CaP (42). Por definición, las metástasis óseas son generalmente lesiones osteoblásticas, que radiológicamente pueden simular otras enfermedades como Paget o neoplasias primarias como osteosarcoma; más rara vez estas lesiones pueden tener características mixtas o incluso presentar un patrón osteolítico (43). En ocasiones la aparición de metástasis óseas puede preceder incluso en años a las manifestaciones urológicas. El esqueleto lumbar, el sacro y la pelvis son las localizaciones más comunes como resultado de una diseminación por el sistema venoso vertebral de Batson; aun así, las lesiones pueden aparecer en cualquier hueso del sistema esquelético al que la enfermedad accede por circulación sistémica. En series de autopsias también se han podido observar lesiones pulmonares de origen prostático, y en la amplia mayoría de los casos parece observarse también afectación ósea (44). Las lesiones metastásicas toman usualmente la forma de nódulos pequeños múltiples o de una diseminación linfática difusa, presentando rara vez grandes cargas tumorales.

Además de los ganglios linfáticos, huesos y pulmones, las regiones que le siguen en frecuencia de diseminación según series de autopsias son la vejiga, el hígado y las glándulas suprarrenales (45).

1.2 EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer es según el Instituto Nacional de Estadística (INE) la segunda causa de muerte en España en ambos sexos (27.5 de cada 100 defunciones) por detrás de las enfermedades del sistema circulatorio (30.3 de cada 100 defunciones) y por delante de las enfermedades del sistema respiratorio (11,7 de cada 100 defunciones) (46). El CaP en concreto es una enfermedad neoplásica de gran impacto social y económico, que supone a día de hoy un problema de salud pública de primer nivel, tanto por su alta incidencia como por su desarrollo oncológico normalmente de lenta evolución, con un impacto directo en la calidad de vida del varón (47).

En los EUA es el segundo tumor más frecuente tras el tumor de piel no melanoma, estimándose que uno de cada siete varones será diagnosticado de CaP a lo largo de su vida; además, se presenta como la tercera causa por muerte en varones con una tasa bruta de mortalidad de 25.4 x 100.000 habitantes, estimando que uno de cada treinta y ocho varones morirá por esta enfermedad (48). Como ejemplo de dicho impacto, está estimado que el riesgo de padecer CaP en los EUA es del 21% para la etnia afroamericana, que corresponde a un riesgo de muerte por CaP de alrededor del 5%. Así, durante el año 2018 en los EUA se estimó que hubo 164.690 nuevos casos de CaP y que 29430 varones fallecieron a causa de esta enfermedad (49).

Está ampliamente demostrado que la incidencia del CaP varía ampliamente entre los países y las poblaciones étnicas, difiriendo las tasas de enfermedad hasta en 100 veces (50): la tasa de incidencia más baja se registra en Asia (1,9 casos por 100000 habitantes en China) y la más alta en Norteamérica y Escandinavia, sobre todo en afro-americanos (249 por 100000 habitantes). Asimismo, la mortalidad por dicha causa también se altera en función de la geo-localización; la más alta se halla en el Caribe (28:100000 habitantes/año) y la más baja en el sudeste asiático, China y el norte de África (menor de 5:100000 habitantes/año) (51). En contrapunto a este dato, la mortalidad por CaP sufrió un reseñable aumento de Japón desde 1960 al año 2000, cuando se estabilizó la mortalidad (52). A pesar de que los afroamericanos han presentado una declinación mayor de la mortalidad por CaP que los hombres de etnia blanca desde la década de 1990, se estima que su tasa de mortalidad sigue siendo 2,4 veces mayor que la de los blancos (53).

Es por estas discrepancias que existen muchas explicaciones posibles para aclarar las variaciones de incidencia de CaP a nivel mundial. Al fin y al cabo, el acceso a los cuidados de la salud y la calidad de estos, la precisión en los registros de cáncer y la penetrancia de la detección con PSA afectan a la calidad de las tasas de incidencia y mortalidad informadas por cada país (54). Aun así, queda patente que existió una bajada más acentuada en la mortalidad por CaP en los países con un elevado uso de la detección mediante PSA, en comparación con aquellos países en los que dicha detección no estaba extendida a principios de siglo (55).

Se considera que tras la introducción del PSA, la mortalidad pico se dio en 1991 (56); posteriormente se registró una bajada constante en la mortalidad por CaP, ya que hasta

ese año, las tasa de mortalidad había ascendido paulatinamente (57). Además, la tasa de mortalidad por CaP en hombres blancos ha caído en EEUU hasta niveles inferiores a los observados antes de la introducción del PSA, en el año 1987 (58). La hipótesis principal se basa en el tratamiento más intensivo y multidisciplinar que se comenzó a aplicar a mediados de la década de 1980 (59).

En España, la incidencia aumentó drásticamente desde principios de los años 90 por la introducción del PSA como método de cribado. Se estimó que la tasa de incidencia ajustada a la población estándar europea pasó de 54.1 por 100.000 habitantes en el periodo 1993-1997 a 96.4 en el periodo de 2003-2008 (60). En la Comunidad Autónoma Vasca la tasa de incidencia se situó en 73.8 casos por cada 100.000 habitantes, situándose en cabeza a nivel estatal en gran medida por la utilización de PSA en forma de cribado según la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) (61). A ello hay que añadirle una tendencia a incrementarse paulatinamente, que podría explicarse tanto por el cribado como por el envejecimiento poblacional.

La tendencia de mortalidad por CaP en España es similar a la de otros países industrializados, identificándose dos periodos estadísticamente significativos (62). Por un lado, de 1975 a 1998, con un incremento anual de 0.8% y de 1988 a 2006, con un descenso del 3.6% anual (63). Aunque la hipótesis más probable es que la introducción del cribado con PSA haya contribuido significativamente al descenso de mortalidad, las causas reales no pueden establecerse a partir de estudios descriptivos. Otros factores que podrían haber influido son las mejoras en los tratamientos con intención curativa, como se ha descrito previamente que ocurrió en los EUA, los cambios en los registros de las muertes o / y la mejora de la calidad de los certificados de defunción (64).

A día de hoy, el 90% de los nuevos casos de CaP son potencialmente curativos y el 65% de los casos son diagnosticados en estadio T1. Por otro lado, un 4% de los pacientes son metastásicos en el momento del diagnóstico. Aproximadamente el 50% de los nuevos casos se objetivan en varones entre 60-70 años de edad. De los pacientes diagnosticados un 5-6% tendrán antecedentes familiares de CaP, y en ellos, el 92% presentan antecedentes en padres y/o hermanos (62).

1.3 ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

El proceso de carcinogénesis del CaP es complejo y multifactorial. A pesar de que todavía no se conoce la causa específica de iniciación y de la progresión de la enfermedad, es evidente que la genética y el medio ambiente desempeñan un papel crucial en la evolución del CaP y su carcinogénesis (65). Con ello, de todos los factores de riesgo conocidos y estudiados está establecido que el más importante es el envejecimiento del varón, puesto que la mediana de diagnóstico se establece a día de hoy en 68 años. Estos son los factores de riesgo más importantes y destacables:

- **Edad:** La edad es factor más importante para el diagnóstico del CaP. La enfermedad se diagnostica rara vez por debajo de los 40 años (<2%), pero la incidencia aumenta rápidamente a partir de entonces (66). Según datos de autopsias, el 70% de los varones mayores de 80 años y el 40% de los varones mayores de 50 años presentan evidencia patológica y celularidad de CaP; por tanto, la prevalencia de malignidad basada en examen histológico de la próstata en varones sin evidencia clínica de CaP es mucho mayor que la tasa de enfermedad diagnosticada clínicamente (67). La introducción del cribado provocó un cambio en la edad del diagnóstico, incrementándose la incidencia en varones de 50-60 años hasta en un 50%. En contrapartida, la incidencia de nuevos casos disminuye para los hombres de 80 años puesto que se realiza un menor número de biopsias a partir de ese rango de edad. Se podría concluir que el CaP tiene una relación más ligada a la edad que cualquier otro tipo de enfermedad neoplásica.
- **Raza / Etnia:** Como ya se ha comentado en el apartado *epidemiología*, la incidencia de la enfermedad es mayor en afroamericanos - negros que en blancos, hispanos o asiáticos. Las tasas de incidencia promedio anualizadas por cada 100.000 habitantes son de aproximadamente 1600, 100 y 700 para varones afroamericanos, blancos y asiáticos-americanos respectivamente (68). Además de esto, la edad de diagnóstico en los hombres afroamericanos es menor respecto al resto de etnias mencionadas, con mayores niveles de PSA, Gleason Score y estadios más avanzados al diagnóstico (69).
- **Asociación Familiar:** Se han identificado ciertos genes que podrían participar en la oncogénesis con mayor o menor penetrancia, además de que existen evidencias epidemiológicas desde hace años de que el CaP tiene un importante componente genético (70). Múltiples trabajos han demostrado esta evidencia, incluido un amplio trabajo caso-control del John Hopkins Hospital (71); en este trabajo, se objetivó que el riesgo de padecer CaP se multiplicaba por cinco cuando había dos familiares cercanos afectados, y que el riesgo relativo (RR) aumentaba a 11 cuando había tres familiares afectados. En un trabajo canadiense, la frecuencia con el que un CaP se detectaba en pacientes con un familiar de primer grado afecto era 2.6 veces mayor

que en pacientes sin relación familiar (72). Esta asociación familiar cobra especial importancia en los pacientes con diagnóstico a edad temprana habiendo evidencia en un estudio de que la asociación familiar puede llegar a aparecer en un 43% de los pacientes con diagnóstico de CaP en menores de 55 años. Además, el riesgo se incrementa aproximadamente por dos en el resto de edades cuando se tiene uno o más familiares de primer grado afectados (hermano/padre) (73). Todos estos resultados se confirmaron en un meta-análisis que demostró que el riesgo aumenta conforme el número de miembros de la familia afectados, a su grado de parentesco y a la edad del diagnóstico (74).

En definitiva, pese a que la mayoría de los casos de CaP son de origen poligénico, existen tres observaciones epidemiológicas de peso; los parientes de pacientes menos de 55 años de edad tienen mayor riesgo de contraer CaP que aquellos con parientes afectados de más edad, el agrupamiento familiar es mayor en las familias que se observa un inicio temprano de CaP y la cantidad de miembros afectados y la edad de comienzo de su enfermedad son los determinantes más importantes del riesgo familiar (75). Aun así, todas estas relaciones familiares quedan supeditadas a los factores ambientales / medioambientales que comparten las familias y pueden impactar en la genética. De los estudios segregacionales realizados, el más importante hasta la fecha concluyó que la relación familiar podía ser explicada por modelo de herencia mendeliana en un concreto gen autosómico dominante que afecta a los pacientes con diagnóstico en edad temprana (76). Este alelo, altamente penetrante, resultaba en CaP en el 88% de personas a los 85 años de edad. En el resto del estudio se concluye que los cánceres esporádicos son más frecuentes que los hereditarios/familiares (85-90% contra 10-15%) y que solo el 9% de todos los cánceres que se presentan a los 85 años tienen componente genético.

- Factores genéticos: Los progresos en citogenética y en análisis de polimorfismos han facilitado la identificación de regiones del genoma humano asociado con diferentes tipos de cáncer; para el CaP en concreto, los genes de alta susceptibilidad son HPC1, HPC2 y MSR1. Aun así, todo parece indicar que hasta la fecha solo se ha descubierto una pequeña parte de estos genes. El gen HPC1, un raro gen autosómico dominante que codifica la enzima RNaseL y que tiene alta actividad antiviral y pro-apoptósica, otorga altas probabilidades CaP a los portadores (77). Este ha sido ligado a familias con diagnóstico temprano de CaP, aunque esto no se ha confirmado en todos los estudios realizados (78). Otros genes en estudio serían HOXB13, ELAC2, MSMB, LMTK2, KLK3, CPNE3, IL16, CDH13 y HNF1B. Otras mutaciones genéticas normalmente relacionadas con cánceres de otra estirpe también pueden tener su importancia; como ejemplo, parece que la mutación en BRCA2 eleva el RR en 4.7 comparativamente con los no portadores (79) (80).

Además de estos factores genéticos, los cambios epigenéticos como las metilaciones anormales del DNA también han sido estudiadas como causantes de la desregulación o de la pérdida de expresión de ciertos genes (81). Como ejemplo, se ha observado que la metilación anormal en ciertas partes del genoma del CaP impacta en la expresión del gen GSTP1 (82). La pérdida de GSTP1 está en relación con la respuesta inmune – inflamación y el desarrollo del CaP (83).

- Factores dietéticos: Diferentes alimentos se han asociado con aumento de la incidencia del CaP; existen trabajos que indican que ciertas deficiencias en la dieta pueden impulsar el desarrollo de esta enfermedad (84). Esto ha sido apoyado por estudios migratorios que muestran mayores tasas de CaP en asiáticos residentes en los EUA en comparación a sus compatriotas residentes en Asia (85); de la misma manera, se considera que la dieta occidental posee una mayor carga de colesterol y de hormonas como estrógenos y andrógenos, que se relacionan con la carcinogénesis del CaP (86). Diversos trabajos han demostrado que las dietas altas en fibra y bajas en grasas están relacionadas con una menor incidencia de CaP (87). La ingesta de grandes cantidades de ácido alfa-linoleico y bajas cantidades de ácido linoleico parece estar asociada con un mayor riesgo, tal y como demostró un estudio de Canadá (88). Esta combinación es común en alimentos como carnes rojas y algunos productos lácteos. Aun así, un meta-análisis demostró solo una débil asociación entre una ingesta elevada de grasa total y riesgo de CaP (RR:1.2) y advirtió acerca de un alto grado de heterogeneidad entre los estudios publicados (89). En concreto, estos son los nutrientes – alimentos que parecen estar en relación con la enfermedad:
 - Fruta y verdura: Se considera que una dieta baja en fruta y verdura impacta negativamente en la aparición del CaP. Asimismo, la ingesta de verduras crucíferas (brócoli, coliflor) se asoció con un riesgo significativamente menor de tumores extra-prostáticos (90).
 - Licópeno y productos a base de tomate: Es conocido que el licopeno tiene propiedades antioxidantes. En una revisión que analizó 72 trabajos epidemiológicos, 57 de ellos asociaba el consumo de tomate a una reducción en la incidencia del CaP (91). Además, en 35 de ellos la diferencia era estadísticamente significativa. Existen dos grandes estudios prospectivos en los que se demuestra la relación entre el consumo de tomate y una menor incidencia de CaP; en uno de ellos, con 14000 varones analizados, el tomate era uno de los cuatro alimentos asociado estadísticamente a una reducción en la incidencia de la enfermedad (92).
 - Soja: Las hipótesis en torno a estos alimentos se basan en el mayor consumo de soja en países asiáticos, donde la incidencia de la enfermedad es menor,

y su dieta rica en isoflavonas. Se ha demostrado que las isoflavonas inhiben el crecimiento de las células prostáticas en ratones (93).

- Selenio y vitamina E: Ambas fueron valorados como agentes protectores en base a diferentes estudios (94) (95). El estudio SELECT, que aleatorizó en cuatro brazos a 35533 varones (selenio, vitamina E, ambos o placebo) no mostró diferencias entre brazos, pero objetivó un RR de 1.17 en aquellos varones del brazo de la vitamina E (96).
- Alcohol: Algunos estudios iniciales propusieron una relación entre el consumo moderado-alto de alcohol y el CaP (97); a pesar de ello, estudios más recientes no objetivaron dicha asociación (98).
- Café: El consumo de café parece estar asociado con un menor riesgo de mortalidad por CaP según el *Health Professionals Follow-up Study*, donde la disminución en el riesgo era inversamente proporcional al aumento del consumo de este alimento. Esta relación inversa parece estar relacionada con otros elementos del café que no son la cafeína, ya que la protección se reproduce en varones que consumen café descafeinado (99).
- Calcio y Vitamina D: Los estudios epidemiológicos sugieren que la relación entre los niveles de vitamina D, calcio, consumo de lácteos y la incidencia de CaP es compleja ya que no todos encuentran relación entre niveles bajos y un aumento del riesgo. La deficiencia de esta vitamina suele asociarse con otros factores de riesgo epidemiológicos, como la edad, la raza afroamericana e incluso el área geográfica de residencia. Aun así, trabajos importantes han demostrado un modesto aumento de riesgo (100).
- Tabaco: Debido a que el cadmio presente en los cigarrillos puede aumentar la concentración de andrógenos circulantes, el hábito de fumar puede tener impacto tanto en el riesgo de desarrollar CaP como en pronóstico al aumentar la actividad de los receptores androgénicos (101). Este impacto es mayor en afroamericanos y aumenta el riesgo de recurrencia y de mortalidad. Existen trabajos que relacionan fumar con diagnósticos en estadios más avanzados y mortalidad más alta (102).
- Obesidad y actividad física:
 - Diferentes meta-análisis han demostrado una pequeña pero estadísticamente significativa asociación entre la enfermedad y la obesidad (103). Lo que sí parece claro es la relación entre la obesidad y la agresividad de la enfermedad, con un aumento tanto en la tasa de recurrencia bioquímica tras tratamiento como en la mortalidad cáncer específica (MCE) (104) (105). En este caso, ambos aumentos son proporcionales al grado de obesidad que presentan los varones.
 - Las alteraciones en el metabolismo de la insulina, y en concreto en el factor de crecimiento de la insulina *like* IGF-1 parecen estar en relación con un

aumento de riesgo. IGF-1 promueve la proliferación celular e inhibe la apoptosis de células normales y de las células tumorales de la próstata (106).

- Andrógenos e inhibidores de 5-alfa reductasa: En principio se desconoce si las concentraciones séricas de testosterona, de dihidrotestosterona y otros derivados andrójénicos activos se asocian con un incremento de la incidencia; lo que sí se conoce es que la ausencia a largo plazo de exposición de la próstata a los andrógenos parece protegerla contra el desarrollo del cáncer (107). No está establecida una relación dosis-respuesta por lo que el papel de los andrógenos no está del todo definido. A pesar de ello diferentes ensayos aleatorizados han demostrado una disminución significativa del CaP tras el uso de inhibidores; tras cuatro años de seguimiento, el uso de dutasterida redujo la incidencia de CaP diagnosticado por biopsias en un estudio (108). En otro trabajo publicado en 2013 y en el que se profundizará posteriormente, se concluyó que el uso de finasterida disminuía el riesgo de CaP hasta en un tercio (109). A pesar de ello y como contrapunto, aumentó el riesgo de CaP de alto grado en los pacientes que tomaron dicho fármaco.
- Infecciones de transmisión sexual (ITU): La infección e inflamación crónica de la próstata pueden ser factores que contribuyan en el desarrollo de la enfermedad por la hiper-proliferación celular que se produce para reemplazar el tejido dañado; prostatitis, sífilis, trichomonas vaginalis y otras infecciones del tracto GU son ejemplo de ello. A pesar de que existen estudios que han ligado las ITU con esta enfermedad, esta relación no queda del todo clara según trabajos posteriores, por lo que los datos disponibles hoy en día son contradictorios (110) (111).

1.4 CRIBADO EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA

El cribado del CaP mediante PSA es un asunto controvertido, con datos contradictorios y que son fuente de discusión, pero que a día de hoy es recomendado por ciertas guías urológicas. El PSA es una proteína con peso molecular de 33.000 que fue identificada por primera vez en 1979 (112). Esta proteína puede detectarse no solo en el tejido prostático normal y en el tumoral, sino también en la hiperplasia prostática (HBP) y en el líquido seminal, y está localizada en el citoplasma de las células epiteliales ductales y en la lámina ductal (113). A pesar de su utilización como técnica de cribado, el PSA ha sido también detectado con técnicas inmunohistoquímicas en páncreas y glándulas salivares e incluso en mujeres, por lo que su detección no es absolutamente específica del tejido prostático (114).

A día de hoy todavía no queda claro si la aplicación de PSA a modo de cribado mejora la supervivencia global (SG) y la SCE, los dos objetivos primordiales a la hora de tratar a los pacientes con CaP, o si los beneficios del cribado superan el sobrediagnóstico y sobretratamiento que este puede producir. Existen meta-análisis que invitan a pensar que el cribado con PSA podría producir un mínimo beneficio en cuanto a MCE pero no en SG (115).

Dos son los principales estudios aleatorizados que analizan el cribado en el CaP, mostrando resultados antagónicos y mutuamente contradictorios:

- El PLCO TRIAL (*Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial*) aleatorizó entre 1993 y 2001 a 76.000 pacientes a intervención mediante cribado de PSA contra observación (116). Los pacientes del primer grupo realizaron determinación de PSA durante 6 años y se les practicó una exploración mediante tacto rectal (TR) durante 4 años. La última actualización de este trabajo, publicada en el año 2017 y con una mediana de seguimiento de 15 años, continuaba sin mostrar una reducción de la MCE en el grupo de la intervención (117). Por ello, se concluye que el cribado sistémico no ofrece superioridad frente a las determinaciones PSA puntuales a discreción del facultativo.
- El estudio ERSCP (*European Randomized study of Screening for Prostate Cancer*) contó con aproximadamente 182000 pacientes de entre 55 y 69 años de 8 países europeos (118). La última actualización de este trabajo, con 16 años de seguimiento, demuestra diferencias significativas en cuanto a SCE e incidencia de metástasis a favor de aquellos que realizaron el cribado, beneficio que además se aumenta conforme se van acumulando años de seguimiento (119).

1.5 QUIMIOPREVENCIÓN

Se entiende como quimioprevención la utilización de fármacos o sustancias químicas con el objetivo de prevenir la aparición futura de una enfermedad. Es considerado que la carcinogénesis entre células normales y las células cancerígenas es un proceso de largos años de evolución, puesto que durante el proceso pueden presentarse células intermedias o precursoras de la enfermedad cancerígena siendo en ese punto donde la quimioprevención juega un papel importante. Este estado intermedio ofrece la oportunidad de realizar acciones que pueden evitar la posterior aparición de la enfermedad, ya sea mediante cambios en el estilo de vida de los pacientes o utilizando fármacos capaces de inhibir los pasos moleculares de la ruta de la carcinogénesis.

El objetivo de la quimioprevención primaria oncológica consiste en reducir la incidencia de cáncer para poder evitar así al máximo los efectos secundarios y la morbilidad asociada a los tratamientos. En cuanto al CaP, se considera una enfermedad de perfil óptimo para ello, puesto que su incidencia, prevalencia, larga e insidiosa evolución y mortalidad así lo indican. Además, conociendo los factores de riesgo que predisponen a la enfermedad, se puede intuir que personas tiene riesgo bajo, intermedio o alto de padecer CaP (120).

Se considera que el análisis más completo referente a este tema lo arrojó el trabajo *Prostate Cancer Prevention Trial* (PCPT) con los resultados de su trabajo (109). Este trabajo, que se puso en marcha en el año 1991, supuso la implementación a gran escala de una estrategia de quimioprevención para el CaP. Así, el PCPT intentó testar la hipótesis de que el tratamiento con finasterida, que induce una deficiencia adquirida de la 5-alfa-reductasa tipo 2, podría reducir la concentración de DHT en próstata impidiendo la carcinogénesis necesaria para el desarrollo del CaP.

Este trabajo se dio por finalizado casi año y medio antes de lo previsto por un comité independiente de monitorización puesto que el objetivo de reducción del riesgo en 25% utilizando finasterida ya había sido alcanzado. Se objetivó y se concluyó lo siguiente:

- La prevalencia de CaP fue reducida en 24.8% en aquellos pacientes asignados aleatoriamente a tomar finasterida en comparación con aquellos que tomaron placebo.
- La prevalencia de neoplasias grado 7 a 10 de Gleason fue superior en el grupo de finasterida en comparación con el grupo placebo.
- Los efectos secundarios más frecuentes en el brazo de finasterida fueron de estirpe sexual, en cambio, en el grupo placebo se encontraron más efectos a nivel GU.
- El 98% de los tumores diagnosticados en ambos grupos eran confinados a la glándula prostática.
- La reducción del riesgo tras la utilización de finasterida se mantuvo en los grupos de riesgo que se habían diseñado: edad, raza, antecedente familiar y PSA.

- Un análisis posterior demostró una sensibilidad mejorada del TR en aquellos que tomaron finasterida además de en los subgrupos mencionados en el punto anterior (121).
- La sensibilidad del PSA para el diagnóstico fue mayor en aquellos pacientes del grupo de finasterida (122).

La interpretación de los resultados de este estudio no es sencilla y ha generado un amplio debate en la esfera científica. Por un lado, existe una corriente que concluye que con el uso de la finasterida los cánceres de bajo grado (Gleason 6) fueron evitados, con el consiguiente ahorro sanitario y evitando el sobrediagnóstico y el sobretratamiento a los pacientes, desapareciendo los cánceres significativamente no-mortales. Por otro, la utilización de finasterida resultó en un aumento de la enfermedad de alto grado, lo que se traduce normalmente en tratamientos más agresivos y en estrategias terapéuticas de larga duración, con sus consiguientes puntos negativos como previamente se ha mencionado, pero a la inversa; mayor gasto sanitario, tratamientos crónicos, etc. En añadido, tal y como se ha citado la finasterida tiene impacto en la salud sexual de los pacientes con un deterioro significativo en comparación a placebo, que además se mantuvo en una revisión posterior a los años (123).

Con estos datos en mano y por ante la falta de consenso actual hoy en día no está establecido ningún protocolo de quimioprevención, a pesar de que esta enfermedad, dadas sus particularidades, pueda ser atractiva para ello.

1.6 HISTOLOGÍA. PATOLOGÍA.

Tal y como se ha comentado previamente, la próstata está compuesta por tejido glandular, muscular y fibroso. Dentro de las neoformaciones que pueden encontrarse dentro de su tejido, la neoplasia intraepitelial prostática (NIP) se describe como una formación que consiste en ácinos prostáticos de arquitectura benigna o conductos revestidos por células con atipia citológica (124). La NIP de alto grado aparece como lesión precursora de muchos adenocarcinomas prostáticos, pero esta lesión no debe informarse en los reportes diagnósticos, ya que el diagnóstico no es fácilmente reproducible entre diferentes patólogos (125).

Entre el 90 y 95% de todos los CaP son adenocarcinomas, sobre todo de tipo acinar, ya que este surge de las glándulas acinares periféricas. Dentro del adenocarcinoma existen otras variantes morfológicas, como el ductal, en células en anillo de sello, de patrón cribiforme o neuroendocrino; estos últimos de peor pronóstico (126). La mayoría de los adenocarcinomas prostáticos ductales se encuentra en un estadio avanzado al diagnóstico y presentan comportamiento agresivo, por lo que deben considerarse de alto riesgo de entrada (127). El carcinoma escamoso de próstata primario es muy inusual y se asocia con muy baja supervivencia (128). En cambio, el adenocarcinoma mucinoso de la próstata no parece ser más agresivo que la variante no mucinosa (129).

En función de las características celulares que presente (nucleo, pleomorfismo, formación glandular e invasión del estroma) el CaP es catalogado como poco, moderado o muy diferenciado (130). Inicialmente, Gleason y Mellinger propusieron la mundialmente extendida clasificación pronóstica de Gleason, basada en el estadio clínico y en el grado de diferenciación morfológico (131) (132); el patrón primario (el más predominante) y el secundario (el segundo más prevalente) son identificados y asignados con un número del 1 al 5, siendo el número 1 el patrón más diferenciado y el 5 el menos diferenciado. Si el tumor contiene solamente un patrón histológico, se selecciona el mismo número para ambos. En total, la puntuación máxima es de 10, obtenida sumando los dos patrones de puntuación máxima.

La mayor limitación que presenta esta escala, a pesar de que es una de las herramientas con mayor potencia predictiva de invasión y metástasizacón, es la subjetividad que presenta a la hora de definirla por parte de los médicos patólogos; se ha descrito una importante variabilidad intra-observador e inter-observador a la hora de describir la misma pieza en patólogos no especializados en el área (133). A pesar de ello, esta discrepancia parece mucho menor entre expertos en patología urológica (134). Además, el error a la hora de gradar el tumor puede acentuarse por el hecho de que las muestras obtenidas por biopsia son solo una pequeña proporción con comparacón con la muestra total de la próstata, y de que la muestra obtenida no siempre es representativa de la diferenciación tumoral. Por ello, existen trabajos que indican que los patólogos tienden a infragradar las muestras de las biopsias en comparacón con la muestra de prostatectomía (135) (136). Es además difícil de definir la localizacón y la extensón tumoral mediante los resultados obtenidos por biopsias (137).

El primer patrón o el grado primario de la escala de Gleason aporta información adicional pronóstica, en particular en la puntuación 7, ya que se han objetivado diferencias en tasas de recidiva bioquímica (RBQ) al enfrentar Gleason 3 + 4 con Gleason 4 + 3 (138). Por ello, es importante reconocer los tumores con Gleason 4, puesto que estos tumores tienen un pronóstico peor que aquellos con patrón Gleason 3 primario (139). El porcentaje de cilindros de biopsia positivos obtenidos en biopsias también parece tener impacto clínico y es factor pronóstico (140) (141).

Las características histológicas tumorales del CaP mudan según el paso del tiempo y la evolución de la enfermedad. Existe constancia de la transformación histológica hacia un grado mayor tras la comparación histológica de los ganglios linfáticos metastásicos con la muestra obtenida inicialmente de la próstata en un 45% de los pacientes (142).

Desde que fue descrito el sistema de gradación de Gleason a finales de los años sesenta, se han desarrollado avances tanto el diagnóstico como el tratamiento del CaP. Los avances en diagnóstico patológico han contribuido a la modificación de la escala en ciertas ocasiones. La actualización en el año 2005 por parte de la *International Society of Urological Pathology* estableció las bases de la escala actual (143):

- *Patrón 1*: Nódulos circunscritos o nódulos separados, pero estrechamente agrupados, uniformes, redondeado u ovals y con ácidos de tamaño mediano.
- *Patrón 2*: Similar al patrón 1. Un nódulo en el borde del tumor puede ser mínimamente infiltrativo. Las glándulas tienen una disposición más laxa y no son tan uniformes como en el patrón Gleason 1.
- *Patrón 3*: Conformado por unidades glandulares separadas, típicamente más pequeñas y con infiltraciones en y entre ácidos prostáticos no neoplásicos. Se observa marcada variación de tamaño y forma.
- *Patrón 4*: Variación glandular; cribiformes de gran tamaño, microacinares fusionadas y con lumen glandular mal formado. Puede verse patrón hipernefromatoide.
- *Patrón 5*: Compuesta por ausencia de diferenciación glandular; láminas sólidas, cordones o células aisladas. Se objetiva necrosis central y masas papilares.

En añadido a lo citado, en el año 2015 Epstein et al. presentaron un nuevo sistema de gradación argumentando que el sistema Gleason “clásico” presenta como escala pronóstica varios problemas o aspectos incorrectos (144):

1. Los Score 2-5 no se asignan en la actualidad y ciertas histologías que anteriormente fueron definidas como Gleason 6 son ahora valoradas como 7, otorgándoles a los Gleason 6 contemporáneos mejor pronóstico que a los Gleason 6 históricos.
2. Los resultados del Gleason score se agrupan en tres grupos (6, 7, 8-10), que son utilizados de manera rutinaria para establecer pronósticos y actitudes

terapéuticas, a pesar de que 3+4=7, 4+3=7, 8 y 9-10 tienen un pronóstico muy diferente.

3. En la práctica habitual el Gleason más bajo asignado es 6, a pesar de que la escala está descrita de 2 a 10. Esto lleva a una lógica y a su vez incorrecta interpretación por parte de los pacientes de que el CaP que se les ha diagnosticado se encuentran la mitad alta de la escala, incrementando su miedo al diagnóstico con la creencia de que la enfermedad es agresiva y asumiendo que un tratamiento a título radical es completamente necesario.

La propuesta Epstein et al. defiende lo siguiente.:

Para solventar las deficiencias que el sistema anterior presentaba, se desarrolló un nuevo sistema de gradación basado en el estudio de más de 200.000 casos de CaP tratados con prostatectomía y más de 5000 casos tratados con RT.

- *Grado Grupo 1* (Gleason score igual ó menor a 6): Glándulas individuales bien formadas.
- *Grado Grupo 2* (Gleason score 3+4=7): Predominan glándulas bien formadas con un componente menor de glándulas cribiformes, fusiformes y poco estructuradas.
- *Grado Grupo 3* (Gleason score 4+3=7): Predominio de glándulas poco estructuradas, cribiformes y fusiformes con un componente menor asociado de glándulas bien formadas.
- *Grado Grupo 4* (Gleason score 4+4=8): Glándulas desestructuradas, fusiformes o cribiformes exclusivamente, pobremente diferenciadas:
 - Predominan glándulas bien formadas con un menor componente de ausencia de formación glandular (3+5).
 - Predominan la ausencia de formación glandular con un menor componente de glándulas bien formadas (5+3).
- *Grado Grupo 5* (Gleason scores 9-10): Ausencia de formación glandular o comedonecrosis con/sin glándulas pobremente formadas, fusionadas o cribiformes.

Con el nuevo sistema de gradación, la probabilidad de supervivencia libre de progresión (SLP) para los grupos 1-5 tras PR fue de 95%, 88%, 63%, 48% y 26% respectivamente a los 5 años (Ilustración 1). Con ello, la clasificación por grupo también es útil para predecir el grado tras PR o RT. Además, el nuevo sistema realiza estadiaje del CaP utilizando todos los valores de la escala de Gleason.

Respecto al previo, el nuevo sistema oferta ciertas ventajas:

- Se trata de una clasificación más precisa que el sistema Gleason “clásico”.

- Se trata de una clasificación más simple, con únicamente 5 grupos en lugar de las múltiples puntuaciones dependiendo de la combinación de patrones de Gleason.
- El grado más bajo de la escala es 1, en lugar de Gleason 6, reflejando de manera más coherente el diagnóstico y mostrando una potencial reducción de sobretreatamientos por dicho efecto.

Este nuevo sistema de gradación fue aceptado en el año 2016 por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Para evitar confusiones hasta implementación total, se recomienda informar en los diagnósticos patológicos este nuevo sistema junto con la escala de Gleason clásica.

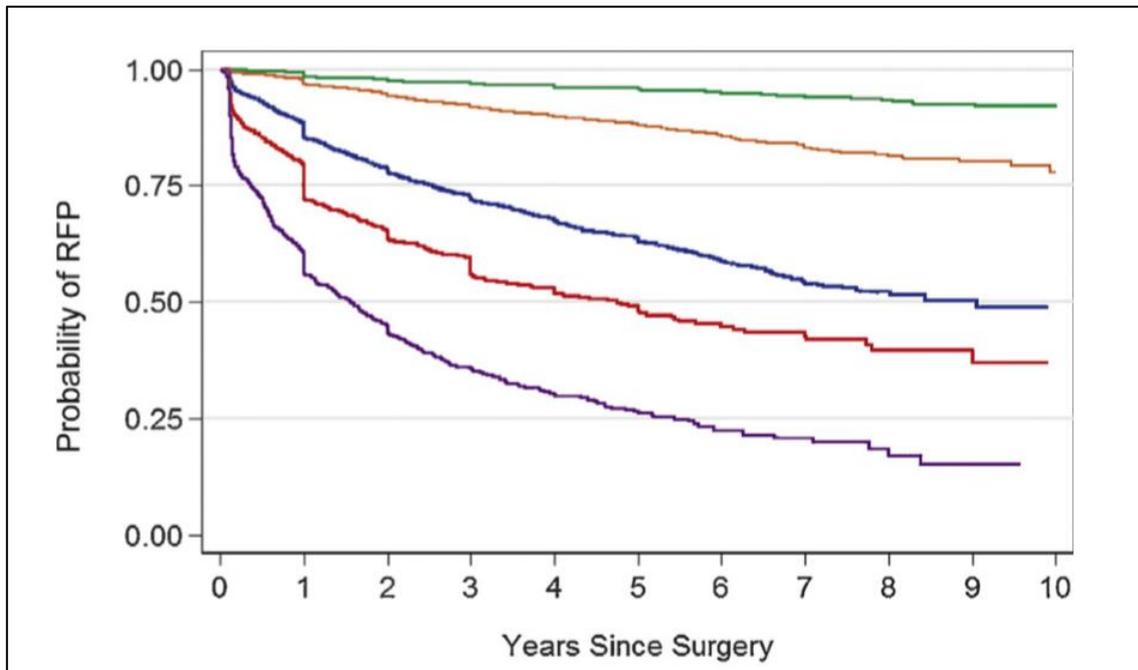


Ilustración 1. Epstein JI, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score.

1.7 DIAGNÓSTICO

El CaP puede ser una enfermedad clínicamente asintomática hasta alcanzar cierto tamaño, pero a pesar de ello, el paciente portador de un CaP puede continuar siendo asintomático. A pesar de que la exploración prostática mediante TR es todavía a día de hoy un elemento esencial en el cribado y estadiaje de la enfermedad, solamente un 25-50% de los pacientes con TR anormal serán posteriormente diagnosticados por biopsia (145). Además, con un TR anormal existe cierto riesgo de que la enfermedad ya esté o bien localmente avanzada o con diseminación metastásica. Con la introducción en la década de los 80 del PSA, el diagnóstico del CaP se adelanta en tiempo (incluso en años) a la enfermedad voluminosa palpable o a la sintomatología urinaria derivada de la enfermedad (146).

PSA

El nivel sérico de PSA es un marcador específico de la próstata siendo la patología prostática (cáncer, HBP, prostatitis) el factor que más influye en su concentración sérica (147). El PSA puede elevarse tanto en patología prostática benigna como maligna, por lo que su elevación no es específica de CaP (148). Por ello, y a sabiendas de que la patología prostática puede elevar el PSA sérico, no todos los hombres con patología prostática presentan concentraciones elevadas de PSA. Las concentraciones que el varón presenta de PSA en suero fluctúan según edad, etnia o raza y el volumen de la próstata, factores que pueden variar las determinaciones de PSA hasta en un 30% (149) (150). Como ejemplo, los varones de raza negra sin CaP presentan básicamente concentraciones de PSA más altas que algunos varones caucásicos con CaP (151). Además de ello, a la hora de realizar una interpretación del PSA se debe tener en cuenta la presencia actual o reciente de ITU, los procedimientos diagnósticos – manipulaciones urológicas recientes entre los que se encuentra el TR y los tratamientos dirigidos a la próstata, como la RT.

Los andrógenos, principales hormonas en la regulación del CaP, influyen de manera directa en la expresión del PSA (152). Esto se ha confirmado midiendo las determinaciones de PSA en varones con hipogonadismo que presentan bajas concentraciones de testosterona y que presentan baja expresión de PSA, enmascarando el CaP (153). Los inhibidores de 5-alfa reductasa que se suelen utilizar para el tratamiento de la HBP pueden reducir las concentraciones séricas de PSA hasta en un 50%, incluidos tanto los inhibidores de isoenzima tipo 1 (finasterida) como los inhibidores duales de las isoenzimas tipo 1 - 2 (dutasterida)(154).

Diferentes trabajos y meta-análisis han mostrado que la probabilidad de diagnosticar un CaP en una biopsia prostática se incrementa con la concentración sérica de PSA (155) (156) (157). Consecuentemente, está establecido que el uso de PSA aumenta la

detección de tumores limitados a la próstata, en comparación con el diagnóstico sin la utilización de PSA (158) (159). Además de predecir el riesgo de CaP que se puede presentar en el futuro, el PSA muestra una asociación directa con el riesgo de CaP en ese momento (160). La probabilidad de detectar la enfermedad en la biopsia aumenta de forma directa con el PSA en todo su espectro de concentraciones en los varones de más avanzada edad, pero es conveniente que una determinación sospechosa de enfermedad neoplásica se vuelva a repetir antes de practicar una biopsia debido a las fluctuaciones que podrían verse en los resultados (161):

- PSA menor de 4ng/mL: La mayoría de los pacientes biopsiados con estas determinaciones presentarán resultado negativo para malignidad, por lo que el manejo es poco claro. A pesar de ello, un número importante de personas tendrá biopsias positivas, incluso de alto grado (162). Desde el año 2004 la NCCN recomienda la realización de biopsias en determinaciones tan bajas como 2,6 ng/mL si la velocidad de PSA es mayor de 0.75ng/mL por año (163).
- PSA entre 4 y 10 ng/mL: Se considera que una de cada cuatro biopsias cuando el paciente presenta determinaciones dentro de este rango será positiva para malignidad. En un intento de aumentar el diagnóstico en enfermedad local u organo- confinada, se considera acertada la decisión de biopsia. Puede existir un solapamiento entre los valores séricos de PSA cuando se manifiestan al mismo tiempo la HBP y el CaP. Si bien, el tejido maligno genera normalmente más PSA que el benigno (164).
- PSA mayor de 10 ng/mL: Por encima de esta determinación se recomienda la biopsia de próstata. La probabilidad de objetivar CaP por encima de esta determinación es aproximadamente del 50%. También aumenta la posibilidad de diseminación extraprostática (165).

Otra determinación a tener en cuenta en el diagnóstico es la *Densidad* de PSA. Esta se basa en que las células cancerosas producen menos PSA por célula que las células glandulares normales. Se calcula dividiendo el PSA sérico por el volumen prostático total obtenido por ecografía transrectal (TRUS). Una densidad de PSA elevada está asociada con malignidad. Otro factor a tener en cuenta es la velocidad con el que se eleva el PSA (*Velocidad PSA*). Una elevación mayor de 0.75 ng/mL / año está asociada a mayor riesgo de CaP. Dos estudios retrospectivos han sugerido que una elevación de 2.0 ng/mL por año previos al diagnóstico se relaciona con mayor MCE tras tratamientos de PR y RT (166) (167).

Se podría concluir que, si bien el valor de la detección sistemática mediante PSA es aun a día de hoy controvertido, se debe informar a los varones de mayor edad sobre la posibilidad de realizar dicha prueba, para que los futuros pacientes puedan tomar una decisión informada acerca de la detección.

TACTO RECTAL

El examen digital de la próstata puede detectar o levantar sospecha de CaP al palpar tumores que se encuentren situados en la parte posterior y lateral de la próstata. Fue una modalidad diagnóstica de suma importancia en la era pre-PSA, pero hoy se considera que solo tiene reproducibilidad entre manos de examinadores expertos (168). Todos los exámenes que objetiven induración, asimetría, o nódulos deben complementarse con estudios adicionales, especialmente si presentan otros factores de riesgo como la edad. Es importante recalcar tal y como se ha indicado previamente que un TR puede alterar la determinación de PSA posterior.

El valor predictivo positivo (VPP) de un TR anormal para el CaP varía de un 5 a un 30%, pero se debe tener en cuenta que los tumores T1 no son palpables y que ciertas partes de la glándula no son accesibles mediante TR. Su conjunción con el PSA mejora el VPP del TR (169); al utilizar tanto el PSA como el TR en la detección sistémica del CaP, las se ha objetivado que las tasas de detección son más altas con PSA que con la exploración digital rectal, con tasas máximas cuando se utiliza la combinación de ambas (170). En general, se considera que la omisión del PSA a la hora de realizar un estudio por neoplasia prostática puede enmascarar una enfermedad agresiva cuando esta presenta un PSA bajo, por lo que se recomienda realizarlo en todos los casos (171).

Se concluye que la combinación de TR y PSA sérico es la prueba de primera línea más útil para la evaluación inicial del CaP (172).

ECOGRAFÍA TRANSRECTAL

Por TRUS, el CaP es normalmente hipoecoico, pero dependiendo de la celularidad que presenta puede ser también isoecoico o hiperecoico (173). La principal utilidad de la TRUS es guiar la ulterior biopsia de próstata y proporcionar una evaluación del tamaño de la glándula, además de ser de vital importancia para realizar ciertos tratamientos con intención radical como la BQT. Se considera mejor prueba que el TR para objetivar invasión de las vesículas seminales (174). Un estudio prospectivo aleatorizado concluyó que la sensibilidad para el diagnóstico del CaP es del 86%, pero la especificidad de solo 41%, siendo los tumores de pequeño tamaño muy difíciles de visualizar mediante TRUS (175).

BIOPSIA DE PRÓSTATA

La detección sistémica del CaP con PSA en varones asintomáticos ha determinado que se adopte la biopsia guiada por ecografía como método de referencia para estudio histopatológico de rutina en la próstata. Tras el desarrollo de la biopsia convencional transrectal prostática, y dada sus limitaciones, se han desarrollado otras estrategias para

la obtención de material para estudio, emergiendo la biopsia transperineal como alternativa.

La adopción de esta estrategia de cribado con PSA ha conllevado que los pacientes que superen en rango una determinación superior a 4ng/mL sean biopsiados de manera casi sistemática. Además, independientemente del valor inicial del PSA, una velocidad de ascenso del PSA mayor de 0.75ng/mL por año se suele asociar a CaP y en principio justificaría someter a un paciente a biopsia prostática (176). La problemática radica en el que el VPP de las biopsias es escaso, alrededor de un 20-30% (177) (178). Por ello, muchos pacientes que se someten al procedimiento no obtienen un diagnóstico histológico. Con los años se ha contribuido a la modernización de la técnica, incluyendo un aumento en el número de cilindros obtenido por procedimiento e involucrando diferentes técnicas diagnósticas, como la resonancia magnética nuclear (RMN), la reproducción en 3D, o las biopsias dirigidas (179) (180) (181).

La biopsia transrectal, técnica *gold estándar* y con muchos años de experiencia y desarrollo, presenta una tasa de falsos negativos de hasta un 49%, infradiagnosticando un número importante de pacientes (182). Se asume que existe riesgo de no filiar correctamente lesiones anteriores y apicales y de no diagnosticar correctamente hasta un 23% de la enfermedad de alto grado (183). Además, esta técnica puede presentar complicaciones como sangrado rectal, fiebre, ITU, sepsis, hematuria y retención aguda de orina (RAO) (184) (185). La Asociación Urológica Americana (AUA) estableció hace más de una década el protocolo antibiótico a modo de profilaxis ante la realización de una biopsia transrectal (186).

A pesar de que se han realizado diferentes estudios enfrentando la biopsia transrectal y la transperineal, los resultados han sido en ocasiones contradictorios a la hora de valorar que técnica presenta una mayor precisión diagnóstica (187) (188). A pesar de la supuesta similitud a la hora de conseguir confirmación diagnóstica histológica, parece claro que la biopsia transperineal presenta un menor índice de complicaciones (189).

Otras alternativas, como la biopsia realizada con fusión de RMN, se detallarán más adelante.

TOMOGRAFÍA COMPUTERIZADA

Debido a sus características radiológicas, la tomografía computerizada (TC) carece de la precisión necesaria para la evaluación de tejido blando por lo que representa un papel más secundario que otros exámenes dentro del diagnóstico del CaP. Por ello, dada su baja sensibilidad, no es la mejor herramienta para evaluar el tamaño intra-prostático de la tumoración, la afectación extracapsular o la invasión de las vesículas seminales (190). Además, tiende a sobre-estimar el tamaño prostático y puede mostrar discrepancias en apex y en base de la glándula en comparación con otros estudios de imagen, principalmente la RMN, tanto para el diagnóstico como a la hora de planificar tratamientos de RTE (191) (192).

Por ello, a día de hoy su función principal en cuanto a CaP se refiere se limita a la valoración prostática en aquellos pacientes que no pueden realizarse RMN, para la planificación y dosimetría de los tratamientos de RTE sobre dicho nivel y para la valoración inicial de los ganglios pélvicos. Los pacientes con reciente diagnóstico de CaP presentan una incidencia de afectación metastásica ganglionar menor de un 5% detectada por TC (193) (194). Esta afectación depende puramente del tamaño de los ganglios visualizados, por lo que la correlación entre afectación metastásica y el tamaño de las adenopatías es normalmente pobre (195). A la hora de evaluar lesiones en el resto del cuerpo en tumores de alto grado, la TC es útil para objetivar lesiones metastásicas a distancia (196).

GAMMAGRAFÍA ÓSEA

La gammagrafía ósea (GGO) es un procedimiento de medicina nuclear que precisa de un radioisótopo como el tecnecio (Tc) para su realización, siendo esta una modalidad diagnóstica altamente sensible para la detección de metástasis óseas (197). A pesar de ello y a sabiendas de que las metástasis óseas son infrecuentes al diagnóstico del CaP desde que se instauró la utilización del PSA como cribado, la utilización de esta prueba no está recomendada si se sospecha un CaP de bajo grado (198). Tanto es así, que ciertas publicaciones indican que en pacientes con PSA menor a 4 ng/mL casi nunca se detectan metástasis óseas por GGO y que en los pacientes con PSA sérico entre 4 y 10 ng/mL con Gleason 6 o inferior las gammagrafía positivas para metástasis no alcanzan el 1% (199).

Desde el año 2009, la NCCN recomienda solicitar la GGO en pacientes con PSA mayor a 20ng/mL, puntuación en escala de Gleason 8 o superior, sintomatología urinaria importante o en estadio clínico T3 o superior (200). Desde el punto de vista más clínico, sí parece interesante la realización de GGO antes de un tratamiento con intención radical, sobre todo en pacientes añosos con historia de patología degenerativa como la artrosis, para poder diferenciar los hallazgos de la metástasis a la hora de realizar el seguimiento oncológico (201). A pesar de ello, la realización periódica de determinaciones de PSA parece ser suficiente para el seguimiento y la GGO podría reservarse para aquellos varones con repetidas determinaciones al alza cuando clínicamente lo exijan (202).

RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

A pesar de que cuando se comenzó a implementar la RMN en el estudio de la próstata su sensibilidad era baja, a día de hoy la RMN es una prueba diagnóstica de importancia capital en el diagnóstico y seguimiento del CaP (203). La maduración de la tecnología ha traído avances tanto en la realización de la técnica como en la interpretación de los resultados, que han alcanzado su máxima expresión con la implementación en la rutina diagnóstica del CaP de la RMN multirapamétrica (RMmp). La RMmp se ha convertido en

una pieza clave en el diagnóstico de CaP: por un lado, ofrece calidad diagnóstica a la hora de localizar el foco tumoral (204); por otro lado, con las secuencias de imagen más vanguardistas permite identificar la agresividad del tumor con una alta sensibilidad (205).

La RMmp consiste en la realización de un estudio de la glándula prostática mediante diferentes secuencias, adquiriendo de cada una de ellas distinta información. Actualmente en los estudios de RMmp se incluyen secuencias anatómicas (SE T1 y T2), secuencias funcionales de difusión (ADW y coeficiente de difusión aparente <ADC>) y secuencias dinámicas tras la administración de gadolinio (206).

A la mejora de la resolución espacial, corrección analítica de la imagen, software de eliminación de artefactos y menor tiempo de adquisición de las imágenes, se ha sumado la posibilidad de realizar estudio mediante espectroscopia para valorar la actividad metabólica de la imagen (207). A esto hay que sumarle una mayor experiencia a la hora de interpretar las imágenes y la aplicación de estrictos criterios para la evaluación de la extra-capsularidad de los tumores, a pesar de que a la hora de valorar este aspecto todavía existe variabilidad inter-observador entre radiólogos senior y junior (208).

La apariencia de la próstata y la información a extraer varía en función de la técnica de RMN utilizada (209) (210). Las secuencias utilizadas para la interpretación de la RMmp de manera rutinaria son las siguientes (211):

Secuencias morfológicas:

- Secuencias T1 axiales: En estas secuencias la glándula se muestra homogénea y la valoración zonal de la próstata es escasa. Consiste en la adquisición de una secuencia fast-spin-echo (FSE) ponderada en T1 desde la bifurcación aórtica hasta la sínfisis púbica, valorada en plano axial. Se utiliza principalmente para valoración de posibles adenopatías, estudio de la pelvis ósea (para descartar principalmente metástasis) y descartar sangrados post biopsia que puedan condicionar errores de lectura o de interpretación durante el estudio. Las hemorragias en próstata tras la realización de biopsias se pueden objetivar en esta secuencia, a considerar dado que el sangrado puede ocultar las neoformaciones en secuencias T2 o artefactarlas a la hora de valorar extensión extracapsular (212).
- Secuencias T2: Utilizadas para valoración de las zonas anatómicas de la próstata, así como las vesículas seminales. Consiste en una secuencia FSE ponderada en T2 englobando próstata y vesículas seminales. Se utiliza para el estudio de la próstata propiamente dicha, puesto que permite diferenciar anatómicamente la zona periférica, la glándula central (zona transicional y central), la zona fibromuscular anterior, el plexo neurovascular la pseudocápsula quirúrgica y la capsula prostática. Es la secuencia que más información aporta en cuanto a extensión local de la enfermedad; el CaP suele traducirse en nódulos hipointensos, siendo clave para el diagnóstico en la zona de transición aplicando el modelo de lectura *Prostate Imaging Reporting and Data System versión 2* (PI-RADS V2) (213). Los haces

neurovasculares se pueden valorar correctamente en las secuencias axiales, en cambio, el bulbo peneano se valora en las secuencias coronales. Las neoformaciones se objetivan con baja señal, a diferenciar con la hemorragia, la prostatitis, las secuelas del tratamiento hormonal (TH) y el tejido radiado, que también presentan baja señal normalmente. La extensión tumoral extracapsular se puede objetivar cuando se objetiva un cambio de señal difuso e irregular en cápsula, con asimetría y posible invasión de estructuras vecinas.

Secuencias funcionales:

- Secuencia de difusión: Se adquiere en plano axial, englobando la próstata y las vesículas seminales. Evalúa principalmente el movimiento de las moléculas libres de agua en el espacio intersticial y a través de la membrana celular; así, aporta información sobre densidad celular, integridad de las membranas celulares y el grado de organización glandular. El tejido tumoral posee más restricción a la difusión que el tejido prostático normal. Por ello, a mayor grado de agresividad tumoral, los cambios previamente citados son más pronunciados y la densidad celular aumenta considerablemente. Según el modelo PI-RADS V2, esta secuencia es clave en el diagnóstico del CaP situado en la zona más periférica de la glándula prostática. La interpretación de la secuencia de difusión requiere realizar el procesado y cuantificar la difusión mediante una imagen paramétrica conocida como ADC. De esta forma se dispone de dos imágenes para realizar el estudio: la imagen de difusión (DWI) y la ADC, siendo la interpretación simultánea, es decir, con la interpretación de las dos imágenes al mismo tiempo. De acuerdo con el comportamiento objetivado en ambas imágenes, es posible predecir el grado de agresividad tumoral. La medición de los percentiles de ADC parece la mejor herramienta para el cálculo de la agresividad tumoral; en concreto el percentil 10 parece el más indicado para dicha función, puesto que permite diferencia enfermedad de bajo grado, intermedio y alto, correlacionándose con garantías con la puntuación de Gleason (214).

Secuencias dinámicas con contraste:

- Gadolinio: Se adquieren secuencias en plano axial, englobando próstata y vesículas seminales antes y hasta 4 minutos después de la administración por vía intravenosa del gadolinio. El comportamiento más frecuente del CaP tras la administración de contraste es la captación precoz y el lavado temprano.

Mención aparte merece la espectroscopia, secuencia que se utiliza principalmente para estudio molecular de la imagen, aunque también puede ofrecer información con fines cuantitativos, cinéticos y termodinámicos. Mientras que las secuencias más

tradicionales de la RMmp obtienen información anatómica basada en la señal del agua, la espectroscopia obtiene información química, analizando el impacto de diferentes metabolitos sobre la nube de electrones que se posiciona alrededor, principalmente el citrato y la colina (215). Esta modalidad resulta útil al proporcionar información metabólica capaz de diferenciar entre celularidad benigna y maligna con alta especificidad, añadiendo información extra a las secuencias tradicionales que un principio presentan mayor sensibilidad (216). La suma de ambas secuencias aporta mayor especificidad que la utilización de secuencias tradicionales exclusivamente, hasta el punto de que existen trabajos que equiparan estas técnicas radiológicas a las biopsias prostáticas a la hora de localizar la neoformación, incluso superándola en zonas de más difícil acceso como el ápex prostático (217). Además, permite mejorar la información diagnóstica que pueden aportar los radiólogos menos expertos en el área.

Desde el año 2012 y tras la aprobación de la propuesta realizada por un grupo de expertos de la Sociedad Europea de Radiología Urogenital (ESUR), se dio pie al mencionado modelo de lectura PI-RADS (206). Este modelo integra la información de las secuencias citadas y expresa el grado de probabilidad de CaP clínicamente significativo en una escala de 1 a 5 (de muy baja probabilidad a muy alta probabilidad). Este modelo de interpretación ha sido cuestionado en favor del modelo previo, denominado lectura de Likert (218); revisado y consensuado recientemente, se ha diseñado el modelo PI-RADS versión 2 (219) (220).

Actualmente, frente a valores de PSA y/o TR sospechoso para diagnóstico de CaP, la biopsia prostática sistémica con endorrectal de 12 cilindros es la técnica de elección para establecer el diagnóstico (221). A pesar de ello, la biopsia presenta ciertas limitaciones previamente comentadas:

- En relación con la localización, el ápex, la zona medial y anterior son mal valoradas, por lo que en ocasiones pueden quedarse sin diagnosticar tumores clínicamente significativos.
- Tumores de relativo pequeño tamaño, pero clínicamente significativos pueden no ser detectados mediante biopsias.
- Se corre el riesgo de diagnosticar un porcentaje importante de CaP clínicamente no significativo, lo que conlleva en ocasiones un sobretratamiento.
- Puede existir una discrepancia en el Gleason Score de la pieza de prostatectomía de hasta un 30%, con el consecuente riesgo de infratratamiento (222) (223).

La RMmp ha sido comparada y enfrentada en diferentes trabajos a las biopsias obtenidas de manera sistemática. En un meta-análisis de 50 trabajos seleccionados, se concluye que ambas modalidades detectan el CaP en un porcentaje similar (43%), concluyendo que tras la realización de una RMmp se podría haber evitado la realización de biopsias a un alto porcentaje de pacientes, lo que se traduce en una eficiencia muy superior para la RMmp (70% contra 40%) (224). Otros trabajos que han realizado comparaciones similares, hallaron que la biopsia RMN/TRUS-fusión dirigida detectó

mayor número de CaP clínicamente significativo y menor CaP clínicamente no significativo cuando se compara con la biopsia transrectal dirigida de 12 cilindros (225).

La RMmp puede ser útil asimismo en aquellos pacientes con sospecha persistente de CaP y biopsias negativas previas. La RMmp permite dirigir la biopsia a regiones prostáticas normalmente mal evaluadas por la biopsia sistemática y al mismo tiempo, dado su alto valor predictivo negativo (VPN), evitar rebiopsiar casos innecesarios (226) (227). En un estudio que valoró esta utilidad, se obtuvo una tasa de detección del CaP del 41%, siendo en su mayoría tumores clínicamente significativos (87%) (228). Otro trabajo que valoró 150 pacientes con biopsia negativa y PSA mayor de 4 ng/mL, concluyó que la RMmp es un predictor independiente para la positividad de la segunda biopsia, principalmente en próstatas pequeñas (229).

El TR para la valoración del CaP y su posible extensión extra prostática muestra una discrepancia respecto a la valoración de extensión anatomopatológica de la pieza quirúrgica en aproximadamente el 40% de los casos (230). A la hora de establecer si las lesiones prostáticas presentan dicha extensión, la RMmp ha demostrado alta sensibilidad y especificidad. En un trabajo que evaluó lesiones PI-RADS con una puntuación igual o mayor a 4, se mostró una sensibilidad y una especificidad del 81% y 78%, respectivamente (231). Además, las lesiones de puntuación 3 o superior mostraron una sensibilidad del 94%, especificidad del 68% pero con un alto VPN (95%) para descartar extensión extracapsular. Otro trabajo que valoró esta herramienta para predecir la extensión extracapsular en 112 pacientes sometidos a PR obtuvo una sensibilidad de 70.7% y una especificidad de 90.6% (232). El VPP y VPN fue de 57.1% y 95.1%, respectivamente. Por ello, se puede concluir que la RMmp es una herramienta muy útil para la valoración de la próstata antes del tratamiento radical, principalmente cuando es quirúrgico y poder valorar así su reseccabilidad total (233).

Como ya se ha comentado previamente el CaP progresa realizando principalmente diseminación ganglionar y ósea, papel en que la RMmp juega un papel importante. Existen trabajos que comparan la RMmp con otras técnicas como el PET (tomografía por emisión de positrones)/TC colina o la GGO (234). En un trabajo que enfrentó las tres técnicas se mostró una sensibilidad de 97, 91 y 79% para RMmp, PET/TC colina y GGO, respectivamente. En cambio, la especificidad fue de 95, 99 y 79% respectivamente para las citadas pruebas de imagen; por ello, se concluía que la RMmp era la prueba más sensible pero la PET/TC la que posee mayor especificidad (235).

A la hora de identificar diseminación metastásica ósea la resonancia magnética nuclear de cuerpo completo (RMCC) es una técnica diagnóstica de reciente interés, a pesar de que su desarrollo acumula más de dos décadas de experiencia (236). Con el desarrollo de la técnica, su demostrada costo-efectividad y con un acortamiento en el tiempo de adquisición mediante estrictos protocolos de imagen, la técnica se ha mostrado superior a la hora de localizar lesiones óseas que otras técnicas como la GGO (237). La técnica cobra especial interés en aquellos pacientes con alto riesgo metastásico y también a la hora de realizar valoraciones tras terapias sistémicas o como punto de partida antes de comenzar un tratamiento de estas características; como ejemplo, en un trabajo

publicado en 2007 la realización de RMCC modificó el esquema de tratamiento en uno de cada tres pacientes que previamente habían realizado GGO (238).

En aquellos pacientes que están realizando un protocolo de VA por su CaP, la RMmp puede ser también de utilidad a la hora de monitorizar la enfermedad. Un meta-análisis que recoge información de 19 trabajos concluye que dos tercios de los pacientes candidatos a VA poseen una lesión visible por RMmp y que la presencia de estas lesiones se asocia más frecuentemente con enfermedad agresiva tras valoración de la pieza de la prostatectomía que en aquellos pacientes que no presentaban lesión visible por RMmp (43% contra 27%, respectivamente) (239). Por ello se concluye que la RMmp es una técnica de gran utilidad en la valoración del paciente susceptible a VA según la biopsia inicial, dado que puede orientar a CaP clínicamente significativo no detectado. A pesar de que la técnica está aceptada para una valoración inicial previo planteamiento de VA, no existe aun una sólida evidencia de realizar el seguimiento de estos pacientes con RMmp en lugar de con biopsias (240).

Finalmente, la RMmp es también útil a la hora de detectar lesión index y poder así plantear un tratamiento focal; estas lesiones son un objetivo muy interesante puesto que ciertos postulados afirman que son el origen de la patogenia del tumor, a pesar de que con la evidencia actual el CaP pudiera considerarse una enfermedad multifocal por lo publicado tras el análisis de piezas de prostatectomía (22) (241). Está demostrado que la RMmp posee una rentabilidad diagnóstica alta cuando las lesiones son mayor tamaño y poseen células más indiferenciadas, tal como suele ser en la lesión index; es por ello que esta técnica parece idónea para la identificación de dichas lesiones (242).

1.8 FALLO BIOQUÍMICO Y RECAÍDA LOCAL

La determinación del PSA tras un tratamiento radical como la cirugía o la RT es el método más empleado para evaluar el resultado del tratamiento y realizar el posterior seguimiento del paciente oncológico con CaP, a pesar de que la sensibilidad y especificidad de este método no parece alcanzar niveles óptimos (243).

Tras el tratamiento definitivo con PR, los niveles de PSA descienden a niveles indetectables de 0 ng/mL, puesto que un paciente que ha sido sometido a un tratamiento quirúrgico radical no debe tener o a lo sumo puede tener una mínima cantidad de tejido prostático maligno y benigno residual no viable y productor de PSA. Por ello, el punto de corte más utilizado es la elevación ≥ 0.20 ng/mL de PSA, considerándose este umbral el límite para la RBQ (244). Aun así, existen diferentes trabajos que mencionan que valores de PSA tan bajos como 0.01 ng/mL también pueden presentar fracaso local tras cirugía radical (245) (246).

Debido a que la próstata no es extraída sino radiada cuando hacemos un tratamiento bien de RTE o BQT, el PSA no cae sistemáticamente a niveles indetectables tal y como ocurre en la PR, es por ello que su valor causa más controversia; se han evaluado diferentes tipos de corte para definir la RBQ (247) (248) (249). Normalmente en revisiones médicas posteriores al tratamiento la combinación de PSA y tacto rectal se emplean de rutina, a pesar que el rendimiento de esta combinación para detectar una recidiva no es especialmente alto (250). Actualmente está aceptado que los criterios de Phoenix, recomendados por American Society for Radiation Oncology (ASTRO) tras una reunión de expertos en dicha ciudad, marcan el estándar (251); así, un incremento de 2ng/mL o más sobre el nadir PSA (definido como la determinación de PSA más baja lograda por el paciente hasta la fecha después del tratamiento radical definitivo) se considera fallo bioquímico en pacientes tratados con BQT, RTE y posible TH coadyuvante. Para aquellos pacientes que recibieron TH, la definición de fallo previa establecida en 1996 no es apropiada, ya que no se contemplaba entonces la utilización de la TH; además, el uso de TH adyuvante hace que la interpretación del valor de PSA sea poco fiable ya que depende de la producción hormonal más que de la presencia o ausencia de tumor (252).

Los primeros trabajos publicados en relación a cuando se comenzó a utilizar el PSA para las revisiones de los pacientes tratados por CaP no mostraron un consenso; se estableció una tendencia a establecer valores normales de PSA por debajo de 4ng/mL o a establecer el umbral en 1ng/mL o 2 ng/mL, lo que hizo muy difícil comparar experiencias entre centros (253) (254). En 1996, una comisión de expertos de ASTRO que incluía oncólogos radioterapeutas, oncólogos médicos y urologos comparó resultados de diferentes series y definió de forma sencilla el fallo bioquímico utilizando la elevación de PSA tras un nadir (255). El consenso, que estableció el criterio de RBQ en tres elevaciones consecutivas de PSA sobre el nadir, recalcó que la definición no era válida como herramienta predictiva para progresión clínica o supervivencia y que el fallo bioquímico no es una justificación por sí misma para comenzar un tratamiento adicional.

Además, esta primera definición estaba contemplada para aquellos pacientes tratados con RTE como monoterapia, descartándose así aquellos pacientes tratados con BQT o con TH adyuvante (256) (257).

Fue en la citada reunión de expertos ASTRO de Phoenix en 2006 cuando se establecieron los criterios actuales (251). Hay que tener en cuenta que los pacientes que no cumplan estos criterios de fallo bioquímico, pero en los que se emplean tratamiento de segunda línea o de rescate como la TH, la cirugía radical o la BQT de rescate deben asimismo considerarse pacientes con fallo bioquímico en el momento que se adquiere una biopsia positiva o se instaura un nuevo tratamiento.

Mención aparte merece el rebote de PSA o “bounce”, que corresponde a una elevación de PSA transitoria durante el seguimiento del paciente tratado con RTE o BQT. En RTE, se considera rebote de PSA un ascenso mayor o igual al 15% del valor previo al tratamiento que podría ocurrir pasados los primeros 6 meses del tratamiento (258). El rebote de PSA no es predictor de fallo bioquímico y no debe emplearse como un indicador único de recidiva, pudiendo ocurrir hasta en un 33% de los pacientes tratados con RTE (259).

En cuanto al PSA bounce en los pacientes tratados con BQT, este fenómeno puede darse hasta en un 40% de los pacientes (260); se han realizado varias hipótesis sobre su naturaleza, desde la inflamación próstática, inestabilidad de la membrana celular o infiltración prostática de linfocitos modo de respuesta inmune (261). El PSA bounce incluso podría estar en relación con los pacientes y su función sexual activa y conservada (262). En uno de cada tres pacientes suele ocurrir entre el primer y segundo año de tratamiento (263). Entre los isótopos estudiados y su incidencia de rebote de PSA, el I125 parece ser el que más lo realiza, hasta en un 33% de las ocasiones (264). Es necesario recalcar que el PSA bounce no está demostrado que sea un predictor de un futuro fallo bioquímico (265); incluso al contrario, existen publicaciones que indican que aparición de este fenómeno podría estar en relación con una mejoría en cuanto a la SLRBQ (266).

Es necesario saber manejar estos rebotes fisiológicos de PSA para poder transmitir al paciente la transitoriedad de la situación y saber identificar el bounce sin realizar nuevas maniobras no indicadas (267).

La biopsia prostática es otro método de confirmación de fracaso local tras el tratamiento con RT, habiendo autores que la han indicado de manera sistémica durante el seguimiento (268). El problema radica en la interpretación de la biopsia tras el tratamiento de RT, cuyo resultado es en ocasiones indeterminado y con alta variabilidad inter-observador. Además, hay que añadir que no queda claro cual es el momento óptimo durante el seguimiento para rentabilizar el resultado de la biopsia, a pesar de que haya trabajos que indican que el mejor momento es pasados los dos años del tratamiento (269).

En series de largo seguimiento de pacientes tratados con RTE los resultados de las biopsias se correlacionan con resultados duraderos de control bioquímico. Un grupo

publicó datos de 300 pacientes biopsiados a los tres años del tratamiento, con resultados de biopsias caracterizadas como positivas de adenocarcinoma de próstata sin cambios debidos al tratamiento, negativas (sin tumor) o con cambios post tratamiento (celulas residuales con cambios post RT) (Tabla 1) (270). La SLRBQ a los 5 años para pacientes con biopsia negativa, biopsia positiva y cambios post tratamiento fue de 58%, 47% y 11%, respectivamente, manteniendo la relación de los resultados en todos los grupos pronósticos.

Actualmente las biopsias están indicadas si se va a plantear la realización de un tratamiento de rescate local una vez descartada la enfermedad extraprostática.

| Group Characteristic | Post-radiotherapy Biopsy | | | |
|-----------------------------------|--------------------------|------------------|----------|-------|
| | Positive | Treatment Effect | Negative | Total |
| Dose | | | | |
| 81 Gy | 10 (14%) | 43 (58%) | 21 (28%) | 74 |
| 75.6 Gy | 27 (20%) | 69 (49%) | 43 (31%) | 138 |
| 70.2 Gy | 15 (22%) | 36 (53%) | 17 (25%) | 68 |
| | 15 (58%) | 8 (31%) | 3 (11%) | 26 |
| Prognostic Risk Group | | | | |
| Favorable | 10 (15%) | 16 (25%) | 39 (60%) | 65 |
| Intermediate | 27 (23%) | 26 (22%) | 65 (55%) | 118 |
| Unfavorable | 30 (24%) | 42 (34%) | 51 (42%) | 123 |
| Neo-adjuvant Androgen Deprivation | | | | |
| No | 55 (29%) | 53 (28%) | 80 (43%) | 188 |
| Yes | 12 (10%) | 31 (26%) | 75 (64%) | 118 |

Tabla 1. Zelefsky MJ, et al. Correlation of long-term biochemical outcome with post-treatment biopsy results for patients treated with 3-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer.

1.9 ESTADIO CLÍNICO Y GRUPOS DE RIESGO

ESTADIO CLÍNICO

En el año 2010 la American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la International Union Against Cancer (UICC) actualizaron la clasificación por estadios TNM que se había establecido en el año 2003 en un intento de consensuar el estadiaje correcto del CaP. Esta estadificación, ampliamente aceptada en el campo de la oncología, se basa en la valoración por separado del tumor primario (T), los ganglios linfáticos (N) y las metástasis a distancia (M) otorgando un grupo de riesgo como resultado final. Este sistema fue adoptado por primera vez en 1970, realizándose a lo largo del tiempo numerosas modificaciones (271). Previamente, se había utilizado la clasificación Withmore-Jewett, ahora de interés meramente histórico (272) (273). Para definir el estadio se utilizan todas las pruebas diagnósticas que hayan sido utilizadas, con especial importancia para la RMN, utilizada como estándar a día de hoy.

Hasta la fecha se han publicado diferentes versiones del sistema de estadiaje del CaP el más reconocido es el elaborado por el AJCC, adaptándose y actualizándose en función de los avances y conocimientos en cuanto a conocimiento biológico de la enfermedad y comportamiento de la enfermedad. La edición más reciente (octava edición) fue publicada en diciembre de 2016 pero su puesta en marcha comenzó en enero de 2018 de manera oficial (Tabla 2) (274) (275) (276).

Los cambios más destacables de la octava edición en cuanto al CaP fueron los siguientes:

- La enfermedad patologicamente órgano-confinada debe considerarse como pT2 y no debe clasificarse en función de su extensión o lateralización.
- El grado histológico debe ser expresado por la nueva escala de gradación previamente citada.
- pT4N0M0 es considerado IIIB en lugar de estadio IV.
- Se introducen nuevos sub-estadios dentro del estadio I y estadio II.

Cabe destacar que años antes otros autores ya habían correlacionado el nuevo sistema de gradación con grupos pronósticos (277).

PROSTATE CANCER TNM

T (tumor primario):

TX: No se puede evaluar el tumor primario.

T0: No hay evidencia de CaP.

T1: El tumor no puede sentirse durante un TR y no se observa durante las pruebas por imágenes. Hallazgo por cirugía por lo general para la HBP, o por un crecimiento anormal de las células no cancerosas de la próstata.

T1a: El tumor se encuentra en el 5 % o menos del tejido prostático extirpado en la cirugía.

T1b: El tumor se encuentra en más del 5 % del tejido prostático extirpado en la cirugía.

T1c: El tumor se encontró durante una biopsia con aguja, en general porque el paciente tenía un nivel elevado de PSA.

T2: El tumor se encuentra en la próstata únicamente, no en otras partes del cuerpo. Es lo suficientemente grande como para palparlo durante un TR.

T2a: El tumor compromete la mitad de un lado de la próstata.

T2b: El tumor compromete más de la mitad de un lado de la próstata, pero no ambos lados.

T2c: El tumor ha crecido a ambos lados de la próstata.

T3: El tumor ha crecido a través de la próstata, en uno de los lados y hacia el tejido justo en la parte externa de la próstata.

T3a: El tumor ha crecido a través de la próstata, ya sea en uno o en ambos lados de la próstata.

T3b: El tumor ha invadido vesículas seminales.

T4: El tumor está fijo o está creciendo hacia el interior de estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales, como el esfínter externo, el recto, la vejiga, los músculos elevadores o la pared pélvica.

T Patológico:

No existe clasificación en TX, T0 o T1 para el estadio patológico del CaP.

T2: El tumor se encuentra exclusivamente dentro de la próstata.

T3: Extensión extracapsular.

T3a: Extracapsularidad o el tumor ha invadido el cuello de la vejiga.

T3b: El tumor ha invadido vesículas seminales.

T4: El tumor está fijo o está creciendo hacia el interior de estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales, como el esfínter externo, el recto la vejiga, los músculos elevadores o la pared pélvica.

Ganglios linfáticos regionales (N):

NX: No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.

N0: Sin diseminación a los ganglios linfáticos regionales.

N1: CaP diseminado a uno o varios de los ganglios linfáticos (pélvicos) regionales.

Metástasis a distancia (M)

MX: No se puede evaluar la metástasis a distancia.

M0: Sin evidencia de enfermedad metastásica.

M1: CaP con metástasis a distancia.

M1a: CaP diseminado a uno o varios de los ganglios linfáticos no regionales o distantes.

M1b: CaP diseminado a los huesos.

M1c: CaP diseminado a otra parte del cuerpo, con o sin diseminación en hueso.

Tabla 2. AJCC stage groupings sixth, 7th and 8th edition.

| Stage | AJCC 6 th | AJCC 7 th | AJCC 8 th |
|-------|-------------------------------|---|---|
| I | T1a N0 G1 | T1a-c N0 M0, PSA < 10, Gleason ≤ 6 T2a N0 M0, PSA < 10, Gleason ≤ 6 T1-2a N0 M0, PSA X, Gleason X | cT1a-T2a N0M0, PSA<10, grade group 1 |
| II | T1a G2-4, T1b-1c, T2 | IIA: T1a-c N0 M0, PSA < 20, Gleason 7 T1a-c N0 M0, PSA ≥ 10 < 20, Gleason ≤ 6 T2a-b N0 M0, PSA < 20, Gleason ≤ 7 T2a N0 M0, PSA ≥ 10 < 20, Gleason ≤ 6 T2b N0 M0, PSA X, Gleason X IIB: T2c N0 M0, Any PSA, Any Gleason T1-2 N0 M0, PSA ≥ 20, Any Gleason T1-2 N0 M0, Any PSA, Gleason ≥ 8 | IIA: cT1a-T2a, N0,M0,PSA 10–20, grade group 1 IIA: cT2b-c, N0,M0, PSA<20, grade group 1 IIB: T1-2,N0,M0,PSA<20, grade group 2 IIC: T1-2,N0,M0,PSA<20,grade group 3,4 |
| III | T3 N0 | T3a-b N0 M0, Any PSA, Any Gleason | IIIA: T1-2,N0,M0,PSA ≥20, grade group 1–4 IIIB: T3-4, N0, M0, Any PSA, grade 1–4 IIIC: Any T, N0,M0, Any PSA, grade group 5 |
| IV | T4 or N1 or M1 | T4 N0 M0, Any PSA, Any Gleason N1, Any PSA, Any Gleason M1, Any PSA, Any Gleason | IVA: Any T, N1, M0, Any PSA, Any grade group IVB: Any T, N0, M1, Any PSA, Any grade group |

GRUPOS DE RIESGO

Los grupos de riesgo en el CaP son definidos por el PSA pre-tratamiento, el índice de Gleason obtenido por biopsia y el estadio clínico TNM, al considerarse estos los principales factores pronósticos (278). La definición de los grupos de riesgo utilizadas en RT y BQT varía según el autor: Zelefsky (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center), D'Amico, ESMO (European Society of Medical Oncology), AUA, EAU, NCCN, etc (279). Son definiciones similares entre sí, pero con cambios sobre todo a la hora de diferenciar la enfermedad de riesgo intermedio y de riesgo alto. Las clasificaciones de la EAU, la AUA, y la clasificación de Harvard (D'Amico) han considerado históricamente el estadio T2c como de alto riesgo (280) (281) (14).

Estos sistemas son útiles para comparar resultados oncológicos y toxicidades entre técnicas de tratamiento y orientar opciones terapéuticas. A día de hoy la definición de grupo de riesgo establecida por la NCCN, previamente descrita, es la más utilizada en el ámbito de la RT (282).

1.10 TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Una vez realizado un correcto diagnóstico de la enfermedad, las principales opciones terapéuticas para el tratamiento del CaP localizado son principalmente tres: la cirugía mediante PR, la RT en cualquiera de sus modalidades (BQT y RTE) y en pacientes cuidadosamente seleccionados, la VA. La TH neoadyuvante o coadyuvante es valorable en función del grupo de riesgo de la enfermedad y de la técnica empleada a título radical. La elección de tratamiento es determinada por una variedad de factores incluyendo el riesgo del CaP, la preferencia del paciente, la edad y las comorbilidades del paciente y finalmente, la disponibilidad de técnicas por parte de un centro u otro. La evaluación de las posibles toxicidades y del impacto en la calidad de vida de los pacientes es un factor crítico del que hay que asesorar a los pacientes, informando del perfil de toxicidad al que expone cada tratamiento (283).

VIGILANCIA ACTIVA

A pesar de que el diagnóstico y el estadiaje del CaP están bien definidos, es difícil predecir de forma certera la evolución natural de la enfermedad. Los estudios indican que se puede hallar CaP en alrededor del 42% de los varones tras análisis en autopsias en varones mayores de 50 años en los EUA (284), y que el riesgo de diagnóstico durante la vida de un varón es del 17%, con un riesgo de muerte del 3.6% (285).

La mayoría de los CaP detectados mediante cribado suelen ser de pequeño tamaño, de bajo grado y sin capacidad invasora, por lo que, a priori, plantean escaso impacto en la salud. Existen trabajos que sugieren que del 23 al 42% de CaP detectados mediante PSA nunca se hubieran detectado en vida, por lo que en ocasiones se acuña el término “sobrediagnóstico” (286). Esto ha llevado a aceptar que la VA es una práctica con niveles de seguridad aceptables, con el objetivo de evitar tratamientos innecesarios en hombres con CaP de bajo riesgo durante los siguientes 5 o 10 años (287).

La VA hace referencia a un programa sistemático de control de hombres con diagnóstico de CaP cuyo enfermedad prostática plantea escasa amenaza para la vida o la salud; por ello, en estos casos se propone realizar vigilancia estrecha sobre el paciente y su enfermedad como alternativa a un tratamiento radical inmediato (288). La evaluación inicial de un candidato a esta práctica está destinada a reducir la probabilidad de que un cáncer agresivo pase inadvertido, y las evaluaciones posteriores se realizan para detectar progresión oncológica antes de que la enfermedad realice metástasis. Por ello, los pacientes acuden a consulta médica con cierta frecuencia para la realización de un examen digital rectal y determinación de PSA; menos periódicamente se les realiza biopsia de próstata. Así, la intervención con intención radical se postpone hasta que haya evidencia de progresión de la enfermedad, ya que estudios sobre *watchfull waiting* (WW) o conducta expectante sugieren que la enfermedad progresa y acelera su malignidad con el tiempo, con un patrón diferente de riesgo de progresión o recidiva

tras un tratamiento definitivo o con intención radical (289) (290). La puesta en marcha de este programa para el paciente exige un cuidadoso estudio y seguimiento además de la colaboración del paciente, que debe comprender la situación de la enfermedad y visualizar la posibilidad de tratarse con finalidad curativa o radical en un horizonte temporal a medio plazo.

La práctica de la VA está hoy ampliamente aceptada, a pesar de que todavía no están plenamente consensuados los criterios de inclusión (se acepta que se puede plantear a pacientes portadores de CaP de muy bajo riesgo o bajo riesgo); los criterios de progresión y de que los resultados a largo plazo continúan siendo inciertos (291). El estudio ProtecT, previamente citado, es el mayor trabajo aleatorizado que enfrenta esta práctica a dos tratamientos con intención radical (7). De los 1643 pacientes incluidos en el estudio, 545 fueron manejados mediante VA, 545 tratados mediante RTE y 553 mediante PR. La mediana de edad de los pacientes fue de 62 años; la mediana de PSA 4.2ng/mL, el 77% de los pacientes eran portadores de enfermedad Gleason 6 y el 76% se presentaron clínicamente como T1c por RMN. El estudio no mostró diferencias significativas en MCE ni en mortalidad por cualquier causa (Ilustración 2). En cambio, la progresión tumoral, definida como progresión metastásica, conversión en estadiaje a T3-T4 o inicio de TH fue significativamente mayor en el grupo de VA en comparación a los otros dos. La mortalidad que mostró el trabajo por CaP fue de alrededor de un 1% y cabe reseñar que un 44% de los pacientes del grupo de VA no recibió ningún tratamiento con intención radical, subrayándose así el papel de esta práctica (292). Además, en el estudio de toxicidad y calidad de vida del mismo trabajo, el brazo de VA fue la que menor toxicidad mostró (9).

Los resultados a largo plazo del Scandinavian Prostate Cancer Group, que aleatorizó 695 pacientes en tratamiento radical o VA, demostró a largo plazo una disminución en la mortalidad causa-específica en los pacientes tratados con terapias definitivas (293). En el grupo de la VA falleció el 58% de los pacientes, en comparación con el 48% que murió en el grupo de prostatectomía. El beneficio en cuanto a supervivencia se objetivó en pacientes de bajo riesgo a la inclusión, y exclusivamente en aquellos con menos de 65 años al diagnóstico.

Otro trabajo similar puesto en marcha en 1997 y llamado proyecto PIVOT publicó sus datos en el año 2013 (294). Estos resultados serán comentados en el apartado "Cirugía".

En trabajos con cohortes de largo seguimiento como el de la Universidad de Toronto se concluye que la VA es segura hasta tras 15 años de seguimiento, desarrollando metástasis un 2.8% de los pacientes de dicha cohorte y con una MCE de 1.5%, similar a la de los pacientes del mismo estadio tratados con tratamientos con intención radical (295). Otros trabajos que recogen cohortes de largo seguimiento también han demostrado resultados similares (296).

Se acepta que la VA debe suspenderse en favor de un tratamiento con intención radical cuando en un varón joven se objetiva un aumento en la suma de Gleason, normalmente mayor de una puntuación de 7, y una disminución del tiempo de duplicación de PSA

(297). Además, debe ofertarse un tratamiento radical cuando el paciente manifiesta ansiedad por la situación oncológica. Por contra, se considera que la ausencia de CaP en la biopsia repetida o de seguimiento en un indicador firme de que la progresión es altamente improbable (298).

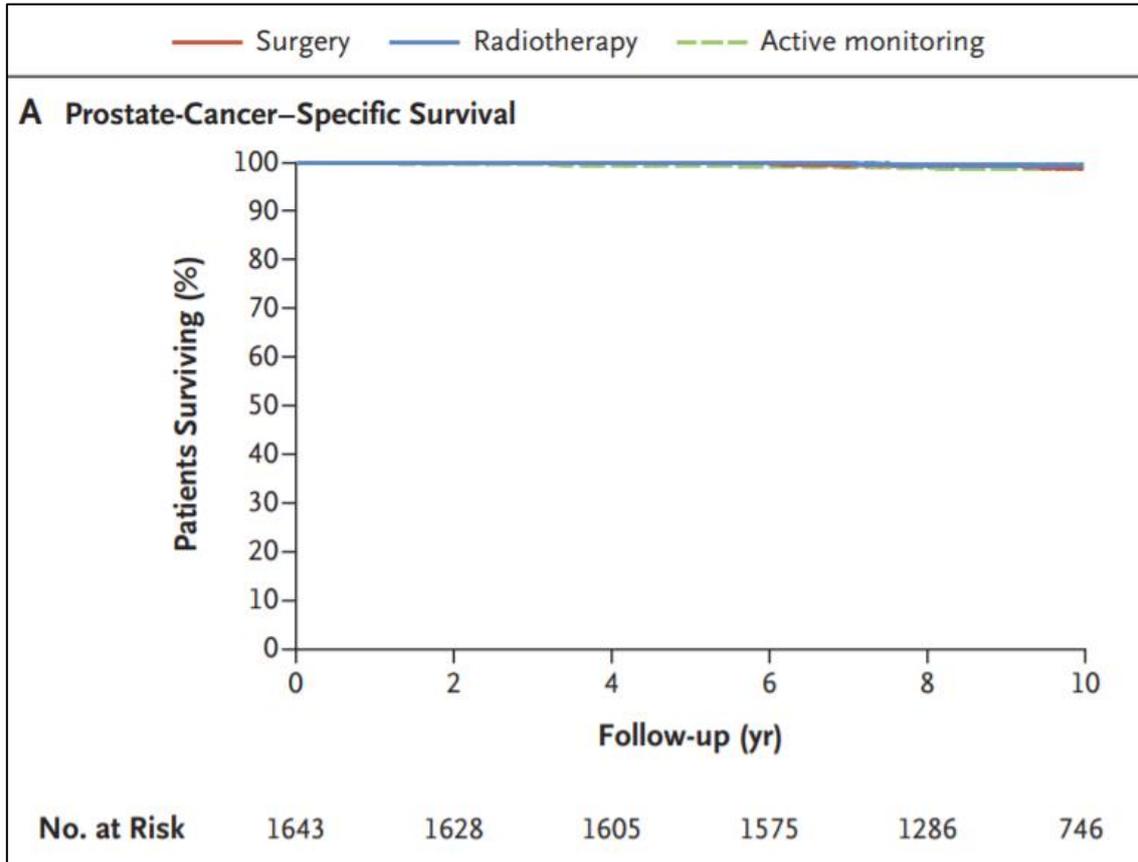


Ilustración 2. Hamdy FC, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer.

CONDUCTA EXPECTANTE

Similar concepto, pero distinta finalidad terapéutica presenta la conducta expectante - WW en comparación con la VA en manejo del CaP. El objetivo de la conducta expectante es permitir que pacientes con gran comorbilidad o esperanza de vida corta (5-10 años) eviten un tratamiento con intención radical y que se pueda abordar de forma paliativa la sintomatología que pueda aparecer durante el desarrollo de la enfermedad, sin plantearse realizar un tratamiento con intención curativa. Se considera, a pesar de que estos pacientes puedan padecer síntomas locales, pocos de ellos tendrán metástasis o fallecerán por causa del CaP; así, en un meta-análisis de seis series de conducta expectante, se estimó este riesgo en pacientes portadores de CaP en estadio temprano (299): el riesgo de metástasis a 10 años fue del 19% en cánceres bien diferenciados, de 42% en cánceres moderadamente diferenciados y del 74% en cánceres poco diferenciados.

Existen trabajos que revelan que, a partir de 10 años sin control del tumor primario, la capacidad metastásica de la enfermedad sufrir padecer una aceleración, más acentuada a partir de los 15 años de seguimiento (300). Por ello, si bien la mayoría de los CaP diagnosticados en un estadio clínico temprano tienen una evolución poco activa, existe riesgo de progresión y metástasis por lo que se establece que es razonable considerar un tratamiento activo en aquellos pacientes con comorbilidad, pero esperanza de vida mayor a 15 años. Así, se indica que la probabilidad de muerte por CaP dentro de los 20 años del diagnóstico depende de la suma del Gleason Score y de la edad del paciente (301). Los pacientes con un diagnóstico histológico bien diferenciado tienen escasa probabilidad de muerte por CaP a 20 años vista, pero los cánceres de grado más alto tienen impacto en la mortalidad aun en varones de edad avanzada. No obstante, cabe reseñar que no todos los hombres con características adversas evolucionan de manera desfavorable, ni todos los portadores de un CaP de bajo riesgo evolucionan favorablemente.

CIRUGÍA

La cirugía es una de las armas fundamentales en el tratamiento del CaP confinado, con resultados ampliamente demostrados en cuanto a control de enfermedad y calidad de vida. Presenta la ventaja de que posibilita una estadificación más precisa del tumor al ser posible realizar un examen anatómopatológico de la pieza quirúrgica. La técnica quirúrgica es denominada prostatectomía radical y consiste en la exéresis total de la próstata junto con las vesículas seminales, asociada o no a la linfadenectomía pélvica, principalmente con dos objetivos:

- La extirpación completa tumoral.
- Conseguir buenos resultados funcionales en cuanto a continencia urinaria y función erectil.

Los procedimientos utilizados son la prostatectomía perineal (PP), en desuso hoy, y la prostatectomía retropúbica (PR); mediante incisión abierta transperitoneal (PRA) o de acceso mínimamente invasivo. En este último apartado destacan la prostatectomía radical laparoscópica (PRL) y la prostatectomía radical laparoscópica asistida por robot (PRLAPR), en su práctica totalidad mediante el sistema quirúrgico DaVinci. En ocasiones y en función del riesgo, normalmente establecido por tablas de predicción, la intervención es ampliada mediante linfadenectomía de ganglios pélvicos. A pesar de que no se ha demostrado mediante ensayos clínicos una mejora de la supervivencia tras linfadenectomía, la prolongada supervivencia de pacientes con afectación ganglionar microscópica en la estadificación patológica sugiere que la linfadenectomía pélvica puede ser curativa en ciertos pacientes (302). Desde el año 2015, guías clínicas como NCCN desaconsejan su realización si el riesgo de invasión ganglionar es menor del 2%.

La primera PR abierta perineal fue descrita en 1905 por Hugh Hampton Young (303); en cambio, la primera intervención retropúbica en 1945 por Terence Millin (304). A día de hoy esta continúa siendo el gold standard con el que se comparan el resto de técnicas. Desde entonces se han descrito múltiples avances en el campo de la prostatectomía de la mano de los avances tecnológicos y del mayor conocimiento de la anatomía humana. La técnica quirúrgica asistida por robot fue introducida en el mercado en el año 1999, de la mano de la empresa Intuitive Surgical Inc, fundada en 1995 y que comercializó el primer modelo del robot VinciRobotic Surgical System. Aun a pesar de la existente controversia de si es la cirugía el tratamiento óptimo para el CaP, no existe un claro consenso de cual es a día de hoy la técnica quirúrgica óptima, descrita y ejecutada por diferentes autores a pesar de la implementación masiva y a nivel mundial de la técnica asistida por robot (305) (306) (307). Las editoriales de la última década se decantan por señalar que es la destreza del cirujano la que determina los resultados, y no la técnica quirúrgica empleada a la hora de realizar el procedimiento (308). Con ello y teniendo en cuenta la masiva utilización de la cirugía robótica, la PRLAPR parece una técnica superior a la PRL y la PRR, aunque todavía y debido al corto seguimiento se considera que la calidad de la literatura actual es de “baja calidad” (309).

Es seguro afirmar que la PRLAPR y la PRL reducen la pérdida de sangre del paciente y la necesidad de transfusión respecto a la PRA, pero debe señalarse que esto se debe más al neumoperitoneo necesario que a una cualidad quirúrgica al uso. Además de una menor necesidad de analgesia y una incidencia menor de márgenes positivos, estas técnicas reducen la estancia hospitalaria y permiten una incorporación más rápida a las actividades diarias. Por otro lado, la PRA precisa un menor tiempo de cirugía y anestesia, menor curva de aprendizaje y se considera una técnica de menor coste.

En lo que respecta a los principales objetivos y efectos secundarios que se pueden obtener tras la intervención quirúrgica (curación, incontinencia urinaria y pérdida de potencia eréctil principalmente), no existe una clara evidencia que que la PRLAPR sea superior a la PRA, pero sí parece haber cierto beneficio sobre la PRL (310) (311). En una revisión sistemática de 75 estudios originales de PRLAPR publicada por Kang et al. en el año 2010, se concluye que la literatura actual se limita a estudios observacionales y de

baja calidad metodológica por lo que cabe cuestionar los resultados sobre la relativa superioridad de la PRPAPR sobre otras técnicas (312). Naturalmente existen voces discordantes con este pensamiento y con la teórica superioridad sobre el resto de técnicas de la cirugía robótica, que señalan que esta técnica presenta mayores tasas de insatisfacción entre pacientes y mayor índice de complicaciones (313) (307).

Se han descrito otras técnicas menos utilizadas en la práctica habitual como la crioterapia o la HIFU (ultrasonido focalizado de alta intensidad). La crioterapia consiste en emplear técnicas de congelación para provocar la muerte celular principalmente en paciente portadores de CaP de riesgo bajo o intermedio favorable y de tamaño pequeño, pero que arroja en diferentes series de pocos pacientes y con corto seguimiento datos de recurrencia peores que los obtenidos con la PR (314). La HIFU en cambio emplea ondas focalizadas de ultrasonidos emitidas por un transductor que provocan daño tisular mediante efectos mecánicos y térmicos, con la consecuente cavitación celular. El objetivo es calentar los tejidos malignos por encima de 65°C para que se coagulen y necrosen. La experiencia a día de hoy no es muy amplia y no se considera una técnica estándar (315).

La evidente efectividad de la técnica quirúrgica ha sido evaluada mediante ensayos clínicos aleatorizados. El primero de ellos asignó aleatoriamente entre 1989 y 1999 a 698 hombres con diagnóstico de CaP de bajo riesgo a observación o PR, siendo los objetivos primarios muerte por cualquier causa, muerte por CaP o eventos metastásicos (316). Además, se estableció como objetivo secundario el inicio de la TH como primera línea de tratamiento sistémico. En el primer trabajo publicado, tras 23.2 años de mediana de seguimiento, se confirmó una reducción sustancial de la mortalidad tras la PR: 200 de 347 pacientes en el grupo de la cirugía murieron, por 247 de 348 del grupo observacional (316). De dichos fallecimientos, 63 en el brazo de la cirugía y 99 en el grupo observacional fueron por CaP, siendo el riesgo relativo (RR) de 0.56. Se concluyó que el número necesario de pacientes a tratar para prevenir una muerte era de 8. Cabe señalar que el beneficio de la cirugía respecto a la muerte por CaP fue mayor en hombres menores de 65 años (RR 0.45) y en aquellos con CaP de riesgo intermedio (RR 0.38). Asimismo, la PR se asoció con un menor riesgo de metástasis (RR 0.68). La terapia de privación androgénica (TDA) se utilizó un 25% menos en los pacientes intervenidos quirúrgicamente. En el trabajo más vanguardista de la misma serie de pacientes se mantienen dichos resultados, concluyendo que los pacientes sometidos a cirugía vivían 2.9 años más que los del brazo de observación, añadiendo que aquellos pacientes que presentaban un Gleason Score alto o extracapsularidad en la pieza de prostatectomía presentan mayor probabilidad de morir por CaP (317).

En otro estudio publicado en 2012 y previamente citado (PIVOT), 731 pacientes fueron aleatorizados entre 1994 y 2002 a PR u observación, con seguimiento hasta cumplirse los 10 años de mediana de seguimiento (318). El objetivo primario de este estudio fue la mortalidad por cualquier causa y el secundario la muerte por CaP. Los datos extraídos de este estudio fueron más ajustados que en el trabajo anteriormente citado, ya que a la publicación del trabajo el 47% de los pacientes tratados con PR había fallecido (5,8%

por CaP) frente al 49.9% de los pacientes del brazo observacional (8.4% por CaP), concluyendo que la PR no reducía significativamente la mortalidad por cualquiera de las causas, siendo las diferencias absolutas menores del 3%. Además, se añadió que el impacto del tratamiento radical por todas las causas no difiere según edad, raza, comorbilidades, estado funcional o las características histológicas del tumor. La PR se asoció a una reducción de todas las causas de mortalidad entre los pacientes con un PSA pre tratamiento mayor de 10 ng/mL e impactaba posiblemente también en aquellos pacientes con diagnóstico de CaP de riesgo intermedio y alto. El tratamiento radical también impactaba en cuanto a la reducción en la incidencia de metástasis óseas (HR 0.40; 4.7% versus 10.6%). Por contra, un 21,4% de los pacientes intervenidos sufrió efectos adversos severos los primeros 30 días post intervención, uno de ellos mortal.

En conclusión, diferentes trabajos han demostrado el impacto en cuanto a la supervivencia de someter a los pacientes a un tratamiento curativo mediante PR, con cohortes multi-institucionales y de largo seguimiento, recalando que pocos pacientes tendrán como causa de muerte el CaP tras más de una década de seguimiento (319). Un estudio que contó con 23910 pacientes de diferentes instituciones y con 15 años de seguimiento, concluyó que la MCE varía según el estado patológico de la enfermedad (0.8 – 1.5%, 2.9 – 10%, 15 – 27% y 22-30% para pT2b, pT3a, pT3b y N1, respectivamente) (302). La MCE también se relacionó con el Gleason Score (0.2 – 1.2%, 4.2 – 6.5%, 6.6 – 11% y 26 – 37% a 15 años, para un Gleason Score menor de 6, 7 (3+4), 7 (4+3) y 8-10, respectivamente). A pesar de ello, en el trabajo se destaca que la identificación de un mayor estadio patológico (pT3b o pT4), la afectación ganglionar microscópica (pN1), o una puntuación en Gleason Score de 8 a 10 en la pieza de resección no impedía una supervivencia prolongada en la mayoría de los casos, ya que dependiendo de la edad, las tasas de SG aproximadas a los 15 años para los pacientes que presentaban Gleason Score 8 – 10 fue de 50 – 60%; para aquellos que presentaban invasión de vesículas seminales (pT4) 50-70%, y para aquellos con afectación ganglionar microscópica, del 60 al 65%. El impacto de la calidad de la resección y los márgenes libres de afectación tumoral también han sido estudiados, principalmente su impacto en la SG de los pacientes. En un trabajo que analizó 11521 pacientes tratados mediante PR entre 1987 y 2005, se concluyó que los márgenes positivos no se asocian de forma significativa con un aumento de MCE a los 15 años del tratamiento; sin embargo, esto debe disminuirse al máximo ya que sí aumenta el riesgo de RBQ que precisará de tratamiento complementario, aumentando la morbilidad y impactando en la calidad de vida del paciente (320).

En general, se considerará que la cirugía presenta ventajas frente a otras técnicas con intención curativa en cuanto a que permite el análisis histológico de toda la pieza para una correcta estadificación final, un seguimiento posterior más sencillo y abre la ventana a un posterior rescate del lecho quirúrgico con RTE si se objetiva una persistencia o elevación de PSA posterior. Como desventajas, presenta la necesidad de hospitalización con una posterior intervención importante, suele precisar de un periodo de recuperación variable, cabe la posibilidad de exéresis incompleta que precise

posteriormente de tratamiento complementario, y un perfil de efectos secundarios (principalmente incontinencia urinaria y disfunción erectil) y variabilidad de resultados en función de la destreza y la experiencia en base al equipo quirúrgico que realiza la intervención.

RADIOTERAPIA

El 8 de noviembre de 1895, un físico alemán, Wilhelm C. Roentgen, observó un nuevo tipo de rayos cuando se encontraba trabajando en su laboratorio con un tubo de rayos catódicos. A este tipo de rayos de naturaleza incierta y desconocida hasta el momento, los denominó "rayos X" (321). Para el campo de la medicina, acababan de nacer simultáneamente dos nuevas especialidades: la radioterapia y la radiología. Un año después de este descubrimiento, el investigador Antoine-Henri Becquerel comenzó a utilizar sales de uranio, objetivando que emitían radiación (322). Casi simultáneamente, la científica Marie Curie descubre que este tipo de radiación la poseen también otros compuestos como los lántidos o tierras raras además del uranio, describiéndose por primera vez el concepto de radiactividad. La misma investigadora, dos años después, descubre un nuevo elemento radiactivo, el radium, con una actividad 330 veces mayor que la que poseía el uranio (323). Paralelamente a este último descubrimiento se comenzaron a tratar los primeros pacientes con radiaciones ionizantes, principalmente lesiones tumorales, implantando pequeñas cantidades de radium en dichas localizaciones.

Pocos años después, en 1904, el radium era usado para tratar cáncer de cuello uterino y diferentes lesiones de piel; sin embargo, poco se conocía acerca de las propiedades de la radiación, y su aplicación clínica era totalmente empírica (324). Es por ello que para que la RT oncológica pudiera comenzar a tratar a pacientes de manera sistemática, se precisó de tres acontecimientos:

- Desarrollo de equipamiento técnico: maquinaria capaz de producir radiación.
- Conocimiento en radiobiología: certeza de la capacidad terapéutica de la radiación.
- Dosimetría física y clínica: desarrollo de la Física Médica.

Alrededor de la década de 1920 se comenzaron a construir las primeras máquinas generadoras de rayos X, con mayor potencia y que ya trabajaban con cientos de kilovoltios; es entonces cuando se diseñan las primeras unidades de RTE utilizando el radium como isótopo generador de radiación. Es de destacar que tras la finalización de la segunda guerra mundial se expande el uso de los reactores nucleares y con ello la disponibilidad a nivel mundial de isótopos radiactivos artificiales que presentaban ventajas sobre el radium. Es en estas primeras décadas de siglo cuando la BQT constituye una parte significativa de los tratamientos tanto a nivel radical como paliativo. A partir de la mitad de siglo, la BQT pierde protagonismo frente a la RTE con la aparición de las primeras unidades de Cobalto 60 y posteriormente los aceleradores lineales de electrones, capaces de producir radiación electromagnética mil veces más potente que los equipos de rayos X convencionales, lo que permitía tratar lesiones anatómicamente profundas y vísceras imposibles de tratar hasta la fecha.

Hasta ese momento, la definición de los volúmenes de irradiación y la dosimetría clínica se encontraba en sus pasos iniciales; la localización de la zona a tratar se realiza a partir

de referencia óseas y planos ortogonales, sin tener una verdadera resolución espacial y con cálculos manuales dosimétricos. A partir de la década de los 70, con la aparición de la primera TAC, comienza una nueva etapa en la especialidad de la oncología radioterápica. Con esta tecnología se empiezan a utilizar imágenes de cortes axiales que proporcionan una mayor información anatómica de la zona a tratar. A su vez, la tecnología informática presenta programas de cálculo dosimétrico y la posibilidad de mostrar curvas de dosis en planos elegidos de cohortes de tomografía, naciendo lo que hoy conocemos como la irradiación en dos dimensiones o 2D. Ya a finales de siglo, el exponencial desarrollo tecnológico tanto de los equipos generadores de radiación, como de los sistemas de adquisición de imágenes y la comercialización de software más vanguardista, generó sistemas de planificación con reconstrucciones anatómicas en las tres direcciones del espacio optimizados resultados y facilitando dosimetrías volumétricas: nace la radioterapia conformada o en tres dimensiones (RTC3D), que se enfrentó en diferentes trabajos a la RTE en 2D para subrayar su superioridad en cuanto a control de toxicidad y principalmente seguridad en cuanto al CaP se refiere:

- El estudio de Royal Marsden Hospital, publicado en 1999 en *The Lancet*, incluyó 255 pacientes con CaP estadio T1-T4 y evaluó la aparición de complicaciones tardías tras más de 3 meses post finalización del tratamiento (325). En este trabajo se mostraron diferencias en lo referente a la aparición de efectos secundarios como la proctitis rádica y el sangrado rectal, siendo significativamente menor en el grupo tratado con RTC3D (5% frente a 15% en toxicidad escala RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) G2 o superior). A los 5 años de seguimiento, la probabilidad de estar libre de proctitis G2 o superior era del 92% en el grupo de la RTC3D y 82% en el grupo de la RTE 2D. A pesar de ello, no se encontraron diferencias significativas respecto a la sintomatología urinaria (20% frente a 23% en toxicidad G2 o superior de escala RTOG). En cuanto a control bioquímico y SG, a pesar de que la RTC3D ofrecía mejores cifras, las diferencias fueron no significativas.
- El mismo equipo que publicó el trabajo previo mostró resultados en 1997 de una cohorte de 274 pacientes tratados con RTC3D por distintos tipos de cánceres pélvicos (326); de ellos, el 52% eran pacientes con diagnóstico de CaP. El objetivo de este trabajo fue analizar la toxicidad aguda de la RTE pélvica y se demostró que los síntomas eran más leves en los pacientes tratados con RTC3D, pero no se demostraron diferencias significativas.
- Un trabajo de la Universidad de Rotterdam publicado en 1999 aleatorizó 266 pacientes diagnosticados de CaP T1-T4 a RTE 2D o RTC3D para evaluar toxicidad GI y GU (327). Este estudio constató una reducción muy significativa en cuanto a volumen de vejiga irradiado en el grupo de RTC3D, objetivándose reducciones de hasta un 32%. A pesar de ello, esta reducción no se tradujo en una reducción estadísticamente significativa en cuanto a la sintomatología urinaria aguda (17% contra 18% en toxicidad urinaria G2 o superior RTOG). A

pesar de ello, sí se demostraron diferencias significativas a la hora de comparar sintomatología GI con números favorables a la RTC3D (19% contra 32% en toxicidad G2 o superior). Esta reducción de toxicidad fue especialmente significativa en cuanto a la toxicidad a nivel anal (16% contra 8% toxicidad G2 o superior) mientras que en recto – sigma no fue significativa (18% contra 14% toxicidad G2). En esta misma cohorte y tras un seguimiento de dos años para analizar la toxicidad a largo plazo, no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas a nivel rectal, a pesar de que los datos eran más favorables hacia la RTC3D (toxicidad G2 del 10% y 7% para la RTC3D y convencional respectivamente) (328).

- Finalmente, el trabajo de MD Anderson Cancer Center publicado en 1996 analizó toxicidad aguda enfrentando RTC3D frente a RT convencional tras aleatorizar 60 pacientes con diagnóstico de CaP estadio T2 a T4 en ambas técnicas (329). El análisis encontró diferencias significativas en cuanto a porcentaje de volumen de vejiga radiado (43% en radioterapia convencional contra 28% en RTC3D) cuando se administraban tratamientos por encima de 60Gy, pero esto no se traducía en cambios respecto a volumen de recto irradiado ni en toxicidad aguda a ningún nivel.

A pesar de esta nueva tecnología las distribuciones de dosis resultaban subóptimas cuando se pretendía alcanzar en próstata una dosis superior a 76Gy. Por ello, tras establecerse a nivel mundial la RTC3D y a pesar de que representó un gran avance, a comienzos del nuevo siglo (año 2000) se comercializan nuevos equipos y aceleradores lineales con capacidad para administrar radiación de intensidad modulada (IMRT); esta nueva técnica de RT utiliza múltiples haces de radiación con energía modulada para una mejor adaptación al objetivo o target tumoral. Con esta técnica se logra maximizar la dosis al tumor al tiempo que se minimiza la irradiación a los tejidos vecinos o circundantes, obteniéndose mejores resultados en cuanto a efectos secundarios a la vez de que se administra una escalada de dosis sobre el tumor con garantías. Para administrar este tipo de RT se requiere un soporte informático aun más avanzado, con personal formado y adaptaciones del soporte físico para los aceleradores lineales. Principalmente por el desarrollo de los colimadores multilámina (MLC) dinámicos y de los sistemas de planificación inversa, se comenzó la implementación de la IMRT a gran escala. Con todo ello, se considera que la optimización en la distribución de la dosis obtenida mediante esta técnica facilita la escalada de dosis incluso por encima de 80Gy, a la vez que reduce la dosis en vejiga y recto, resultando todo ello en una reducción significativa de las complicaciones (330).

ESCALADA DE DOSIS:

A día de hoy se considera clara la relación dosis – respuesta entre la RT y el control tumoral del CaP; las dosis mayores de 74Gy son clínicamente superiores a las dosis más convencionales o “clásicas” de 70-74Gy (331). Los ensayos aleatorizados publicados, que incluyen pacientes en estadio clínico T1-T4, muestran que dosis más altas de RT proporcionan una mejor SLRBQ o de SLM en pacientes con tumores con grados altos de Gleason o niveles elevados de PSA, que a su vez se son el subgrupo con mayor riesgo de progresión tumoral (332). La principal desventaja del tratamiento con dosis más altas de las utilizadas clásicamente es una mayor toxicidad a largo plazo, problema que se ha solventado en su mayor parte con la implementación de la IMRTa nivel global. Algunos ensayos que demostraron el beneficio de la escalada de dosis son los siguientes:

- El estudio de MD Anderson Cancer Center II aleatorizó 301 pacientes con diagnóstico de CaP clínicamente T1- T3 a recibir 70Gy (dosis estándar) o 78Gy totales con fraccionamiento de 2Gy / día (333) (334). El trabajo encontró diferencias significativas en SLRBQ en los pacientes que presentaban niveles pre-tratamiento de PSA superiores a 10 ng/mL favorable al grupo que recibió 78Gy (48% contra 78%). En cambio, tras 6 años de seguimiento, la toxicidad rectal G2 o superior fue mayor en los pacientes tratados a dosis altas (12% contra 26%). No hubo diferencias significativas en cuanto a toxicidad urinaria aguda ni tardía. En una publicación posterior y con una mediana de seguimiento de 8.7 años, el beneficio de la escalada de dosis se mantenía sobre todo para aquellos pacientes que presentaban una determinación de PSA mayor a 10ng/mL antes de comenzar el tratamiento de RTE (335).
- Un compendio de estudios holandeses, realizado en 4 hospitales, comparó la RTC3D a 68Gy contra 78Gy en pacientes con tumores estadio clínico T1-T4 (336) (337) (338) (339). Este trabajo demostró aumento de SLRBQ a los 5 años favorable a las dosis altas de radiación, pero no encontró diferencias significativas en SLRBQ en portadores de tumores de bajo riesgo (T1-T2, Gleason 6 o menor y PSA menor de 10ng/mL). La toxicidad aguda y crónica no fue estadísticamente significativa para G2 o superior salvo para sangrado rectal y nicturia, desfavorable para el tratamiento a altas dosis (340) (341).
- Un trabajo del Instituto de Investigación de Cáncer de Sutton encontró también un mejor control tumoral en pacientes tratado a mayor dosis, pero la diferencia no fue significativa (342). Para ello se trataron 126 pacientes a 64Gy o 74Gy, realizando todos los pacientes TH de 3 a 6 meses antes del tratamiento. En cuanto a los efectos secundarios, solamente se encontró diferencia significativa y clínicamente relevante a nivel GI, que fue superior en los tratados con mayor dosis, tanto a corto plazo como tras dos años de seguimiento.
- Otro trabajo evaluó la eficacia de la escalada de dosis en 393 pacientes con CaP de riesgo bajo e intermedio, aleatorizándolos a recibir 70.2Gy o 79.2Gy

(343). Ningún paciente recibió TH. Con una mediana de seguimiento de 8.9 años, se demostró la eficacia de la escalada de dosis tanto en riesgo bajo (28.2% contra 17.1% de fallo bioquímico) como en el riesgo intermedio (42.1% contra 30.4% de fallo bioquímico) (Ilustración 3).

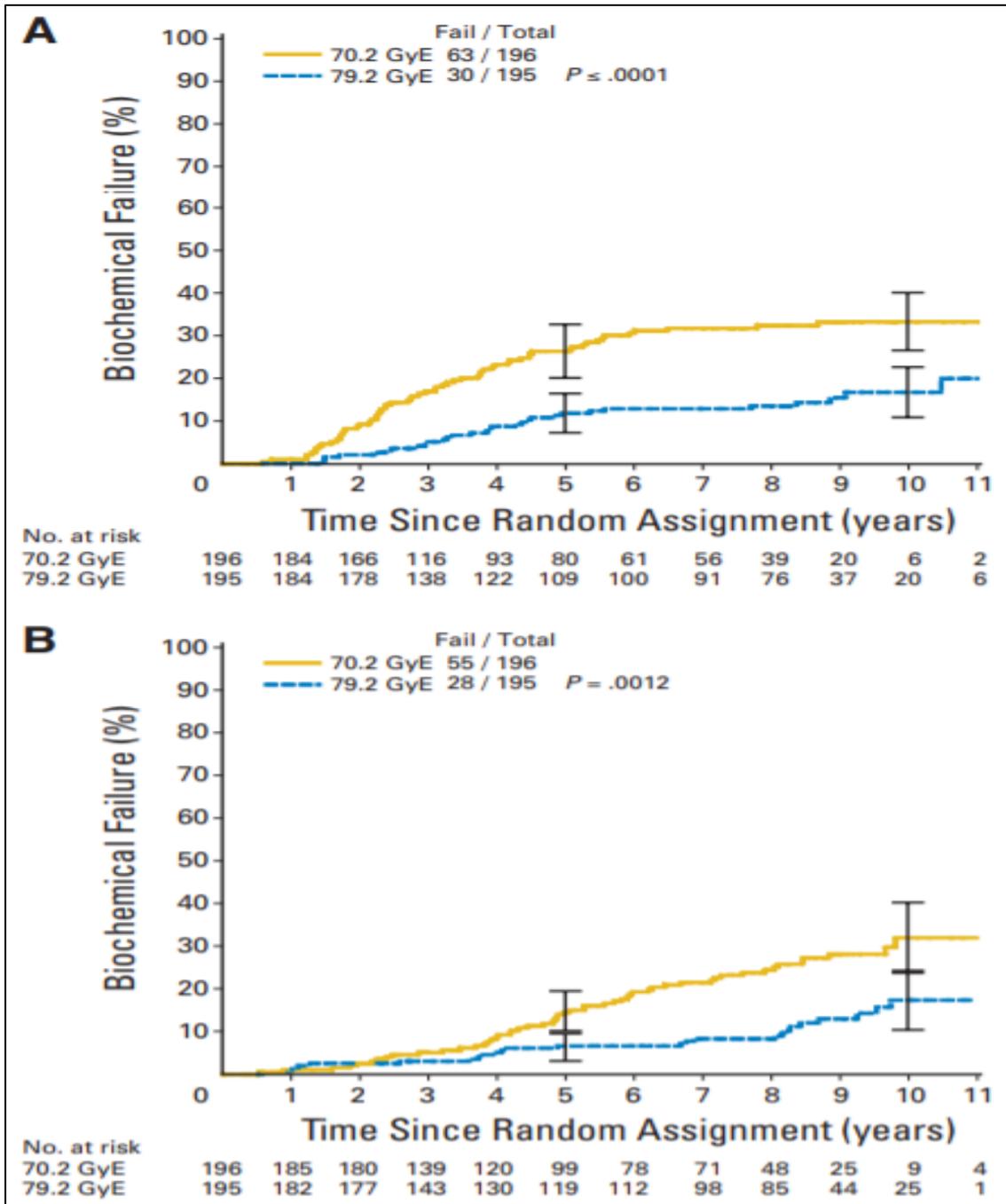


Ilustración 3. Zietman AL, et al. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group.

HIPOFRACCIONAMIENTO Y SBRT:

Mientras que la RTE sobre la próstata en régimen de normofraccionamiento ofrece ciertas ventajas al tratarse de una técnica no invasiva y con un perfil favorable de efectos secundarios, precisa entre 38 y 44 fracciones para administrar el tratamiento por lo que es considerado un régimen de larga duración que puede alargarse hasta 9 semanas. Esto presenta ciertos desafíos logísticos para los pacientes tanto en el aspecto económico como a la hora de desplazarse a su centro de tratamiento (344). Existen trabajos que demuestran que la tendencia a hipofraccionar el tratamiento de los pacientes con CaP tiene un gran impacto en el día a día de los servicios de O. RT, como demuestran autores como Dearnaley et al. indicando que en Reino Unido se pueden ahorrar más de 200,000 fracciones al año utilizando estos esquemas reducidos (345); esto supone un ahorro por paciente tratado de aproximadamente 9000\$ según trabajos norteamericanos (346). Además de los beneficios logísticos que incluyen un menor número de desplazamientos para realizar el tratamiento, como se comentará posteriormente la radiobiología apunta a que el CaP se beneficia de los regímenes de hipofraccionamiento debido a su características radiobiológicas intrínsecas (347).

La RTE hipofraccionada dio sus primeros pasos en Reino Unido a comienzos de la década de 1960 (348). Desde 1964 hasta 1984, 233 pacientes fueron tratados con RT en 2D a una dosis de 36Gy divididas en 6 fracciones, con una aceptable toxicidad y buenos resultados oncológicos (349). Con un fraccionamiento sensiblemente más moderado que el anteriormente citado, en el *Cleveland Clinic and Christie Hospital* se puso en marcha el ensayo RTOG 041, que investigó un régimen de 70Gy en 28 fracciones mostrando resultados similares a los obtenidos con el fraccionamiento clásico tanto a corto como a largo plazo (350) (351) (352).

El hipofraccionamiento moderado consiste en reducir en número de fracciones totales empleadas durante el tratamiento de RTE con dosis de alrededor de 3Gy. Existen numerosos trabajos fase 2 con largo seguimiento que, en general, muestran equivalentes resultados si se enfrentan al normofraccionamiento, pero con diferentes resultados de toxicidad GU y GI en función de las dosis empleadas (353). Existe asimismo evidencia de la efectividad del hipofraccionamiento mediante trabajos aleatorizados fase III que utilizan en uno de los brazos hipofraccionamientos moderados de 3-4 Gy (354):

- El estudio CHHiP aleatorizó con un esquema 1:1:1 a 3216 pacientes de 71 hospitales a nivel global a tres brazos de tratamientos con IMRT: un primer brazo control de normofraccionamiento de 74Gy divididos en 37 fracciones y dos brazos de hipofraccionamiento (345):
 - 60Gy en 20 fracciones.
 - 57Gy en 19 fracciones.

La mayoría de pacientes del estudio realizó tratamiento de TH coadyuvante. Con una mediana de seguimiento de 64 meses, a los 5 años la SLRBQ fue de 88.3% para el grupo de 74Gy, 90.6% para el grupo de 60Gy y 85.9% para el

grupo de 59Gy. Con estos datos, se concluyó que el tratamiento a 60Gy mostró equivalencia con el normofraccionamiento, pero el tratamiento a 59Gy fue estadísticamente inferior. La toxicidades agudas y crónicas de los 3 grupos fueron similares a nivel GU y GI durante todo el seguimiento. Como crítica principal al esquema de normofraccionamiento, se recalca que la dosis que se utiliza actualmente es sensiblemente superior, siendo los 74Gy utilizados en CHHiP una dosis hoy en día obsoleta.

- El estudio PROFIT aleatorizó a 1206 pacientes de riesgo intermedio a un normofraccionamiento más actual de 78Gy en 39 fracciones o a un esquema de 60Gy en 20 fracciones (355). Con una mediana de 6 años de seguimiento, no hubo diferencias significativas en cuanto a control bioquímico del CaP al mostrarse un 85% de SLRBQ. Los resultados de las toxicidades sí mostraron diferencia; la toxicidad GI aguda fue mayor en el brazo del hipofraccionamiento y la toxicidad tardía GI en el brazo del normofraccionamiento.
- Un estudio italiano del Regina Elena National Cancer Institute se centró en pacientes de CaP de alto riesgo aleatorizando 168 portadores a un tratamiento de normofraccionamiento a 80Gy contra un tratamiento de 20 fracciones de 3.1Gy cada una (356). Tras 9 años de seguimiento, no se encontraron diferencias en cuanto a SLRBQ entre ambos brazos. A pesar de que en una publicación previa de esta misma cohorte no se mostraron diferencias significativas en cuanto a toxicidad entre ambos brazos, a posteriori se objetivó mayor hematuria macroscópica en el grupo del hipofraccionamiento (357).
- El estudio HYPRO, que publicó resultados oncológicos y de toxicidad en 2016, aleatorizó 810 pacientes a un tratamiento normofraccionando de 78Gy contra un hipofraccionamiento moderado de 64.6Gy con fracciones de 3.4Gy cada una. El 67% de los pacientes realizó TH coadyuvante. Tras 60 meses de seguimiento, la SLRBQ fue de 80.5% para el brazo del hipofraccionamiento y 77.1% para el normofraccionamiento. La toxicidad tardía G3 o superior GU fue significativamente desfavorable para el brazo del hipofraccionamiento (358) (359).

En definitiva, con la evidencia actual se puede asumir que el hipofraccionamiento moderado es seguro, económico y logísticamente atractivo, presentado equivalencia terapéutica cuando se compara con el normofraccionamiento a la hora de tratar el CaP (354).

El concepto SBRT (*Stereotactic body radiation therapy*) es definido por ASTRO como “técnica de RTE de alta precisión utilizada para la administración extracraneal de altas dosis de RT en una única sesión o en pocas sesiones” (360). El tratamiento de SBRT puede administrarse usando campos no-coplanares, arcoterapia, aceleradores lineales convencionales, tomoterapia o incluso con sistemas de radiocirugía como CyberKnife® (361). Por definición, durante el tratamiento mediante SBRT se administra una alta dosis

al volumen en blanco extremadamente conformada, a la vez que la caída de dosis en los tejidos circundantes es rápida y pronunciada. Por ello, tanto para los tratamientos de IMRT como de SBRT es esencial que la administración del tratamiento de RT esté guiada por imagen (IGRT), realizando por ejemplo adquisición de imágenes CBCT (cone beam computed tomography) para comprobar el posicionamiento de las estructuras a tratar (362). A pesar de que las imágenes son adquiridas diariamente para objetivar el cambio de posicionamiento de la próstata entre las fracciones de RTE y respecto al día de la simulación, se pueden realizar también imágenes de control de posicionamiento durante el tratamiento, a modo de control intra-fracción. Un estudio demostró que en tratamientos largos y ajustados a marcador fiducial intraprostático, tras 18 minutos de tratamientos existe una probabilidad de 10% de que la glándula se haya desplazado 5mm o más (363). Asimismo, cuando las imágenes en tiempo real no pueden realizarse, ciertos autores abogan por repetir el procedimiento IGRT cada 5 minutos (364) (365).

Existen diferentes trabajos fase I, fase II, retrospectivos y prospectivos e incluso algún trabajo aleatorizado fase III que demuestran los buenos resultados de las técnicas de hipofraccionamiento extremo y de la SBRT (366). La gran mayoría de estos trabajos, que aglutinan más de 6000 pacientes tratados con SBRT hasta la fecha a nivel mundial, evalúan tratamientos realizados sobre la próstata normalmente utilizando entre 4 y 9 fracciones, sin tratamiento específico de áreas ganglionares ni ganglios linfáticos metastásicos (367).

Ejemplo de ello es un estudio español fase II liderado por V. Macías iniciado en 2012. En este trabajo los pacientes recibían 8 fracciones de entre 5.48 y 5.65Gy cada una en función del grupo de riesgo (368). La última actualización del estudio fue publicada recientemente, con una mediana de seguimiento de 48 meses y tras tratar un total de 154 pacientes; la SLRBQ fue de 97.4%, 96.4% y 90% para los pacientes de bajo riesgo, riesgo intermedio y riesgo alto, respectivamente (369).

Uno de los trabajos retrospectivos realizado en una única institución con mayor seguimiento describe la experiencia de 477 pacientes tratados con SBRT desde el año 2006 al 2010. El tratamiento se realizó en 5 fracciones para alcanzar un total de 35-36Gy; tras una mediana de seguimiento de 72 meses, la SLRBQ a los 7 años fue de 95.6% para los pacientes de riesgo bajo y 89.6% para los de riesgo intermedio (370).

El estudio con mayor número de pacientes con CaP tratados con SBRT es un trabajo multi-institucional que recoge la experiencia de 8 hospitales que realizaron de manera separada estudios de SBRT fase II aglutinando un total de 1100 pacientes. El estudio publicó resultados de pacientes reclutados entre el año 2003 y 2011, con una prescripción de 35-40Gy divididos en 5 fracciones. Tras una mediana de seguimiento de 36 meses, a los 5 años la SLRBQ fue de 95.2%, 84.1% y 81.2% para los pacientes de riesgo bajo, riesgo intermedio y riesgo alto, respectivamente (371).

El hipofraccionamiento se ha desarrollado hasta el extremo que ya hay en marcha trabajos que plantean realizar todo el tratamiento sobre el CaP en una única fracción de SBRT, como es el caso del *ONE SHOT – Trial* (372). Este trabajo suizo planteó tratamiento

sobre el CaP con una exclusiva fracción de 19Gy y una dosis teórica total de 17Gy sobre la uretra. A pesar del corto seguimiento, contar solamente con 6 pacientes reclutados y de que el estudio continúa actualmente reclutando pacientes, los datos sobre estos pacientes muestran un 100% de control tumoral sin presentar ningún paciente toxicidad GU o GI aguda superior a G2 (373).

Otro trabajo portugués más reciente y con menos seguimiento, aleatorizó 30 pacientes con CaP de riesgo intermedio a recibir tratamiento mediante SBRT (5 fracciones de 9Gy cada uno) o una única fracción de 24Gy; no se mostraron diferencias significativas entre ambos brazos ni en control tumoral ni en toxicidad (374).

Existen actualmente dos trabajos fase III que comparan en fraccionamiento clásico o normofraccionamiento con regímenes de ultra-hipofraccionamiento; estos demuestran datos de no inferioridad en cuanto a resultados oncológicos de los tratamientos ultra-hipofraccionados, pero con dispares resultados en cuanto a toxicidad GU y GI. El primero de ellos es un estudio escandinavo conocido como HYPO-RT-PC realizado en 12 centros de Suecia y Dinamarca con pacientes portadores de CaP de riesgo intermedio y riesgo alto que aleatorizó pacientes a normofraccionamiento (78Gy en 39 fracciones) o ultra-hipofraccionamiento (42.7Gy en 7 fracciones) (375). Ningún paciente realizó TH coadyuvante. Con una mediana de seguimiento de 5 años, la SLRBQ fue de 84% para ambos brazos, pero la toxicidad aguda GU G2 o superior fue más pronunciada en el brazo de ultra-hipofraccionamiento (28% de los pacientes en el grupo de ultra-hipofraccionamiento por 23% en el grupo de normofraccionamiento). La toxicidad tardía GI y GU fue similar para ambos grupos.

El otro trabajo fase III publicado hasta la fecha (PACE-B trial) enfrentó asimismo un esquema mediante ultra-hipofraccionamiento con técnica SBRT a un régimen de normofraccionamiento. Este ensayo fase III realizado en Reino Unido, Irlanda y Canadá aleatorizó 874 pacientes de 37 hospitales a 36.25Gy administrados en 5 fracciones o un normofraccionamiento de 78Gy divididos en 39 fracciones (376). Ningún paciente realizó TH coadyuvante. Este trabajo, que cerró su reclutamiento en 2018, no ha mostrado hasta la fecha diferencias significativas en cuanto a toxicidad aguda ni tardía GU y GI entre los dos brazos.

La indicación de utilizar TH en conjunción con el tratamiento de SBRT no está clara. Un trabajo multi-institucional analizó la conjunción de ambos tratamientos de pacientes tratados con esta técnica y TH. Un trabajo multi-institucional trató 147 pacientes con diagnóstico de CaP con SBRT en coadyuvancia con TH y los enfrentó a pacientes que no utilizaron privación androgénica (371). A los 5 años, no hubo diferencias significativas entre aquellos que tomaron TH y los que no lo hicieron (92.6% contra 91.3%, $P=0.71$). Como hipótesis, los relativamente pobres resultados de la SBRT a la hora de tratar CaP de alto riesgo podrían mejorarse con la suma de TH.

En cuanto al seguimiento post tratamiento de SBRT mediante la determinación de PSA, existen trabajos que indican que la respuesta es diferente en los tratamientos con hipofraccionamiento extremo, incluyendo la HDR-BQT y la SBRT, logrando unos niveles

de PSA más bajos mediante una cinética de PSA diferente (377). A la hora de enfrentar el tratamiento de SBRT a la BQT, un trabajo multi-institucional publicó resultados de 437 pacientes tratados bien con SBRT mediante 35-40Gy en 5 o 6 fracciones (n=300) bien con HDR-BQT mediante 6 implantes para alcanzar un total de 42Gy (n=147). A los 4 años, no se mostraron diferencias en cuanto a SLRBQ (95.3% contra 98.5%, respectivamente), y concluyó que ambos tratamientos eran adecuados e igualmente efectivos para el tratamiento del CaP de riesgo intermedio (378).

En definitiva, el tratamiento mediante SBRT para el CaP impresiona ser una excelente opción con altas tasas de curación en el CaP de bajo riesgo y riesgo intermedio, ofreciendo cifras sub-óptimas cuando se utiliza en exclusiva para pacientes de alto riesgo (Ilustraciones 4 y 5) (379).

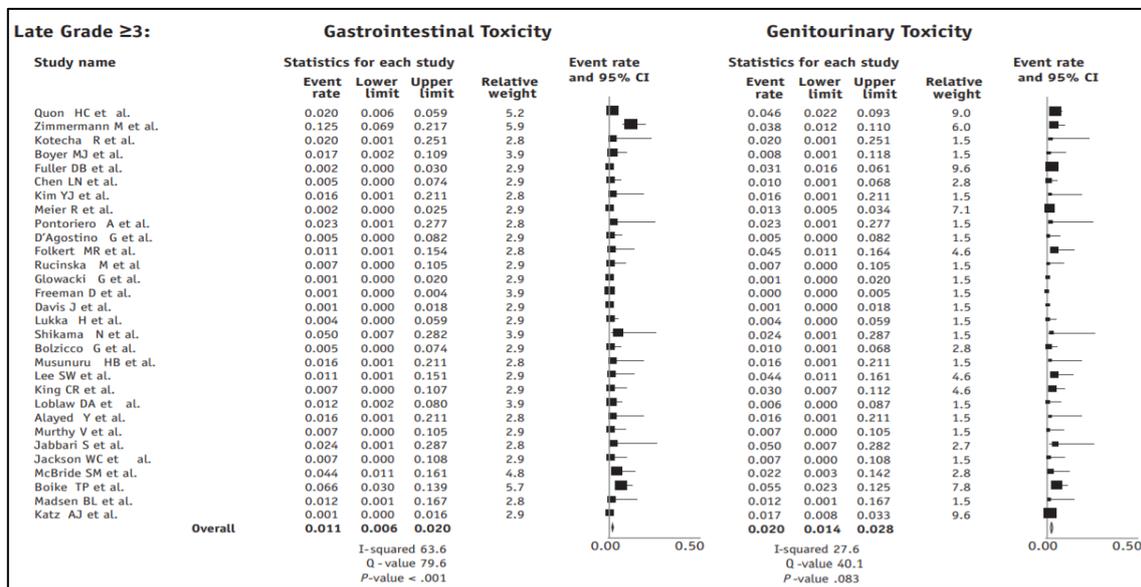


Ilustración 4. Mitin T, et al. SBRT for Localized Prostate Cancer: Is it Ready for Take-Off?

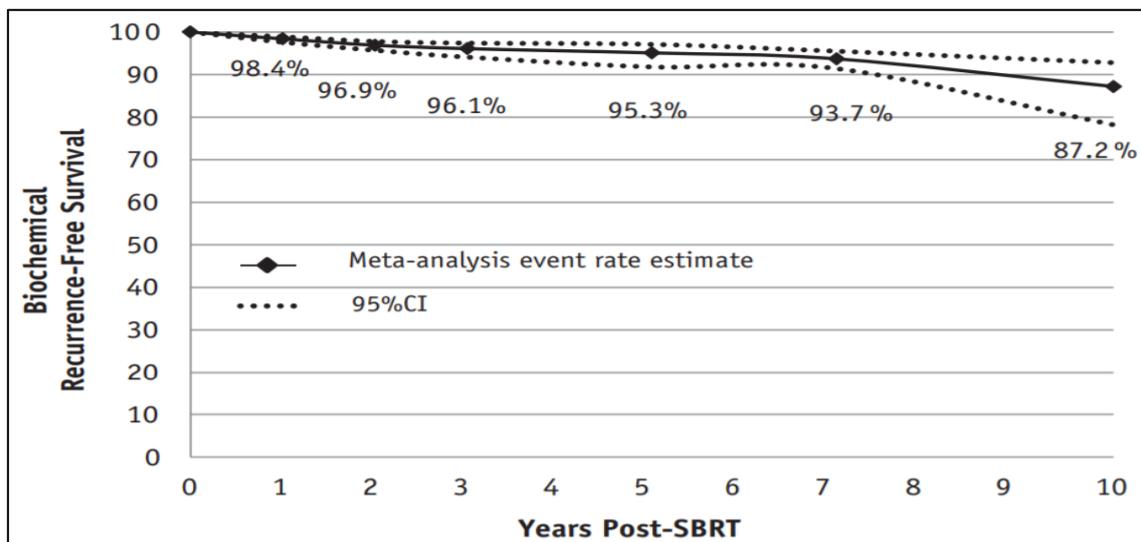


Ilustración 5. Mitin T, et al. SBRT for Localized Prostate Cancer: Is it Ready for Take-Off? Biochemical Recurrence-Free Survival.

PROTONTERAPIA:

La protonterapia es una técnica de RTE clásicamente utilizada en tumores pediátricos y del sistema nervioso central que se comenzó a utilizar para el tratamiento del CaP a mediados de 1970 (380). Este tratamiento, dadas sus características físicas, permite maximizar la dosis en el volumen en blanco con una rápida y extrema caída de dosis en la periferia más cercana (Ilustración 6) (381). Los beneficios dosimétricos de la protonterapia han sido evaluados en diferentes trabajos (382) (383) (384) (385): estos estudios, altamente heterogéneos, indican que la cobertura del volumen en blanco es prácticamente idéntica entre técnicas vanguardistas de RTE, pero que quizá la irradiación de estructuras vecinas es menor con la protonterapia.

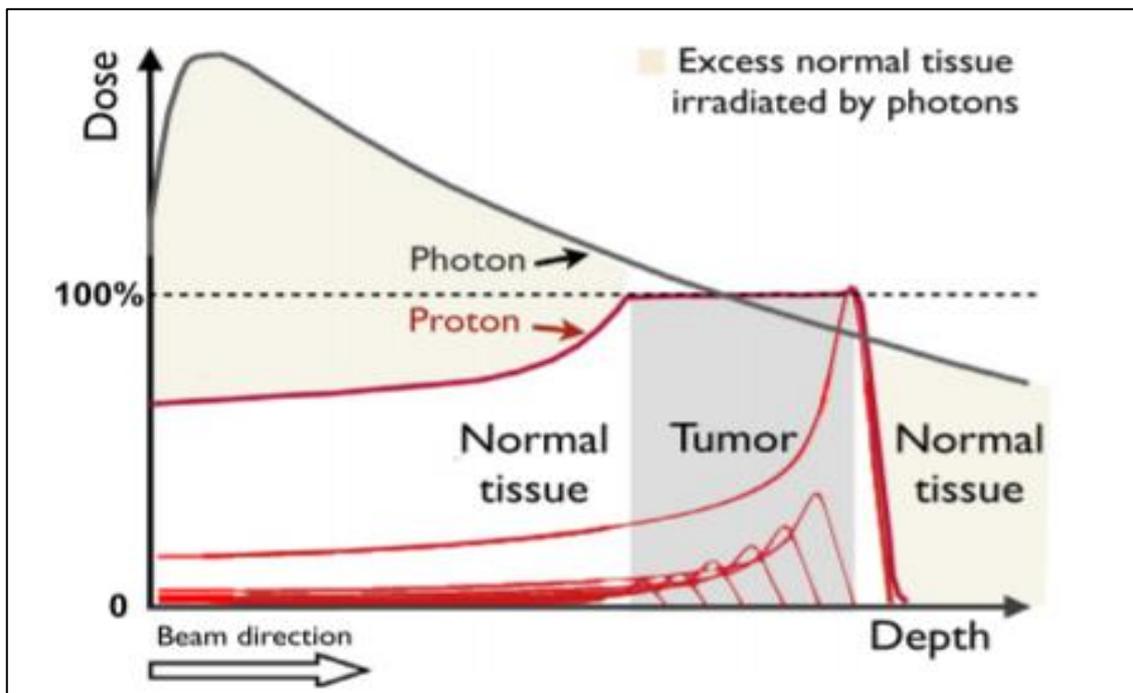


Ilustración 6. Newhauser WD, Zhang R. The physics of proton therapy.

La evidencia clínica actual a modo de ensayo clínico aleatorizado es muy limitada (386). Uno de los centros con mayor experiencia en protonterapia de los EUA, el Massachusetts General Hospital, publicó hace 25 años un trabajo en el que comparó diferentes técnicas de sobreimpresión (387). Este estudio trató aproximadamente 200 pacientes con CaP clínicamente T3 y T4 a los que trató con 50.4Gy en próstata y después aleatorizó a recibir un boost con fotones de 16.8Gy o una sobreimpresión con protones de 25.2Gy. Este estudio concluyó que el boost con protones no resultó en mejoría del control tumoral y, además, se objetivó más toxicidad severa.

Los trabajos uni-institucionales también han demostrado cifras similares a otras técnicas en cuanto a control tumoral se refiere utilizando protonterapia (388). Una institución

analizó resultados de control bioquímico tras 1200 pacientes tratados con esta técnica y una mediana de seguimiento de 62 meses; a los 8 años, la SLRBQ fue de 72% para la cohorte completa, cifras similares a las obtenidas con IMRT (389).

Las mejoras dosimétricas que aporta esta técnica tampoco parece que enriquezcan los resultados en cuanto a toxicidad GU y GI, existiendo trabajos con resultados desfavorables para esta técnica (390). Los trabajos que han analizado la toxicidad GI crónica muestran cifras similares para la IMRT y para la protonterapia, con datos de toxicidad aguda desfavorables a la protonterapia (Ilustración 7) (391) (392).

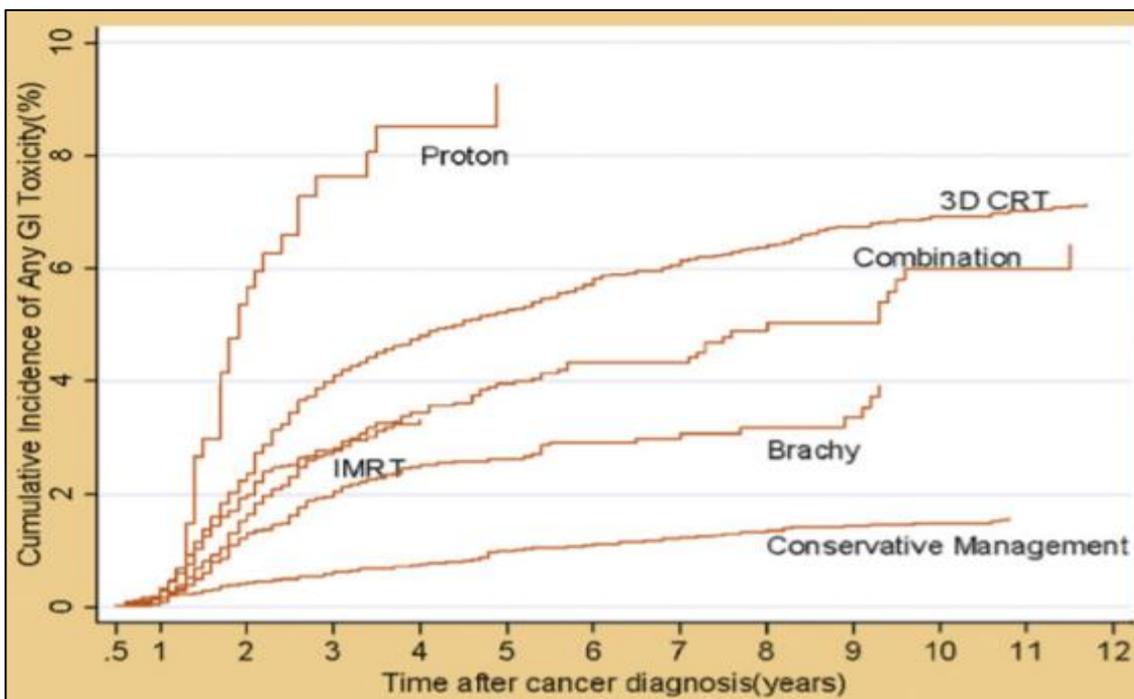


Ilustración 7. Kim S, et al. Late gastrointestinal toxicities following radiation therapy for prostate cancer.

Ciertos autores del trabajo previo enfrentaron a 196 pacientes tratados con protonterapia a 79.2 Gy a 201 pacientes de las mismas características (principalmente CaP de riesgo bajo e intermedio) tratados con LDR-BQT exclusiva tras realizar un pareamiento por puntaje de propensión (393). Para el pareamiento se utilizaron como variables el estadio clínico, la determinación de PSA, el Gleason Score y la edad, resultando en un emparejamiento total de 282 pacientes totales. La mediana de seguimiento fue de 8.6 y 7.4 años para la protonterapia y la LDR-BQT, respectivamente. A los 8 años, el 7.7% de los pacientes de protonterapia y el 16.1% de los pacientes tratados con LDR-BQT habían sido diagnosticados de RBQ, por lo que no se encontraron diferencias significativas entre ambas técnicas.

Se puede concluir que la evidencia de primer nivel de la protonterapia es escasa (386). A ello se le añade que la protonterapia para el CaP ha sido motivo de discusión y

discrepancias, dado el alto costo económico que presenta y su dudosa superioridad sobre otras técnicas de RT como la IMRT o la BQT (394) (395). A pesar de que se ha demostrado su costo-efectividad a la hora de tratar ciertos tumores, parece que en el CaP su aportación muestra más sombras que luces (396). Para determinar su impacto se precisan nuevos ensayos clínicos fase III como el que actualmente está desarrollando University of Pennsylvania: *Proton Therapy vs. IMRT for Low or Intermediate Risk Prostate Cancer* (PARTIQoL).

TRATAMIENTO HORMONAL

La respuesta tanto del tejido prostático como del CaP a la ablación de andrógenos del torrente circulatorio es una de las más reproducibles, durables y constantes entre las obtenidas con tratamientos sistémicos sobre un tumor sólido. Fue a finales del siglo XIX cuando se objetivó por primera vez la respuesta en forma de atrofia que sufre la próstata ante la ablación androgénica o castración en experimentos realizados en animales. Posteriormente fue testado clínicamente en un trabajo de la Universidad de Chicago en el año 1941, realizando una castración quirúrgica en 21 pacientes con CaP avanzado o metastásico y observando su mejoría clínica (397). De este mismo trabajo se pudo extraer que también existía un perfil de pacientes que no respondía a dicho tratamiento, objetivándose por primera vez pacientes con resistencia tumoral a la privación androgénica. Además, se describe que aquellos pacientes con testículos pequeños en el momento de la castración tienen peor pronóstico que el resto de la cohorte, quedando claro el impacto hormonal en la enfermedad (398).

La testosterona es el principal andrógeno circulante, del cual el 90% se produce en los testículos. Tanto la testosterona como la previamente citada dihidrotestosterona ejercen su efecto biológico mediante su unión al receptor androgénico en el citoplasma. Este complejo de unión se desplaza al núcleo y tras su unión con regiones promotoras, obtiene la capacidad de modular ciertos genes ya descritos en apartados previos (399). En comparación, los andrógenos suprarrenales son relativamente débiles y están unidos casi por completo a la albúmina.

Todas las formas actuales de tratamiento de privación androgénica actúan reduciendo la capacidad de los andrógenos de activar el receptor androgénico, ya sea disminuyendo los niveles de andrógenos o bloqueando el receptor. Existen cuatro estrategias terapéuticas en cuanto a la utilización clínica del bloqueo hormonal:

1- Ablación de las fuentes precursoras de andrógenos:

Principalmente la orquiectomía escrotal o orquiectomía subcapsular. Esta última, que incluye la resección del tejido intratesticular y del componente de las células de Leydig, ofrece las mismas garantías de castración cuando se realiza correctamente y evita consecuencias psicológicas por escroto vacío (400) (401). Este procedimiento realizado de forma bilateral reduce los niveles de testosterona circulante a menos de 50 ng/mL, considerado rango

de castración. La caída a estos niveles se produce en horas (402). En pacientes con enfermedad avanzada ha demostrado ser útil tanto para mejoría del estado funcional como para el dolor óseo (403).

2- Inhibición directa de la síntesis de andrógenos:

Fármacos como la aminoglutetimida, el ketoconazol y la abiraterona. Este último, inhibidor del citocromo p17, presenta actualmente indicación en enfermedad resistente a la castración (404).

3- Antiandrógenos:

Se conocen diferentes agentes como el acetato de ciproterona, los antiandrógenos no esteroideos, la flutamida, nilutamida, enzalutamida y la bicalutamida. Este último tiene amplio uso actualmente como parte del bloqueo androgénico completo en combinación con los análogos o agonistas de la testosterona. Además, existe amplia experiencia en su uso como monoterapia; a bajas dosis (50mg/día) resultó ser inferior a la castración quirúrgica en cuanto a SCE en pacientes con enfermedad metastásica (405); a dosis altas (150 mg/día) su eficacia parece ser similar en monoterapia (406).

4- Inhibición de la liberación de la hormona liberadora de hormona luteinizante y de la hormona luteinizante:

Se diferencian los agonistas / análogos y los antagonistas. En cuanto a los agonistas, su efecto se basa en la interrupción de la producción de la hormona luteinizante, resultando en una caída sérica de la testosterona circulante previa desestabilización de los receptores. La creación de análogos de la hormona nativa se da mediante sustitución de aminoácidos, potenciando su semivida. Estos fármacos son un estándar en el manejo hormonal de los pacientes con CaP, puesto que su equivalencia a la orquiectomía quedó ampliamente demostrada años atrás en diferentes ensayos y meta-análisis (407). Para evitar el efecto *flare*, que consiste en una exacerbación sintomática por el pico de hormona luteinizante y testosterona que pueden padecer los pacientes tras la administración de estos fármacos, se administran previamente antiandrógenos con el objetivo de bloquear funcionalmente los niveles elevados de testosterona causantes de dicho efecto (408) (409).

En cambio, los antagonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante se unen a los receptores en hipófisis e impacta en los niveles de manera rápida y efectiva (410). Con estos fármacos no se produce el pico de testosterona causante del efecto *flare* previamente descrito, por lo que no precisan de administración simultánea de antiandrógeno.

El tratamiento de privación hormonal presenta un perfil muy definido de efectos secundarios o complicaciones, que son principalmente los siguientes:

- 1- Estatus osteoporótico: El hipogonadismo al que son sometidos los pacientes por la ablación androgénica provoca osteoporosis y osteopenia en un paciente que generalmente es añoso y está sometido a pérdida de densidad mineral ósea (411). Además, para los hombres que no padecen osteopenia, se ha estimado en 4 años el tiempo hasta que se desarrolla la osteoporosis (412). Existen trabajos que recomiendan la administración diaria de vitamina D, calcio y otros agentes como el alendronato (413).
- 2- Sofocos – sudoración: Sensación subjetiva de calor en tronco superior y cabeza seguidos de sudoración profusa. Afecta a un porcentaje hasta del 80% de los pacientes con TH (414).
- 3- Impacto en la calidad sexual: Principalmente disfunción erectil y pérdida de la libido. La disfunción erectil puede afectar al 70-80% de los pacientes (415); una relación sexual satisfactoria puede verse en solo al 10-15% de los pacientes (416). En cuanto a la libido, solo el 5% de los pacientes mantiene interés sexual elevado (417).
- 4- Deterioro cognitivo: Se ha objetivado correlación entre el TH y la disminución cognitiva, en principio leve (418).
- 5- Alteraciones músculo-esqueléticas: Al inicio del tratamiento puede verse pérdida de masa muscular, menos acentuada con el paso de los años (419). Puede verse un aumento de ganancia ponderal de hasta un 4% (420). Depende de los agentes utilizados, también puede observarse ginecomastia con mastodinia, juntas o de manera independiente (421). La RTE profiláctica ha sido utilizada para tratar la ginecomastia dolorosa (422).
- 6- Morbilidad cardiovascular y síndrome metabólico: A largo plazo, más de un 50% de los hombres desarrollan resistencia a la insulina y se puede dar aumento de las concentraciones de colesterol (423) (424). El impacto de estos tratamientos en el metabolismo ha hecho que diferentes trabajos hayan demostrado un aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular (425). A pesar de ellos, en hombres con CaP tratados con RTE y TH conjuntamente no parece que haya más eventos cardiovasculares (426).
- 7- Alteraciones hematológicas: Principalmente anemia normocrómica y normocítica, que se puede observar en un alto número de pacientes en el cual los niveles de hemoglobina pueden caer hasta en un 10% (427). Esta anemia es reversible tras la finalización del tratamiento, pero volver a los valores previos de hemoglobina puede demorarse incluso meses (428).
- 8- Toxicidad sinérgica con la RTE: Se comentará posteriormente.

Cuando el paciente no responde al TH, es decir, cuando su nivel sérico de PSA progresa a pesar del tratamiento, el escenario se define como CaP resistente a la castración (CPRC) (429); a pesar de ello, aun cuando el CaP es resistente y progresa a una correcta castración, rara vez la enfermedad es resistente a la acción androgénica, puesto que hay trabajos que demuestran que el 87% de los pacientes presenta una exarberación sintomática de la enfermedad cuando se les administra andrógenos exógenos (430).

Por lo previamente citado, es ampliamente aceptado que tras el inicio del tratamiento de privación androgénica la gran mayoría de pacientes con CaP mejoran clínica y analíticamente; se asume que la respuesta en magnitud y velocidad predice la durabilidad del tratamiento, conociéndose que una respuesta incompleta y lenta a este tratamiento es indicador de una población celular refractaria a la privación hormonal. Tanto la bajada del PSA como el nadir alcanzado son pronósticos de intervalo libre de progresión tumoral (431). Así, una vez alcanzada la resistencia a la castración, se conoce que la elevación de PSA precede a los eventos óseos en una media de 7 meses (432). Si se trata de pacientes de nuevo diagnóstico con metástasis, el nivel de PSA a los 7 meses de TH es predictor de supervivencia según se demostró (433). Cuando el paciente progresa a este tratamiento, está ampliamente aceptado que el tratamiento con TH debe continuar de por vida (434).

HORMONOTERAPIA Y RADIOTERAPIA:

Existen diferentes trabajos como ensayos fase III y diferentes meta-análisis que han demostrado la sinergia en cuanto a control tumoral, SCE y SG de la combinación de TH y RTE (435). El beneficio de la combinación es más reseñable en paciente con enfermedad localmente avanzada y de alto grado, pero también existen trabajos en los que se indica que la TH de corta duración también tiene impacto en aquellos pacientes con riesgo intermedio, incrementando la SLRBQ y la SG (436). A pesar de ello, variaciones en las dosis administradas en la próstata y los diferentes tiempos manejados en cuanto a la duración del TH dificultan la comparación directa entre los estudios publicados (437). Tanto es el impacto, que parece que la escalada de dosis previamente comentada del tratamiento exclusivamente con RTE no es capaz de igualar el beneficio que suma la TH al tratamiento de RTE; independientemente de ello, la escalada de dosis muestra también impacto cuando se comparan dos regímenes de RTE con TH (438).

Como ejemplo un trabajo español comparó un esquema de 4 meses de TH contra otro de 24 meses; el grupo de TH de larga duración mostró mejores resultados en cuanto a control bioquímico y SG, en particular en aquellos pacientes con enfermedad de alto riesgo (439). En cuanto a la escalada de dosis en conjunción con la TH, un trabajo aleatorizado con resultados a 10 años mostró superioridad en el brazo de radiación a altas dosis en cuanto a la SLRBQ, pero esto no se tradujo en superioridad en cuanto a SG (440). Además, se mostró más toxicidad urinaria y rectal en el brazo de la escalada de dosis, haciendo énfasis en la necesidad de técnicas vanguardistas de RTE para alcanzar dichos umbrales de alta dosis. Otro trabajo holandés enfrentó 68Gy contra 78Gy en brazos que tenían TH asociada, con superioridad para el brazo que utilizó altas dosis (441).

Sí parece tener impacto en la terapia combinada de RTE con TH el momento de inicio de la TH; esta es más favorable y de mayor impacto en la SG cuando se realiza en coadyuvancia desde el inicio del tratamiento de RTE (442). En cuanto a la secuencia

cronológica, pocos estudios han estudiado la secuenciación más adecuada, principalmente abordando la TH neoadyuvante enfrentándola a la TH concomitante o adyuvante. El estudio RTOG 9413 aleatorizó 1323 pacientes a recibir 4 meses de TH neoadyuvante a 4 meses de TH adyuvante (443). El trabajo concluyó que la irradiación de toda la pelvis en combinación con la TH neoadyuvante mostraba mejores resultados en cuanto a control de PSA, pero a pesar de ello, este fue el brazo que más toxicidad GU mostró a los 10 años del tratamiento.

En cuanto a la duración óptima del TH, se diferencia si la enfermedad es de riesgo bajo-intermedio o de riesgo alto.

- Para el ciclo hormonal corto, normalmente considerado hasta de 9 meses de duración, existen diferentes trabajos en marcha pendientes de publicar resultados. Por ahora, existen trabajos que han enfrentado 3 meses contra 8 meses de neoadyuvancia en combinación con RTE, 4 meses de TH contra 8 meses además de RTE o 4 meses contra 9 meses de TH en neoadyuvancia a la radiación (444) (445) (446). Teniendo en cuanto los resultados de estos trabajos, se estima que la duración óptima del TH de ciclo corto sería de 4-6 meses.
- En cuanto al CaP de riesgo alto, un meta-análisis sugirió que la TH de larga duración era superior a la de ciclo corto en pacientes de alto riesgo (447). Además, trabajos fase III aleatorizados posteriores han confirmado esto. El estudio EORTC 22961 comparó adyuvancia con TH de 6 meses de duración contra 3 años, mostrando la superioridad de la TH larga (448). El trabajo RTOG 9202 comparó 26 meses de TH con 4, con el mismo resultado (257). Estos resultados favorables a la TH de larga duración son reproducibles en cuanto a control bioquímico, SLRBQ, y mostraban marcada superioridad en cuanto a SG en los pacientes que eran portadores de enfermedad Gleason 8 a 10. Con todos estos datos, en la práctica clínica existen centros donde la TH se pauta de por vida una vez iniciado el tratamiento de RTE.

En contraposición a los claros beneficios que aporta la TH en combinación con la RTE en estos pacientes, se encuentran las posibles toxicidades que puede aportar al tratamiento de RTE, algunos previamente mencionados, al sumarse las posibles toxicidades que pueden aportar ambos tratamientos de manera independiente. A pesar de que en ocasiones el impacto clínico, sobre todo el riesgo cardiovascular, no es tan significativo como se ha creído (449) (450) (451). Similar percepción se ha tenido históricamente con el impacto de la TH sobre el sistema nervioso central y la aparición de enfermedades como el Alzheimer y la demencia senil, pero se ha comprobado mediante trabajos que estas toxicidades son raras y puntuales, por lo que el beneficio es mayor que el riesgo en la mayoría de los pacientes (452) (453) (454). Otras toxicidades sí han quedado sobradamente demostradas, entre las que se encuentran las previamente mencionadas, fatiga, ganancia ponderal, pérdida de la libido, ginecomastia, anemia, resistencia a la insulina, alteraciones lipídicas, sofocos y aumento

en el riesgo de fracturas. Para este último punto, existen trabajos que demuestran un aumento en riesgo de fractura del 12.6% al 19.4% en los pacientes a los que se les suma tratamiento hormonal (455).

Cuando se escriben estas líneas, está pendiente de publicación el trabajo RTOG 0815 que enfrenta RTE en combinación con TH a RTE con HDR-BQT o LDR-BQT como técnica de sobreimpresión (456).

HORMONOTERAPIA Y CIRUGÍA:

A pesar de que cuando se comenzó a utilizar el TH de manera neoadyuvante a la cirugía se especuló con la hipótesis de que este tratamiento podría mejorar los resultados oncológicos, hasta la fecha la mayoría de los trabajos fase III aleatorizados han fallado a la hora de demostrar impacto de la neoadyuvancia hormonal en SLE y SG (457). A pesar de ello, sí se ha visto una mejora en el estadio patológico y un descenso de hasta un 35% en la positividad de los márgenes quirúrgicos de las prostatectomías en pacientes tratado con TH (458) (459) (460). Además, en trabajos más recientes se ha descrito un impacto negativo en pacientes mayores y con niveles de testosterona bajos previos a la prostatectomía, con cierto beneficio en pacientes que presentaban niveles altos o muy altos de testosterona basal (461).

A raíz de estos resultados, existen grupos estudiando el posible impacto que pueden tener otras TH como la enzalutamida, el acetato de abiraterona y los taxanos administrados de manera neoadyuvante (462).

BRAQUITERAPIA DE PRÓSTATA:

La BQT es una técnica de tratamiento de RT de muchos años de evolución mediante la cual una o varias fuentes radiactivas, ya sean temporales o permanentes, son colocadas en las inmediaciones del tumor o dentro de él (463). A la técnica que concierne al CaP se la denomina BQT intersticial de próstata, ya que las fuentes o los aplicadores que administran la radiación son colocadas dentro de la glándula prostática.

Dadas sus características, la BQT permite administrar altas dosis de radiación en el volumen en blanco minimizando la exposición de tejido colindante. Mientras que la RTE precisa de semanas de tratamiento para administrar la dosis total requerida con carácter tumoricida, la BQT puede administrarse en una sola sesión. Cuando se utiliza en combinación con la RTE para administrar un tratamiento de sobreimpresión, también se acorta la duración final del tratamiento y el número de dosis o fracciones a administrar.

Los principales contratiempos para una utilización más cotidiana de la BQT en los servicios de oncología radioterápica es la falta de medios necesarios para ponerla en práctica y la escasez de facultativos formados en aplicar la técnica (464). Un implante de BQT de baja calidad expone al paciente a toxicidad uretral rectal y vesical por su proximidad a la próstata. Además, el gradiente y la caída de dosis que se consiguen con la BQT pueden dejar áreas tumorales sin tratar cuando se realiza en manos de facultativos no-expertos.

La BQT, en comparación a otras técnicas de RT, es más tolerante al movimiento y a la localización del volumen blanco puesto que las fuentes radioactivas son implantadas en la propia glándula, moviéndose con ella como ocurre con las semillas de I125 o Pd103 (LDR-BQT), o bien fijando el órgano con los propios aplicadores / agujas cuando se realiza un implante de HDR-BQT.

Ciertos autores han defendido la implantación transperineal de espaciadores como el ácido hialurónico en la fascia de Denonvilliers para crear un espacio físico entre el recto y la próstata que proteja el recto de la irradiación (Ilustración 8) (465). Estos espaciadores han sido utilizados tanto en la BQT (ya sea LDR-BQT como HDR-BQT) como en las irradiaciones con RTE cuando se realizan a altas dosis (466) (467) (468); estos autores defienden que la protección rectal reduce la dosis en recto, mejora las dosimetrías y permite escalar en la dosis total administrada en próstata. Existen incluso publicaciones que defienden la costo-efectividad de realizar la separación rectal con espaciadores, esgrimiendo como argumento el ahorro que le supone al sistema sanitario el tratamiento de las toxicidades rectales (469).

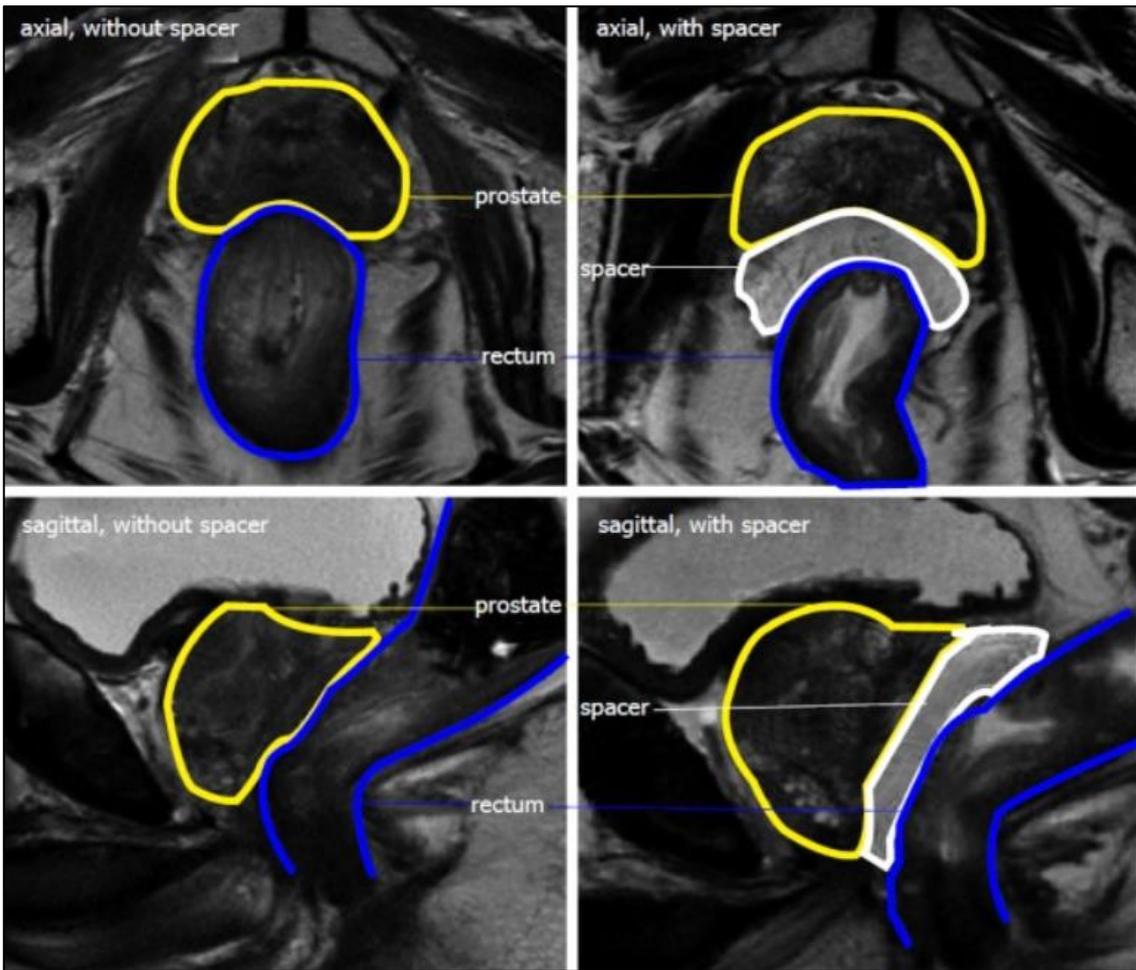


Ilustración 8. Pinkawa M. Current role of spacers for prostate cancer radiotherapy.

HISTORIA Y DESARROLLO HISTÓRICO DE LA BRAQUITERAPIA

La historia de la BQT intersticial comienza en 1917 con Benjamin Barringer como protagonista al ser precursor de la técnica mediante la inserción de agujas de radium transperineales guiadas por dedo vía rectal (470). Pocos años antes, aproximadamente en 1910, Young y Pasteau habían descrito tratamientos intra-uretrales para el CaP usando radium (471). La técnica tuvo mucho impacto en los EUA durante las siguientes dos décadas, pero a partir de 1930 fue cayendo en desuso a razón del desarrollo de la prostatectomía y de la terapia de privación hormonal (472). Además, la enfermedad era a veces tratada inadecuadamente debido al escaso desarrollo de la técnica y presentaba toxicidad dermatológica importante. A mediados de siglo, a pesar de que la técnica por vía perineal o uretral estaba en desuso, se realizaron implantes mediante intervenciones abiertas o laparotomías por parte de Flocks utilizando oro (Au^{198}) (473). Asimismo, se recoge una caída en el uso de la BQT en la segunda mitad de siglo por la continua y excesiva exposición del personal médico y de enfermería a las radiaciones ionizantes. Estos problemas fueron resueltos con el desarrollo de las fuentes de iodo radiactivo de baja actividad, que requerían un blindado mínimo tanto a la hora de la manipulación como de la colocación dentro del paciente, que, a su vez, producían una mínima irradiación fuera del paciente una vez implantadas. Las semillas de iodo fueron utilizadas con éxito para el CaP desde el año 1967 en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center, realizando aplicaciones en un gran número de pacientes desde la década de 1970 utilizando la técnica de mano abierta – laparotomía de Withmore (474). La morbimortalidad de la técnica y sus efectos secundarios a largo plazo hicieron que la técnica se abandonara a mediados de 1980 (475).

Coincidiendo con el abandono de la técnica se desarrollaron ciertos avances tecnológicos en cuanto a la adquisición de imágenes anatómicas que impactaron positivamente en la BQT de próstata. La técnica actual de tratamiento de BQT, considerada la técnica vanguardista, la inició Holm en 1981 en Dinamarca (476); Holm fue capaz de extrapolar la colocación de semillas TRUS-guiadas en páncreas a la próstata, surgiendo así la oportunidad de implantar semillas radiactivas vía transrectal con el apoyo de una rejilla acoplada al periné (*template*) para el control de las fuentes. Nace así la LDR-BQT guiada por ecografía o TRUS, adalid de la técnica actual (477). A partir de entonces, el desarrollo más importante de la técnica se dio en los EUA, concretamente en Seattle, por parte de Blasko, Radge y Grimm y en el Hospital Mount Sinai de Nueva York de la mano de Stock y Stone (478) (479) (480) (481).

A mediados de 1990 la HDR-BQT irrumpe en escena y se comienza a aplicar en diferentes centros para el tratamiento de pacientes de CaP, habiéndose utilizado previamente en otras patologías (482). Esta variante de BQT hasta ahora no utilizada en CaP mostró una alta conformación de la dosis gracias a una optimización guiada por ordenador y un software específico, que ha ido optimizándose con el transcurso de los años. Como resultado de este último desarrollo, la HDR-BQT de próstata se utiliza como principal arma terapéutica en múltiples centros tanto en monoterapia como en combinación con RTE para el CaP de bajo riesgo, riesgo intermedio y riesgo alto (483).

Las dos modalidades de BQT disponibles representan una forma eficaz y confinada de administrar dosis ablativas de radiación con alta precisión. Desde aproximadamente el año 2010, tanto por razones técnicas como radiobiológicas y económicas, existe una migración y un elevado interés hacia los tratamientos con HDR-BQT puesto que ofrece no solo un excelente control local, sino también una minimización de los efectos adversos en un grupo de pacientes que por el aumento de la esperanza de vida vivirá cada vez más años (484).

MODALIDADES DE BRAQUITERAPIA

1. POR LA FORMA DE APLICACIÓN.

- APLICACIÓN INTRACAVITARIA:

En esta modalidad de BQT las fuentes son colocadas mediante aplicadores. Estos son introducidos en las cavidades naturales del cuerpo, siendo esta BQT utilizada principalmente en tumores ginecológicos, colocando los aplicadores en la vagina y/o en la cavidad uterina. Cuando los aplicadores son “lumens” como los utilizados en el esófago o en los bronquios la BQT se denomina intraluminal.

- APLICACIÓN INTERSTICIAL:

Las fuentes radioactivas selladas se colocan directamente en el tejido tumoral, como es en el caso de la BQT de próstata.

- PLACAS CON MOLDES SUPERFICIALES:

En esta modalidad las fuentes radiactivas son colocadas en unas placas que posteriormente se colocan en contacto con el tumor. Se utilizan con frecuencia en el tratamiento de tumores oculares.

2. POR EL METODO DE CARGA.

- CARGA MANUAL:

Este es el primer tipo de carga utilizado en BQT y consiste en colocar manualmente las fuentes radioactivas en el tumor, por lo que todo el personal presente en el acto quirúrgico se expone a la radiación emitida por el isótopo. No se utiliza en la actualidad.

- CARGA DIFERIDA MANUAL:

Consiste en colocar primero los aplicadores, agujas o catéteres en el lecho tumoral, para que una vez comprobada su correcta colocación, introducir las

fuentes radiactivas manualmente. Ofrece la ventaja de realizar las correcciones oportunas sin estar expuesto a la radiación.

-CARGA DIFERIDA REMOTA:

Consiste en sistemas de carga en los que las fuentes radiactivas son introducidas en los aplicadores por máquinas controladas electrónicamente y de forma remota. Pertenece a esta categoría el software de HDR-BQT utilizado a nivel global.

3. POR LA DURACIÓN DE LA APLICACIÓN.

-IMPLANTES PERMANENTES:

Las fuentes radiactivas son colocadas de manera permanente en el tumor del paciente, decayendo la actividad de las fuentes con el paso del tiempo, normalmente de forma lenta en relación a la tasa de dosis. Es decir, una vez realizada la aplicación y dado el paciente de alta, las fuentes continúan radiando a pesar de que el paciente se encuentre en su domicilio. Es por ello que de rutina se utilizan isotopos con vida media corta, como el I125, que dispone de una semivida de 59.4 días o el Pd103, con una semivida de 17 días.

-IMPLANTES TEMPORALES:

Las fuentes radiactivas son implantadas o bien en el tumor o bien en la cercanía solamente el tiempo necesario para realizar la irradiación. En el caso del CaP se colocan en toda la próstata. Posteriormente y una vez realizado el tratamiento, se retiran del cuerpo del paciente. Los implantes temporales de varias aplicaciones presentan la ventaja de que, si la dosimetría es subóptima en una aplicación, puede corregirse en las siguientes aplicaciones compensándola.

4. POR LA TASA DE DOSIS.

-BAJA TASA DE DOSIS (Low Dose Rate – LDR):

De 0.4 a 2,0 Gy por hora. Hasta aproximadamente el año 2000, la mayor experiencia clínica de la BQT provenía fundamentalmente de esta modalidad.

-Media tasa de dosis (Medium Dose Rate - MDR):

De 2,0 a 12 Gy por hora. Modalidad en desuso actualmente.

-Alta tasa de dosis (High Dose Rate - HDR):

Más de 12 Gy por hora. Se utilizan fuentes de muy alta actividad como el Ir192. Debido a la tasa de exposición elevada, precisan de maquinaria con carga

diferida automática y búnqueres para minimizar la exposición de los profesionales expuestos.

ISÓTOPOS

Los isótopos utilizados son producidos artificialmente en reactores nucleares, dando lugar a variedad energética tipo gamma, beta e incluso neutrones. Los isótopos son sellados en cápsulas de titanio o de acero inoxidable.

- *Ra226* (radium): Prohibido desde 1998 en España, es un isótopo originado tras la desintegración del U238 que finaliza el proceso como Pb206 estable. El radium decae en radón, con una semivida de 1622 años. Emite energías comprendidas entre 0.18 MeV y 2.4 MeV.
- *137Cs* (cesio): Isótopo artificial originado debido a la fusión nuclear en reactores diseñados para ello. Presenta una vida media de 30 años aproximadamente. Decae a *137Ba* y posteriormente alcanza su estado estable. Emite rayos gamma de 662 keV.
- *192Ir* (iridio): Se produce como consecuencia de bombardeo y captura de neutrones sobre *191Ir* estable, en reactores nucleares. Presenta una vida media de 73.8 días. En la mayoría de ocasiones se utiliza en tratamientos de HDR-BQT, aunque se ha utilizado como LDR-BQT en forma de alambres y horquillas. Único isótopo gamma utilizado en BQT intravascular. Emite energías entre 50 keV y 700 keV en función de la modalidad empleada.
- *198Au* (oro): Utilizado antiguamente en implantes para el tratamiento del CaP y conocidas las fuentes como “granos”, presenta una vida media de 2.7 días. Emite rayos gamma de 0.41 MeV.
- *125I* (iodo): Resultado de la desintegración del *125Xn*. Posee una vida media de 59.6 días, emitiendo rayos gamma de 35.5 keV. Este isótopo es actualmente utilizado en la BQT intersticial permanente de próstata, y más residualmente, en el tratamiento con BQT del melanoma de coroides.
- *103Pd* (paladio): Con una vida media de 17 días, emite energías comprendidas entre 20 y 23 keV. Al igual que el *I125*, se utiliza para los implantes permanentes del CaP.

- ^{90}Sr (Estroncio): A diferencia de los previos es emisor beta. Actualmente en desuso. Originalmente se utilizó para tratar neoplasias oculares y la reestenosis de arterias coronarias.

RADIOBIOLOGIA

Al contrario que la RTE, que trabaja campos de tratamiento que abarcan grandes volúmenes con dosis intermedias con el objetivo de homogeneizar la distribución de las dosis sobre el volumen en blanco, la BQT se caracteriza por una dosimetría de distribución heterogénea sobre volúmenes más pequeños y con un alto gradiente de dosis, ofreciendo tratamientos confinados de alta calidad en sus distintas modalidades (485). Otra diferencia fundamental de la BQT respecto a un tratamiento con RTE convencional es el factor dosis-tiempo, puesto que en RTE se administran fracciones de pocos segundos o minutos diariamente o durante varias semanas, mientras que en los tratamientos con BQT el tratamiento se lleva a cabo de forma aguda con una duración de un día o pocos días.

Los conocimientos radiobiológicos de la BQT han sido históricamente menos desarrollados que los de la RTE, obteniéndose conclusiones en base a estudios centrados en la tasa de dosis (486). Se define la tasa de dosis como el incremento de la energía cedida a un medio irradiado en la unidad de tiempo, referida a la dosis absorbida o a la dosis equivalente.

La respuesta de los tejidos a la BQT implica los mismos mecanismos radiobiológicos que se objetivan con la RTE, las conocidas como 4R, con ciertas particularidades de las que poco se conoce a día de hoy (487). Clásicamente se han considerado 4 mecanismos celulares de respuesta a la irradiación (488):

- Reparación: La capacidad de reparación del tejido sano constituye la base biológica fundamental del fraccionamiento de la dosis en RT. Se considera que la capacidad de reparación del tumor es menor que la de los tejidos sanos, los cuales pueden reparar el daño subletal entre fracciones, por lo cual se obtiene una ventaja terapéutica favorable al fraccionamiento.

- Redistribución en el ciclo celular: Dentro de las fases del ciclo celular se destaca que la fase G2M es la más sensible a la RT. Por otro lado, la irradiación detiene a las células en esta fase. Este fenómeno también favorece un tratamiento fraccionado ya que las sucesivas fracciones encuentran la población tumoral en una fase más sensible.

- Reoxigenación: Al disminuir el tamaño tumoral, las células hipóxicas más radioresistentes tienen mayor acceso a los vasos con lo que se vuelven más radiosensibles. Este mecanismo también favorece un tratamiento fraccionado.

-Repoblación: La repoblación consiste en la división celular acelerada que sucede en respuesta al daño celular provocado por la irradiación. Por tanto, este mecanismo también favorece un tratamiento fraccionado.

En 1956 Puck y Marcus determinaron la supervivencia de células humanas en cultivo procedentes de una paciente portadora de un carcinoma de cérvix (He-La) a la exposición de diferentes dosis de rayos X (489). Para facilitar el estudio de dichas determinaciones, expresaron los resultados en forma de curvas de supervivencia celular frente a dosis de radiación. Se han propuesto diferentes modelos teóricos para, a partir de los datos experimentales, explicar el comportamiento de las curvas de supervivencia en función del tipo de células o las condiciones de irradiación, y justificar los resultados obtenidos en la clínica. El modelo más aceptado actualmente es el denominado modelo lineal cuadrático. Este modelo presupone que la célula muere como consecuencia de dos posibilidades:

- 1) Que el daño celular sea irreparable.
- 2) Que se produzca un daño reparable por la célula, pero resulte en muerte.

Por ello y según este modelo, la fracción superviviente es igual a $S = e - (\alpha D + \beta D^2)$, donde αD es el término lineal, proporcional a la dosis, y βD^2 el término cuadrático, proporcional al cuadrado de la dosis; por esto el modelo recibe el nombre de lineal-cuadrático. El cociente α/β (también llamado cociente de efectividad) es igual al valor de la dosis a la que los daños reparable e irreparable se hacen iguales.

El cociente α/β puede calcularse experimentalmente y la respuesta de los tejidos puede predecirse con este parámetro:

- Celularidad de cociente de efectividad (α/β) alto, que corresponden a las células que tienen una velocidad de recambio elevada y escasa capacidad de reparación.
- Celularidad de cociente de efectividad bajo, que corresponden a las células más diferenciadas, de recambio lento, y que toleran mejor la irradiación mediante fracciones bajas, debido a una notable capacidad para reparar el daño subletal.

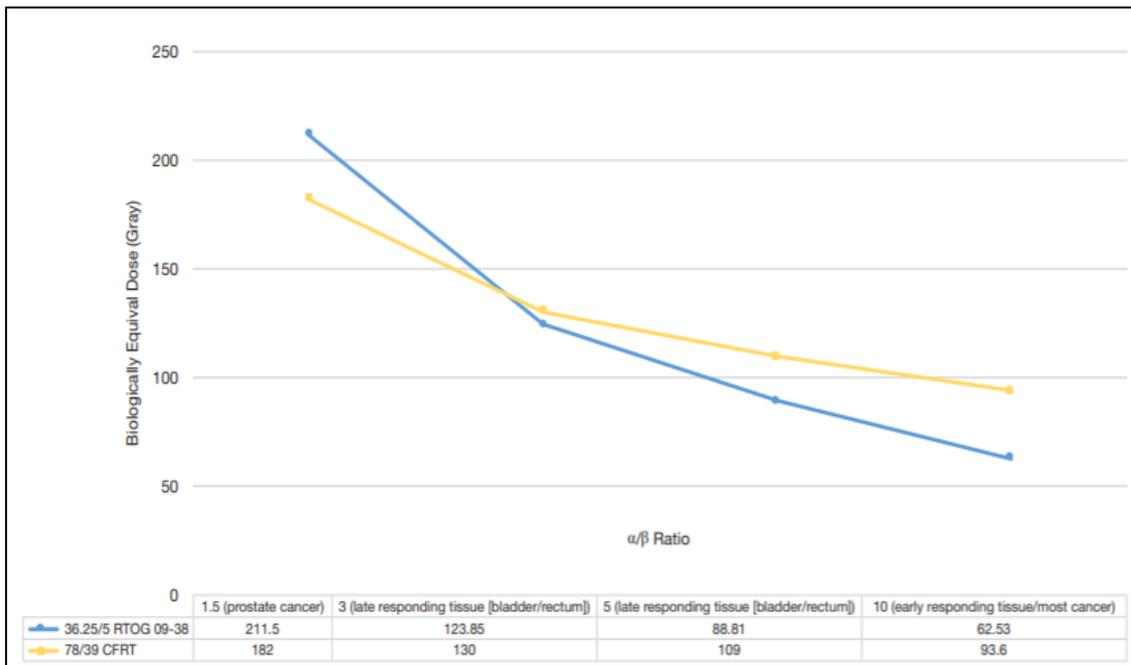


Ilustración 9. Brenner DJ, Hall EJ. Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma.

La mayoría de los tumores y los tejidos de respuesta rápida, como la piel, poseen típicamente ratios de α/β superiores a 10, mientras que otros tejidos con respuesta más tardía como el resto, α/β de entre 3 – 5. Cuanto menor es el α/β , mayor es teóricamente la respuesta de los tejidos a las fracciones de altas dosis y viceversa, con tejidos de α/β alto es recomendable usar fraccionamientos largos o hiperfraccionamientos.

A día de hoy y desde hace más de 20 años, se estima y se considera aceptado que el α/β de la próstata es de 1.5 (490) (491): ciertos estudios con gran numero de casos han sugerido que incluso este cociente puede ser algo menor (492). Por ello, se sugiere que los pacientes con CaP se benefician de los regímenes de hipofraccionamiento, incrementando la dosis biológica equivalente (BED) y mejorando los resultados (Ilustración 9) (493) (494). Desde entonces se han llevado a cabo numerosos estudios demostrando el impacto de este hipofraccionamiento en la práctica clínica, previamente citados (345) (355) (358).

A pesar de ello este es un concepto que muestra algunas sombras, existiendo ciertos ensayos que han demostrado que el hipofraccionamiento no mejora los resultados del fraccionamiento normal (495). Esto puede deberse a que el cociente α/β de la próstata no tiene porqué ser un número fijo, ya que puede alterarse en función de la celularidad de la próstata y la desdiferenciación de sus células tumorales (496). Por ello, el grupo de riesgo del CaP también puede influir en este cociente en menor o mayor medida (494) (497). Además, otros estudios han demostrado que la castración androgénica que se realiza en la TH utilizada en el tratamiento del CaP puede alterar el α/β bajo de la próstata restando eficacia al hipofraccionamiento (498).

Aplicando el modelo anterior, en los tratamientos de BQT es conocido que unos de los factores más determinantes del efecto biológico es la tasa de dosis. Las tasas de dosis para la LDR-BQT y HDR-BQT se han descrito en apartados anteriores. En general, a medida que disminuimos la tasa de dosis disminuimos los efectos de la irradiación, debido a los procesos de respuesta anteriormente expuestos. Entre estos mecanismos el más importante es la reparación del daño subletal, en el rango entre 5-100 cGy/h durante el tiempo de irradiación del implante, del mismo modo que ocurre entre las sesiones en un tratamiento fraccionado con irradiación externa. Para exposiciones agudas la curva de supervivencia tiene un hombro inicial, a dosis bajas, que es debida a la capacidad de reparación. A medida que disminuimos la tasa de dosis, la curvatura inicial se va perdiendo progresivamente ya que durante el implante el tejido es capaz de reparar. En modelos experimentales se ha observado la importancia de este fenómeno que supone una ventaja terapéutica dado que el tejido sano posee mayor capacidad de reparación que el tejido tumoral. En experimentación in vivo se ha observado un efecto importante de la tasa de dosis que es mayor para los tejidos sanos que para el tumor, consiguiendo por ello la LDR-BQT una supuesta ventaja terapéutica. En el caso de los tumores, la reoxigenación tumoral puede ser un fenómeno importante.

La LDR-BQT presenta ciertas ventajas radiobiológicas en comparación con la RTE, puesto que conforme disminuye la tasa de dosis se favorece la muerte celular por daño irreparable, de forma que la expresión lineal cuadrática de supervivencia celular $S=e-(\alpha D + \beta D^2)$ llega a hacerse igual a $S=e-\alpha D$. Así, la principal ventaja biológica de la LDR-BQT reside en el aumento de la reparación del daño subletal de los tejidos sanos de recambio lento. Además, se considera que no existiría una repoblación celular al uso, impactando en la redistribución del ciclo celular y en la reoxigenación (499).

Los datos clínicos de los últimos 20 años han constatado la eficacia y rentabilidad económica de los esquemas de tratamiento con HDR-BQT, a pesar de que en principio esta técnica parte en desventaja desde el punto de vista radiobiológico. Su uso permite una optimización en la distribución de la dosis variando los tiempos en cada posición de la fuente, además de ofrecer una alta protección al personal sanitario. Para la HDR-BQT, la dosis por fracción parece tener impacto a la hora de esperar una respuesta tumoral: los tejidos con respuesta de proliferación lenta son los más sensibles a la radiación fraccionada, impresionando que ante el coeficiente α/β teórico bajo de la próstata las altas dosis por fracción son recomendables (500).

Uno de los motivos de los pobres resultados que presenta de la HDR-BQT en tratamientos de una sola fracción podría explicarse en base a postulados radiobiológicos, entre ellos la hipoxia, puesto que se evita la reoxigenación celular en el tratamiento mono-fracción (501). Además, en el momento de la irradiación ciertas células pueden encontrarse en fases resistentes del ciclo celular, lo que apoya el uso de varias fracciones para poder tratar dichas células en fases más radiosensibles. A esto hay que sumarle los datos sobre heterogeneidad en el cociente α/β previamente citados y la actividad de las fuentes de HDR-BQT, que también puede tener impacto en la reparación y la repoblación celular dentro de la misma fracción (502).

TÉCNICAS DEL IMPLANTE DE BRAQUITERAPIA

La técnica moderna de los implantes de BQT en próstata se basa en dos premisas fundamentales:

- La primera, la vía de acceso perineal con el paciente en posición de litotomía dorsal para, mediante una rejilla (*template*) con coordenadas x e y, poder introducir las agujas portadoras de semillas o catéteres en el caso de la HDR-BQT hasta la base de la próstata y las vesículas seminales.
- La segunda es el control ecográfico posicional de las agujas (principalmente la punta de las agujas) para poder controlar las tres coordenadas espaciales (x, y, z) de cada una de ellas.

Los dispositivos mencionados previamente (rejilla, transductor del ecografo) van acoplados en un dispositivo sobre el que se deslizan, que a su vez se fija en un soporte anclado al suelo de quirófano. Este último dispositivo es un módulo escalador (*stepper*) que permite el control de los movimientos y la manipulación del ecógrafo - TRUS. Esta técnica, como ya se ha comentado tuvo su origen en Dinamarca de la mano de Holm en el año 1981 y posteriormente se popularizó en Seattle con los trabajos publicados a partir de la década de los años 90 por los oncólogos radioterapeutas del Swedish Prostate Institute Blasko y Grimm y el urólogo Radge.

TECNICA PRE-PLAN PARA LA BRAQUITERAPIA LDR

-Adquisición de datos anatómicos del paciente:

Sirve para conocer el tamaño y la forma que presenta la glándula, así como para visualizar el arco púbico y valorar su posible interferencia con la próstata a la hora de realizar el implante de BQT (503). Asimismo, sirve para disponer de un modelo ecográfico sobre el que se realizará la dosimetría previa al implante para determinar número y posición de las agujas vectoras, así como número y posición de las fuentes-semillas.

-Estudio volumétrico ecográfico:

Se realiza en la misma mesa de quirófano y en la misma posición en que posteriormente se realizará el implante. Precisa de limpieza rectal previa y de sondaje uretral relleno de gel con burbujas de aire, para favorecer la visión de la uretra.

Se introduce ecógrafo por vía rectal acoplada sobre el dispositivo escalador (*stepper*) para obtener imágenes transversales de las vesículas seminales y de la próstata cada 5mm desde la base de la próstata hasta 5mm por fuera del apex.

En todas las imágenes adquiridas figura la rejilla virtual con coordenadas x, e y x que aparecen en la pantalla del ecografo y que coincide en la rejilla real (*template*) acoplada al dispositivo escalador en el momento de realizar el implante.

El estudio volumétrico comienza a un centímetro dirección cefálica de la base de la próstata y termina medio centímetro caudal al ápex prostático. Se deben visualizar vesículas seminales, vejiga, próstata, uretra, pared anterior rectal y arco púbico en los cortes adquiridos del ápex (504).

-Introducción de imágenes en el planificador:

Las imágenes obtenidas en el estudio volumétrico se trasladan al sistema de planificación por uno de los siguientes métodos:

- Digitalizando manualmente cada imagen.
- Capturando la imagen del vídeo que previamente se ha grabado en la volumetría.
- Transmisión directa de dichas imágenes (en formato Dicom) mediante la conexión del ecógrafo con el sistema de planificación.

-Selección de volúmenes:

Una vez transmitidas las imágenes al planificador se procede a enumerarlas, siendo la posición cero la imagen correspondiente a la base de la próstata, en la cual se verán vejiga, base prostática, vesículas seminales y recto. Posteriormente se continúa realizando cortes de 0.5 centímetros hasta medio centímetro por fuera del ápex.

Sobre estas imágenes, el oncólogo radioterapeuta contorneará las siguientes estructuras:

- CTV: Cápsula prostática cada 0.5 centímetros.
- PTV: CTV + 2-3 mm de margen. Valorar más amplitud en ápex y base. El margen posterior puede ser incluso de 1 mm.
- Órganos a riesgo:
 - o Vejiga: Contorneo opcional.
 - o Uretra: Se contorneará una superficie en cada corte que corresponde a la pared externa del catéter urinario. El volumen se extenderá desde el primer hasta el último corte donde se haya diseñado la próstata.
 - o Pared rectal: Se contorneará una superficie en cada corte que corresponde a la mucosa anterior del recto. El volumen se extenderá desde el primer hasta el último corte donde se haya diseñado la próstata.
- Arco púbico: su contorneo es opcional una vez valorada la interferencia del arco púbico para el implante de BQT.

-Prescripción:

Una vez prescrita la dosis prevista al volumen en blanco = PTV en función de si se trata de un tratamiento exclusivo o combinado, se indican los criterios de aceptabilidad (505):

- PTV1: $V_{100} \geq 90-95\%$, $D_{90} \geq 144\text{Gy}$, $D_{100} \geq 120\text{ Gy}$ (monoterapia con LDR-BQT).
- Implante: Índice de conformidad = 2-3. Índice de homegeneidad de dosis ≥ 0.6 .
- Recto: $D_{1\text{cc}} \leq 160\text{Gy}$, $D_{2\text{cc}} \leq 144\text{Gy}$, $D_{\text{max}} \leq 200\text{Gy}$.
- Uretra: $D_{10} \leq 150\%$ de la prescripción. $D_{30} \leq 130\%$ de la prescripción. $D_{1\%} \leq 230\text{Gy}$.

-Dosimetría pre implante:

Una vez contorneados los volúmenes de interés en las imágenes, se proyectan los vectores con las fuentes-semillas pertinentes de forma que se consiga un cubrimiento del PTV por la dosis prescrita, preservando los órganos críticos con las restricciones de dosis pertinentes.

-Distribución de las fuentes:

Lo más común es que el servicio de Física Médica coloque las semillas automáticamente según un modelo pre-programado, que frecuentemente suele llamarse "distribución periférica modificada", con la cual la dosis en el centro de la próstata (dosis periuretral) es menor que en las zonas periféricas. Posteriormente, de forma manual, se puede optimizar la distribución teniendo en cuenta la anatomía propia del paciente y las restricciones de dosis a la uretra y pared rectal.

-Cálculo dosimétrico y aceptación de la distribución:

Se prescribe una dosis de 144Gy al PTV en tratamientos de BQT con I125 exclusivos y 108Gy en combinación con RTE, siguiendo las recomendaciones y el formulario del protocolo de American Association of Physicists in Medicine Task Group (AAPM) (506). En el caso de utilizar Pd103, prescribiremos de 115 a 120Gy, según las recomendaciones de la American Brachytherapy Society (ABS). (507).

Se obtienen los histogramas de dosis, volumen para el PTV, uretra y recto, aceptándose la distribución y obteniéndose en papel el plan de implantación de fuentes-semillas que servirá de guía durante el implante. Posteriormente se solicita a la casa comercial el material radiactivo.

-Realización del implante:

Se realiza dentro del radioquirofano, en las mismas condiciones que se realizó el estudio volumétrico ecográfico, al que se intentará imitar al máximo con el objetivo de lograr una total reproducibilidad. Se procede a anestesiarse al paciente; se puede realizar anestesia general o intradural – raquídea. Se coloca al paciente en posición de litotomía, forzada si la próstata es de gran tamaño. Se realiza sondaje vesical y se procede a la colocación del ecógrafo-TRUS endorectal, buscando una localización espacial de la

próstata lo más similar posible al del día de la volumetría. Es conveniente contar con visión fluoroscópica, que pueda servir de ayuda en algunas ocasiones cuando las imágenes ecográficas son confusas.

-Fuentes – Semillas:

- Individuales:

Se posicionan en un dispositivo porta-semillas o aplicador tipo MICK, que nos permite, guiándonos por la imagen ecográfica y el plan previo realizado, depositarlas en sus coordenadas correspondientes.

-Semillas unidas. Rapid-Strand:

Las semillas están unidas por un material reabsorbible (vicril) y separadas medio centímetro entre sí. Es necesario preparar las agujas previamente, y que permanezcan con la punta sellada por un material que se pueda fundir a temperatura corporal. Para cada posición en la rejilla tendremos una aguja portadora sobre la que se colocarán la secuencia de semillas obtenida del plan de dosimetría pre implante.

-Cistoscopia:

Una vez finalizado el implante se realizará una cistoscopia para verificar que no se haya depositado ninguna semilla en la vejiga y, sobre todo, en la uretra. Si la hubiera se procede a la extracción de la fuente.

-Dosimetría post implante:

La realización de un estudio post implante de evaluación dosimétrica tras la BQT es esencial para la valoración del tratamiento realizado cuando se realiza un tratamiento pre-plan, puesto que es la única manera de comprobar de manera fiable la dosis administrada tanto a la próstata como a los OAR (508). Esta dosimetría está indicada tanto por la ABS como por la AAPM (509) (510). Los estudios retrospectivos que analizan la dosis-respuesta de los tratamientos con LDR-BQT se basan en dosimetrías post implante obtenidas por TC (511); la dosis administrada al 90% de la próstata (D90) se relaciona con el control de PSA cuando supera los 140Gy. Existen sistemas de dosimetría intraoperatoria que permiten la adquisición tridimensional, pero que no presentan un rendimiento óptimo en los tratamientos pre plan.

Esta técnica es con la que se trataron los pacientes analizados en este trabajo.

TÉCNICA DE PLANIFICACIÓN INTRAOPERATORIA (TIEMPO REAL) PARA BRAQUITERAPIA LDR:

Consiste en la creación del plan de tratamiento dentro del quirófano, realizando el cálculo de isodosis tras la colocación e identificación de las agujas dentro de la próstata, con su posterior carga con las fuentes-semillas (512).

Técnica que se realiza actualmente en Onkologikoa (desde 2017). Esta planificación intraoperatoria, llamada planificación en *tiempo real*, presenta frente a la técnica previamente descrita las siguientes ventajas:

- Elimina la visita del paciente para la realización de la pre-planificación ya que dicho procedimiento se realiza el día de la intervención.
- Se evitan cambios en el volumen, forma y en la localización espacial de la próstata, entre las imágenes obtenidas en la pre planificación y el acto quirúrgico debido a la imposibilidad de reproducir el posicionamiento del paciente, así como a la relajación de la musculatura pélvica inducida por la anestesia raquídea – intradural.
- Se evitan dificultades ocasionales para implantar las agujas guías derivadas de la interferencia del arco púbico, al poder cambiar el posicionamiento del paciente intraoperatoriamente.
- La visualización de una dosimetría intraoperatoria en tiempo real permite realizar correcciones en el propio acto quirúrgico (corrección de posibles zonas sobredosificadas o infradosificadas) al identificar las semillas durante el acto de implantación.
- Se evita la dosimetría post implante con el consecuente ahorro económico de no realizar TC y RMN de fusión por cada paciente tratado.

-Previo al implante: Tras una valoración médica del paciente y tras ser valorado como candidato a un tratamiento con LDR-BQT, se realiza volumetría para valoración de la anatomía del paciente, el volumen prostático y la posible interferencia del arco púbico. Tras ello se procede a solicitar el número de fuentes-semillas necesarias para realizar el implante, con la pertinente actividad individualizada.

-Implante: El día de la intervención se realiza:

- *Posicionamiento del paciente:* Una vez anestesiado, se coloca al paciente en posición de litotomía, forzada si se conoce que el volumen a tratar será grande o ante sospecha de interferencia de arco púbico. Se procede al sondaje uretral y se coloca el ecografo - TRUS. Se busca la mejor localización espacial prostática.
- *Planificación intraoperatoria:* Se realiza una volumetría mediante un barrido de imágenes para verificar el volumen obtenido previamente. A

continuación, se obtienen imágenes ecográficas cada 0,5 centímetros desde la base hasta el ápex. Se transfieren dichas imágenes al planificador y se procesan las imágenes. Posteriormente se contornea la próstata, la uretra y el recto de la misma forma que se contornea en la técnica de LDR-BQT pre plan, y con la misma prescripción (este procedimiento también puede realizarse una vez implantadas todas las agujas en la próstata). Posteriormente se inicia la colocación de las agujas posicionándolas donde se considere más adecuado y se identifican en el planificador en tiempo real, cargándolas de fuentes-semillas virtuales y mostrándose las isodosis orientativas. Si se cumplen los criterios dosimétricos requeridos, se puede proceder a la carga de las agujas con fuentes-semillas reales.

- *Colocación de las fuentes-semillas:* Una vez colocadas todas las agujas en la posición que consideremos idónea, se realiza la carga manual con el número de fuentes-semillas correspondientes, identificando las fuentes-semillas depositadas mediante visión ecográfica longitudinal; se generan así las isodosis reales y se ajusta el plan a ellas. Dicho procedimiento se realiza con todas y cada una de las agujas implantadas visualizándose la distribución real y final de las isodosis. Con esta técnica se corrigen las zonas infradosificadas en el mismo acto quirúrgico y se evalúan las zonas sobredosificadas durante la evolución del implante.

TÉCNICA DE PLANIFICACIÓN CON TC PARA BRAQUITERAPIA HDR

La HDR-BQT presenta ciertas teóricas ventajas frente a la LDR-BQT, incluyendo una completa protección radiológica y una mayor seguridad en la conformación y en la uniformidad a la hora de irradiar, con posibilidad de realizar una dosimetría directa a nivel uretral y rectal para valoración de los OAR (513).

-Previo al implante: La valoración en consulta médica y la realización de ecografía volumétrica previa al tratamiento para valoración de volumen e interferencias del arco púbico siguiendo el mismo protocolo que en la LDR-BQT.

-Implante: El día de la intervención se realiza:

- *Posicionamiento del paciente:* Una vez anestesiado el paciente, se coloca al paciente en posición de litotomía, forzada si se conoce que el volumen a tratar será grande o ante una posible interferencia del arco púbico. Se procede al sondaje uretral y se coloca el ecografo endorectal. Se busca la mejor localización espacial prostática.
- *Planificación mediante TC:* Una vez realizado el implante con la guía ecográfica y mediante la inserción de agujas vectoras con fiador, se procede a coser el *template* al periné del paciente para fijarlo. Se coloca al paciente

en decúbito supino en la mesa de transferencia con cuidado para minimizar el movimiento y se le traslada hasta la sala del TC. El balón de la sonda vesical se rellena con contraste y se pinza la sonda vesical para tener la vejiga preparada para la adquisición de las imágenes. A la hora de realizar el TC se puede realizar un primer barrido con los fiadores de las agujas vectoras para comprobar el correcto posicionamiento de las mismas. Posteriormente se procede a realizar el TC de planificación: se adquieren cortes desde la escotadura pélvica hasta el *template* cada 3 mm, y de manera opcional, realizar fusión con RMN para una mejor delimitación posterior de las estructuras. Se procede a contorneo uretra, recto, vejiga (de manera opcional) y el CTV, que será la próstata. Se prescribe la dosis, con los parámetros dosimétricos previamente comentados y limitaciones a recto de $D_{max} \leq 100\%$ de la prescripción y a uretra de $D_{max} \leq 110\%$ de la prescripción. El objetivo es administrar la dosis prescrita al menos al 90-95% del PTV.

Es importante conocer que el tratamiento de HDR-BQT puede tener diferentes fracciones dentro de un mismo implante, por lo que el paciente permanecerá en decúbito supino sin mover las piernas hasta la siguiente fracción en caso de ser necesario.

- *Administración del tratamiento:* Una vez aprobado el plan, se procede a la unión de las agujas vectoras al robot que contiene la sonda de Ir192, conocido como *afterloader*. Además, se pueden colocar por vía rectal y por la sonda urinaria las sondas de medición en tiempo real. El personal sale del quirófano y se procede a administrar el tratamiento. Es optativa la realización de un tacto rectal para comprobar la integridad de la mucosa rectal al finalizar.
- *Finalización del tratamiento:* Finalizada la administración de la dosis, se retira la rejilla y las agujas, se realiza hemostasia local y el paciente pasa a su habitación a recuperarse de la raquianestesia o a esperar a la segunda fracción.

TÉCNICA DE PLANIFICACIÓN DE PLANIFICACIÓN INTRAOPERATORIA (TIEMPO REAL) PARA BRAQUITERAPIA HDR:

-Previo al implante: La valoración en consulta médica y la realización de ecografía – volumetría previa al tratamiento para la identificación de volumen e interferencia del arco púbico siguen el mismo protocolo que en la LDR-BQT.

-Implante: El día de la intervención se realiza:

- *Posicionamiento del paciente:* Una vez anestesiado, se coloca al paciente en posición de litotomía, forzada si se conoce que el volumen a tratar será grande o ante sospecha de interferencia de arco púbico. Se procede al

sondaje uretral y se coloca el ecografo endorectal. Se busca la mejor localización espacial prostática para trabajar.

- *Planificación intraoperatoria* (514) (515) (516): Se realiza una volumetría mediante un barrido de imágenes para verificar el volumen obtenido previamente. A continuación, se obtienen imágenes ecográficas cada 0,5 centímetros desde la base hasta el ápex. Se transfieren dichas imágenes al planificador y se procesan las imágenes: la diferencia de profundidad entre el plano de la base y la del ápex determina la longitud activa a tratar. Posteriormente, se identifica ecográficamente el corte de mayor tamaño de la próstata, denominado plano de referencia y se colocan las agujas vectoras cubriendo toda la superficie a tratar. Una vez colocadas todas las agujas vectoras, se busca la base prostática y las agujas se llevan hasta dicho punto, haciendo uso del plano sagital y del transversal para lograrlo. A la hora de colocar los vectores, es necesario tener en cuenta que la primera posición activa de la fuente de HDR-BQT puede situarse entre 5 y 10 mm de la punta de la aguja, por lo que conviene sobrepasar en esa distancia el primer corte a tratar para que la cobertura de la dosis sea adecuada. Es opcional realizar una cistoscopia flexible para objetivar el correcto posicionamiento de los vectores y si alguno de ellos perfora en algún punto la uretra. A continuación, se realiza un nuevo barrido con las agujas colocadas en los cortes ecográficos de la próstata de base a ápex cada 0.5 centímetros; una vez en el planificador, se procede a contornear la próstata y los OAR previamente mencionados. Se identifican una y cada una de las agujas en su posición inicial (base) hasta la última posición activa (ápex) para que el planificador imite longitudinalmente la posición real. A continuación, se realiza una optimización manual respetando las dosis máximas para conseguir que la dosis prescrita cubra la próstata al máximo.
- *Administración del tratamiento*: Una vez aprobado el plan, se procede a la unión de las agujas vectoras al robot que contiene la sonda de Ir192, (*afterloader*). Se retira el ecógrafo - TRUS. Además, se pueden colocar por vía rectal y por la sonda urinaria las sondas de medición en tiempo real. El personal sale del quirófano y se procede a administrar el tratamiento. Es optativa la realización de un tacto rectal para comprobar la integridad de la mucosa rectal.
- *Finalización del tratamiento*: Finalizada la administración de la dosis, se retiran la rejilla y las agujas, se realiza hemostasia local y el paciente pasa a su habitación a recuperarse de la raquianestesia.

RECORRIDO HISTÓRICO DE LA BRAQUITERAPIA EN ONKOLOGIKOA

La historia de la Fundación Onkologikoa, antes oficialmente llamado Instituto Oncológico de San Sebastián o Instituto Oncológico de Kutxa, ha ido de la mano tanto de la RT como de los avances que se han ido desarrollando en el campo de la BQT. El hospital fue fundado en 1933 bajo el nombre “Instituto Radio-quirúrgico de Guipuzcoa” y desde 1963 ha tratado pacientes con rayos X mediante una primera unidad de cobalto.

En la década de los 70 se puso en marcha el programa de BQT y se comenzaron a realizar los primeros implantes y tratamientos. En el año 1974 en concreto se comenzó a tratar los primeros pacientes con radium y estroncio; el radium se aplicó mediante agujas para tumores de la esfera ORL y con tubos para la ginecología y la mama; en cambio, el estroncio para el tratamiento de procesos benignos como el queloides. Cuatro años después, tras una estancia en el Hospital Gustave Roussy en París para aprender las técnicas más vanguardistas del momento, se comenzó a trabajar con iridio en la esfera ORL.

Posteriormente, en la década de 1980 y tras el desarrollo de la tecnología que usaba alta tasa de dosis, se realizó el primer tratamiento con HDR-BQT en cánceres ginecológicos utilizando cesio mediante carga diferida (1982). En 1985 se comenzaron a realizar las primeras sobreimpresiones a la RTE en cáncer de mama mediante aplicación de iridio con tubos plásticos, hilos y agujas. Un año después se comenzó a utilizar el iridio para los tumores de labio.

A comienzos de la década de 1990, tras una estancia en Guissen, Alemania, se mejoraron las prestaciones en HDR-BQT. En ginecología se instaló un nuevo proyector de fuente de iridio, un nuevo sistema de planificación, nuevos aplicadores y se instauraron nuevos protocolos de tratamiento. Posteriormente en 1994, la utilización de la tecnología HDR se amplió a la mama y se implementó la BQT para esófago y bronquio, con posibilidad de realizar dosimetrías mediante placas ortogonales – rayos X.

A fecha de 29 de junio de 1999, tras una estancia en el Seattle Prostate Cancer Institute de la mano del doctor Brendan Carey, se realizó el primer implante de LDR-BQT en pacientes con CaP de bajo riesgo, técnica completamente novedosa en España. En un reportaje publicado en el periódico *El País* (Mikel Ormazabal, 1 de julio de 1999), se mencionaba que con la puesta en marcha del tratamiento “el Instituto Oncológico de Guipuzcoa comienza un tratamiento novedoso en España para tratar el CaP”. De los 26 implantes totales de LDR-BQT que se realizaron en España en el primer año de la aplicación de la técnica (1999), 16 de ellos se realizaron en el Instituto Oncológico.

Durante el año 2000 el Instituto Oncológico realizó intervenciones de BQT en mama, cervix y cúpula vaginal, bronquio, esófago y próstata. Un año después, en el 2001, se comenzó a realizar sobreimpresiones a la RTE con LDR-BQT en pacientes con CaP con riesgo intermedio y alto. Fue en 2004 cuando la tecnología de alta tasa de dosis se implementó para el tratamiento del CaP; para ello, se realizaban dos implantes a modo de sobreimpresión a la RTE, también en pacientes con riesgo elevado; en 2009, ya bajo

en nombre Onkologikoa, se modificó el protocolo y el implante de alta tasa pasó a ser uno único de 15Gy.

Finalmente, en 2011 se trató la primera paciente mediante irradiación parcial acelerada de la mama con BQT. Por último, en el año 2016 con el cambio de sistema de planificación, se comenzó a realizar BQT de próstata, tanto de baja como de alta tasa, con cálculo dinámico en tiempo real.

APLICACIONES DE LA BRAQUITERAPIA

LDR-BQT COMO MONOTERAPIA:

Desde que se comenzó a trabajar con LDR-BQT con fuentes tanto de yodo como de paladio utilizando la técnica vanguardista de Seattle, diferentes grupos han publicado resultados a largo plazo con excelentes tasas de control oncológico y aceptable toxicidad. Los mismos precursores de la técnica mostraron en una publicación en el año 2000 un control bioquímico de 83% tras una mediana de seguimiento de 9 años utilizando fuentes de Pd-103 (517).

La indicación idónea para la LDR-BQT a día de hoy sigue siendo el CaP de bajo riesgo e intermedio favorable, con el I125 y Pd103 como isótopos principales, entre los cuales parece no haber diferencias significativas desde el punto de vista radiobiológico (518). Los estudios retrospectivos que han intentado mostrar diferencias en cuanto a control tumoral entre los dos isótopos tampoco han encontrado diferencias entre ellos (519) (520). Además, en un estudio aleatorizado que comparó ambos isótopos, tampoco se encontraron diferencias en control bioquímico (521); a pesar de ello, en este trabajo sí se constataron diferencias en el perfil de toxicidad GU concluyendo que los pacientes tratados con Pd103 presentaban mayor índice de síntomas prostáticos en el primer mes en comparación con los pacientes tratados con I125, pero se recuperaban antes de los efectos secundarios. A pesar de lo descrito, el I125 es hoy en día el isótopo más utilizado en la práctica clínica diaria a nivel mundial (522). Otros isótopos como el Cs131 también han sido utilizados, con menor recorrido y sin apenas resultados publicados (523).

La dosis utilizada como monoterapia cuando se trata de I125 son 144Gy, prescritos a la superficie de la próstata una vez contorneados vía ecográfica. Para el Pd103, la dosis recomendada es 125Gy (507). El I125 presenta una semivida de 50.9 días, con una energía de 27 keV y una dosis inicial de 7 cGy/h. En cambio, el Pd103 posee una semivida de 17 días, una energía de 21 keV y una tasa de dosis inicial de 19cG/h.

Los variables predictoras del fracaso bioquímico en pacientes tratados con LDR-BQT son similares a las de las otras técnicas de RTE: PSA pre-tratamiento, Gleason Score, estadio clínico y la dosis total administrada. El grupo de Seattle publicó en el 2011 la experiencia a 15 años en pacientes tratados de 1988 a 1992 con LDR-BQT (524). Con un total de 215 pacientes analizados, la SLRBQ fue de 86% para los pacientes de bajo riesgo, pero de un 62% para los pacientes de alto riesgo.

El grupo de Princess Margaret Hospital liderado por la Dra. Crook publicó resultados con 1100 pacientes tratados mediante LDR-BQT en 2011, con una mediana de seguimiento de 42 meses (525). En la serie se observaron 27 fracasos bioquímicos, con una SLRBQ de 95.2% a los 7 años. A todas las recaídas bioquímicas se les realizó biopsias confirmándose histológicamente 8 fallos a nivel local. En el análisis multivariable el Gleason Score al diagnóstico se relacionó con mayor probabilidad de recidiva (HR=4.8). Además, en este trabajo se destacó que del 82.3% de los pacientes que presentaba

erecciones de calidad previo al tratamiento, las continuaban manteniendo pasados 5 años del tratamiento, destacándose un impacto mínimo en la calidad eréctil. En la misma línea, otro trabajo citó que el 50.5% de los pacientes tratados con LDR-BQT mantenían similar potencia eréctil a los 3 años del tratamiento (526).

Un estudio más reciente publicado en 2018 por Routman et al. mostró los resultados de 974 pacientes tratados de 1998 a 2012 (527). Con una mediana de seguimiento de 78 meses, se reportó que únicamente en 45 pacientes (2.1%) se constató fallo bioquímico, mostrando una SLRBQ a los 5 y 10 años de 96% y 88%, respectivamente. Los pacientes de riesgo intermedio realizaron más fracasos bioquímicos a los 10 años frente a los de bajo riesgo (76% contra 92%) (Ilustración 10). En el análisis multivariable el PSA pre-tratamiento, el Gleason Score 4+3 y el no tratamiento mediante TH estaban asociados a fallo bioquímico. Además, el Gleason Score 4+3 se asoció con un aumento de las metástasis a distancia (HR=1.24).

Kittel et al. publicaron su experiencia con LDR-BQT en monoterapia en 1989 pacientes con CaP de riesgo bajo, intermedio y alto (528). A los 5 años, la SLRBQ era de 91.9%, incluyendo los pacientes de alto riesgo, siendo a los 10 años de 81.5%. La toxicidad GU tardía G3 o superior fue de 7.8%, y la GI 0.8%. Cabe destacar que la edad y el tamaño de la próstata pre tratamiento se relacionaron con mayores índices de toxicidad GU G3.

Trabajos multi-institucionales, como el trabajo del grupo italiano publicado en 2016 que recogía la experiencia de 11 hospitales, también han corroborado estos buenos datos de control bioquímico utilizando LDR-BQT (529). Con una mediana de seguimiento de 65 meses y 2237 pacientes tratados en monoterapia tanto con I125 como con Pd103, se destacó una SLRBQ de 89% a los 7 años. La SCE fue de 98% a los 7 años. Otro trabajo multi-institucional también publicó la experiencia en 2693 pacientes con resultados similares, pero incidiendo en la distribución dosimétrica de la próstata: a los 8 años, el control bioquímico era mayor (93%) en aquellos pacientes con una D90 mayor a 130Gy en comparación con aquellos que no conseguían esta cifra (76%) (530). Además, el PSA NADIR menor a 0.5ng/mL estaba fuertemente asociado con un control bioquímico prolongado. Fundación Onkologikoa mostró en el Congreso Nacional SEOR – 2019 y en el Congreso Mundial de Braquiterapia 2021 la experiencia en 1013 pacientes, con una SLRBQ de 87.4% a los 10 años y 82.8% a los 15 años en pacientes de riesgo bajo e intermedio tratados con LDR-BQT en exclusiva, tratamiento que comenzó a aplicar en 1999, tal y como se ha comentado previamente (Ilustración 11 y Tabla 3).

| TOTAL | N eventos (%) | Proporción acumulada que sobrevive en el tiempo |
|---------|---------------|---|
| 1013 | 114 (11.3%) | Estimacion (Error estándar) |
| 5 años | 55 | 94.2% (0.008) |
| 10 años | 99 | 87.4% (0.012) |
| 15 años | 112 | 82.8% (0.018) |

Tabla 3. A. Goñi. 20 years of iodine-seed prostate brachytherapy: monotherapy outcomes in 1013 patients. Congreso SEOR 2019 y WCB 2021.

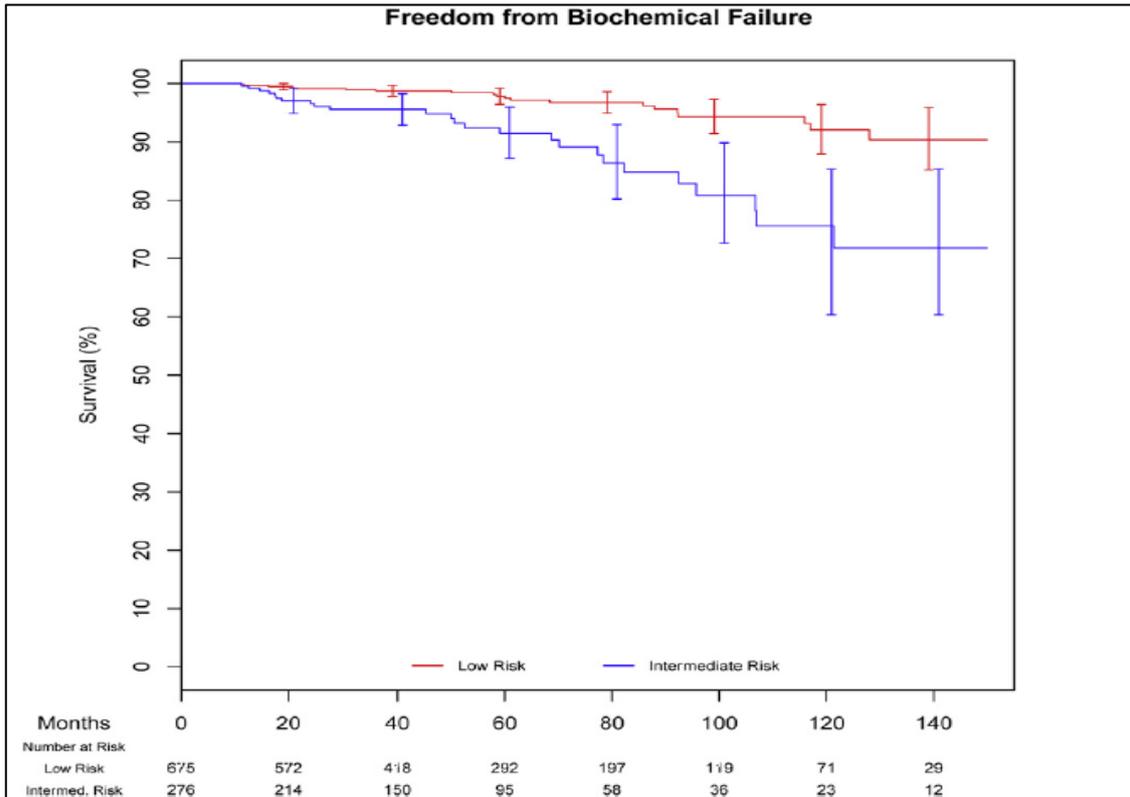


Ilustración 10. Routman DM, et al. Permanent prostate brachytherapy monotherapy with I-125 for low- and intermediate-risk prostate cancer: Outcomes in 974 patients.

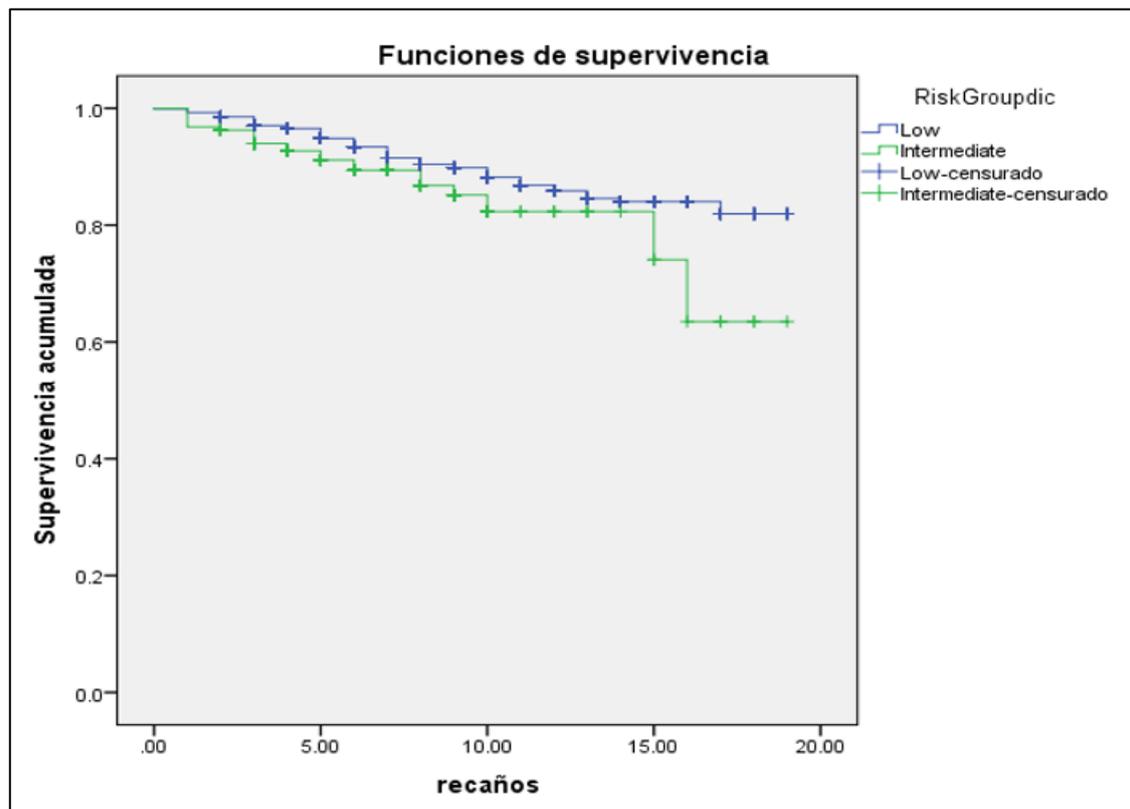


Ilustración 11. A. Goñi. 20 years of iodine-seed prostate brachytherapy: monotherapy outcomes in 1013 patients. Congreso SEOR 2019 y WCB 2021.

La LDR-BQT también ha sido evaluada con éxito cuando el objetivo del tratamiento eran pacientes considerados “jóvenes”, es decir, con una edad menor a 60 años. Un trabajo español evaluó 270 pacientes que cumplían este requisito con una mediana de seguimiento de 111 meses (531). El control bioquímico fue de 97% a los 17 años, con una SG de 99%. Se describió RAO en el 2% de los pacientes tratados (5 pacientes) y sangrado rectal en el 16% de los pacientes (43 pacientes) (Ilustración 12); cabe destacar que al 34% de los pacientes (94 pacientes) se les inyectó ácido hialurónico transperineal en la fascia de Denonvilliers para separar la próstata del recto. No se observaron toxicidades severas G3 a los 12 meses del tratamiento en ningún paciente.

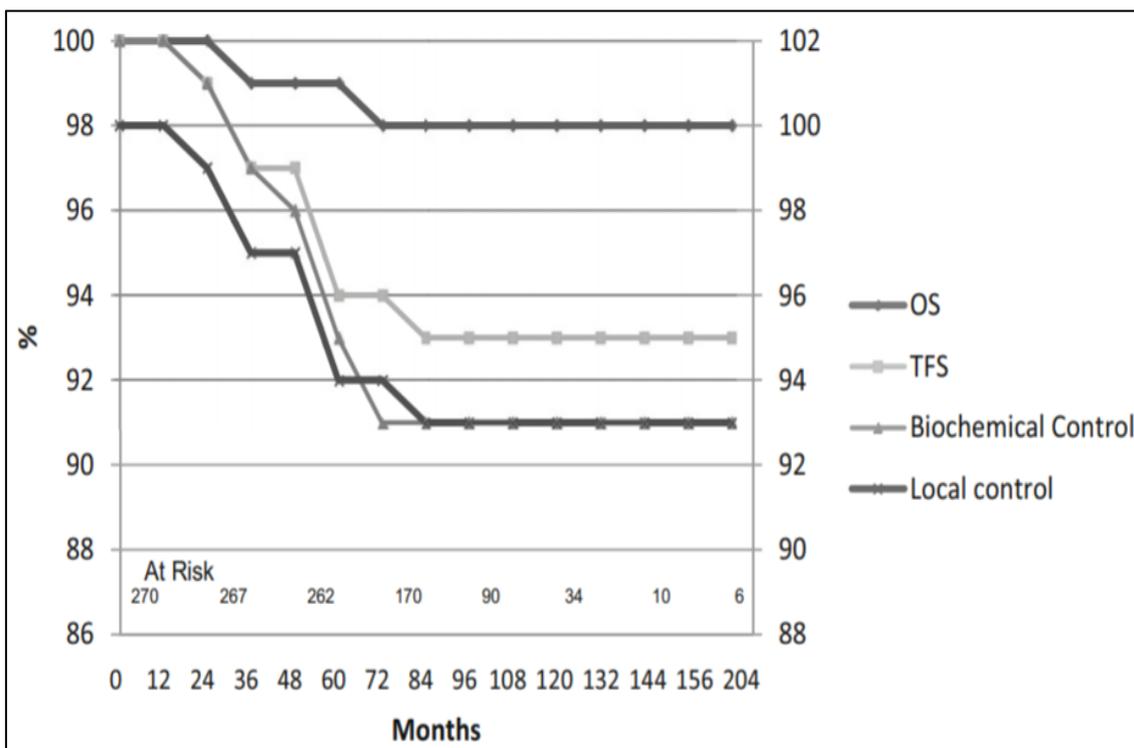


Ilustración 12. Prada PJ, et al. Long-term outcomes in patients younger than 60 years of age treated with brachytherapy for prostate cancer.

La comparación de la LDR-BQT con otras técnicas ha sido dificultosa por las problemática que supone captar pacientes para este tipo de ensayos clínicos (532). Un trabajo aleatorizó pacientes de bajo riesgo a realizar PR o bien a realizar tratamiento en monoterapia mediante LDR-BQT. El ensayo, llamado SPIRIT, se cerró prematuramente con un 19% de pacientes captados por falta de reclutamiento. A pesar de haber sido suspendido, una publicación posterior a los 5 años de la aleatorización valoró las toxicidades y la calidad de vida de los pacientes que fueron tratados, mostrando datos favorables a la LDR-BQT en cuanto a toxicidad GU, potencia sexual y grado de satisfacción alcanzado por los pacientes (533).

Otros grupos han intentado ensayos en la misma línea intentado enfrentar la LDR-BQT con la técnica quirúrgica de referencia, mostrando los resultados un control tumoral

similar con un perfil de efectos secundarios diferente en función de la técnica curativa empleada (534). Un trabajo italiano aleatorizó 165 pacientes a PRAPRDV o LDR-BQT y publicó datos a los 2 años del estudio (535). La SLRBQ fue de 96.1% y 97.4% para la LDR-BQT y la PRAPRDV, respectivamente, por lo que no se objetivaron diferencias significativas. Los pacientes tratados con LDR-BQT mostraron mayor sintomatología GU, pero mejores cifras en cuanto a continencia urinaria, sobre todo los primeros 6 meses. Al contrario que en otros trabajos, en este estudio los pacientes prostatectomizados mostraron mejores tasas de potencia eréctil durante todo el tiempo de seguimiento.

Con estos datos se establece que el tratamiento en monoterapia de la LDR-BQT ya sea con fuentes de I125 como de Pd103, ofrece ventajas tanto dosimétricas como logísticas para el tratamiento a título radical del CaP de riesgo bajo e intermedio con contrastados resultados reproducidos en numerosas series (Tabla 4) (536). Además, está confirmado su ventaja costo-efectiva frente a otras modalidades de tratamiento, como por ejemplo la técnica IMRT (537). A pesar de ello, se ha notado una disminución de los tratamientos de BQT en general a nivel mundial, siendo la LDR-BQT particularmente la más afectada de esta recesión (538).

| Study | Number of patients | Risk group (%) | | | Supplemental EBRT (%) | Biochemical control (%) | | | CSS (%) | OS (%) | |
|----------------------------------|--------------------|----------------|--------------|------|-----------------------|---------------------------|----------|-------------------|---------|--------|-----------|
| | | Low | Intermediate | High | | Overall (years follow-up) | Low risk | Intermediate risk | | | High risk |
| Blasko <i>et al.</i> 2000 (68) | 230 | 45 | 46 | 9 | 0 | 83.5 (9 years) | 87 | 79 | 68 | 100 | - |
| Zelevsky <i>et al.</i> 2007 (69) | 2,693 | 55 | 40 | 5 | 0 | N/A (8 years) | 82 | 70 | 40 | - | - |
| Henry <i>et al.</i> 2010 (70) | 1,298 | 44 | 33 | 14 | 0 | N/A (10 years) | 86 | 77 | 61 | - | - |
| Taira <i>et al.</i> 2011 (71) | 1,656 | 35 | 37 | 28 | 49.8 | 95.6 (12 years) | 99 | 97 | 91 | 98.2 | 72.6 |
| Crook <i>et al.</i> 2011 (72) | 1,111 | 86.9 | 13.1 | 13.1 | 4.1 | 95.2 (4 years) | - | - | - | 99 | 95 |
| Marshall <i>et al.</i> 2014 (10) | 2,495 | 44 | 39 | 17 | 38 | 83 (12 years) | 90 | 84 | 64 | 95 | 70 |
| Morris <i>et al.</i> 2013 (73) | 1,006 | 58 | 42 | 0 | 0 | 94.1 (10 years) | - | - | - | 99 | 83.5 |
| Funk <i>et al.</i> 2015 (74) | 966 | 71 | 29 | 0 | 0 | 85 (10 years) | 90 | 74 | - | 98 | 74 |
| Kittel <i>et al.</i> 2015 (67) | 1,989 | 61 | 30 | 5 | 0 | 81.5 (10 years) | 87 | 79 | 68 | 97 | 76 |
| Fellin <i>et al.</i> 2016 (75) | 2,237 | 66 | 26 | 2 | 0 | 88.5 (7 years) | 93 | 78 | 73 | 98 | 89 |

Tabla 4. Stish BJ, et al. Low dose rate prostate brachytherapy.

La LDR-BQT muestra un perfil marcado de efectos secundarios agudos y crónicos, principalmente a nivel GU y GI. El dolor pélvico / urológico también se ha descrito, principalmente por afectación del nervio pudendo y que en ocasiones puede incluso cronificarse (539).

En general, en mayor o en menor medida, la mayoría de los pacientes tratados con LDR-BQT desarrollan sintomatología urinaria como aumento de la frecuencia urinaria, disuria, urgencia o más rara vez incontinencia, a pesar de que esta última toxicidad alcanza el G3 con muy poca frecuencia (540). La RAO puede ocurrir en cualquier momento tras el implante LDR-BQT, pero es más habitual que ocurra en los primeros días tras el tratamiento; se ha descrito que el volumen prostático y el IPSS (International Prostate Symptom Score) previo al tratamiento son predictores de RAO en los pacientes tratados con LDR-BQT (541); en los pacientes analizados en este trabajo en concreto, el 8% realizó RAO a los de 30 días post implante. En otro trabajo similar se concluye que el número de agujas-fuentes implantadas y el TH son los más fuertes predictores de RAO tras el tratamiento (542). Asimismo, otros trabajos indican que la selección de los pacientes, la técnica, la experiencia y la curva de aprendizaje son cruciales para disminuir los índices de RAO (543). Con todo ello, no parece que exista una relación directa entre la dosimetría del implante y la RAO, pero si con el trauma, la inflamación prostática y el edema prostático (544).

Es importante conocer, como ya se ha comentado previamente, que el isótopo utilizado influye en la duración de los efectos secundarios y en la posterior recuperación, más favorable de manera aguda para el Pd103 y que estos efectos pueden mantenerse durante meses (521). Dada la sintomatología obstructiva y el edema, más de un 50% de los pacientes se benefician de la utilización de alfa-bloqueantes (545). En un trabajo previamente comentado, a los 7 años la toxicidad GU G2 fue de 15% y la G3, de 2.2% (544). La disuria post tratamiento es frecuente en mayor o menor medida, asociándose al IPSS previo al tratamiento (546). Los alfa-bloqueantes utilizados de manera profiláctica alivian la intensidad de la disuria post tratamiento, pero no su duración (547).

Algunos trabajos previamente citados sirven para extraer datos de toxicidad GI. Un trabajo de Zelesky et al. mostró resultados tras tratar 448 pacientes señalando toxicidad G2 en 5.1% de los pacientes y G3 en el 1.1% (530). Phan et al. en cambio, un 4% de toxicidad G2 y menos de un 1% de toxicidad G3 (548). La toxicidad G2 se manifiesta normalmente en forma de sangrado rectal o aumento de mucosidad rectal y según estos trabajos, el pico de la sintomatología se da entre los 8 y 12 primeros meses tras el tratamiento. Se podría asumir que en general la incidencia de toxicidad GI G2 varía del 4% al 12% y la G3 o superior es menor al 1% (549).

Diferentes trabajos han relacionado el sangrado rectal con la dosis recibida en el recto (550). Así, se estableció que el volumen rectal en centímetros cúbicos expuesto a 160Gy

está en relación con la incidencia de proctitis; aquellos pacientes que exponen más de 1.8 cm³ de recto a 160Gy poseen una incidencia de toxicidad G2 de 25%. Las guías recomiendan limitar a 1cm la dosis de prescripción en el recto para limitar la toxicidad y la previsión de proctitis (551).

A pesar de que la serie publicada por Crook et al. presentaba datos de un 50.5% de disfunción erectil, se han reportado tasas que oscilan del 20% al 80% en diferentes trabajos (552). En pacientes jóvenes y con buena calidad sexual antes del tratamiento, hasta un 93% de los pacientes pueden mantener buena calidad erectil cuando el tratamiento es realizado por equipos expertos, a pesar de que un 45% de ellos precisara de tratamiento médico para conseguir una capacidad eréctil plena (553). De la misma manera, el trabajo de Stone et al. informó que tras el tratamiento de LDR-BQT un 62% de los pacientes con buena calidad erectil previa mantenía erecciones tras el implante. Otros trabajos, como el de Taira et al., publicaron una función erectil satisfactoria del 56% a los 7 años del tratamiento, concluyendo que la calidad erectil previa al tratamiento era determinante (554). Además, se concluyó que, si el 25% de la dosis prescrita alcanzaba el bulbo peneano, el impacto en la erección a largo plazo era mayor.

La edad de los pacientes, su capacidad basal para mantener erecciones y la presencia de comorbilidad médica juegan un importante papel a la hora de obtener erecciones de calidad tras el tratamiento. A pesar de ello, la impotencia sexual post LDR-BQT responde muy bien al tratamiento con sildenafil, con tasas de respuesta de hasta un 85% (555). Es por ello que no son pocos los autores que indican que es la LDR-BQT la técnica de RT que mejor conserva la función eréctil, mejorando incluso a la HDR-BQT (556).

La migración de las fuentes o semillas tras el implante de LDR-BQT es otro hallazgo descrito durante el seguimiento de los pacientes; a pesar de que los lugares de migración más comunes son el pulmón y el hígado, esta migración suele ser un hallazgo que normalmente no produce ninguna sintomatología (557). La tasa de migración se reduce drásticamente cuando las semillas van unidas entre sí y no se implantan de una en una de manera independiente (558).

La RTE en general ha sido relacionada con la aparición de segundos tumores radio-inducidos, sobre todo en pacientes largos supervivientes que se trataron en la infancia con RT (559). Los análisis sobre esta carcinogénesis también se han comparado entre diferentes técnicas de RTE, indicando que las técnicas más vanguardistas como la IMRT o la SBRT al utilizar grandes campos de tratamiento y por su distribución de dosis, son más carcinógenas que la RTC3D, aunque este dato haya sido discutido por otros trabajos posteriormente (560) (561). Más concretamente, un meta-análisis que analizó los trabajos de pacientes irradiados por CaP indicó que la RTE aumentaba la incidencia de tumores de recto, vejiga y colon tras un tratamiento radical con RTE sobre la próstata, pero los resultados también fueron puesto en duda en editoriales posteriores que criticaron dicha publicación (562) (563).

Sobre la BQT y la LDR-BQT en concreto también ha existido sospecha de enfermedad radio-inducida no habiéndose demostrado dicha relación hasta la fecha; incluso se ha

valorado la posibilidad de que la aparición de segundos tumores con BQT es menor que con RTE (564) (565).

Como ejemplo, un trabajo francés con 675 pacientes tratados con LDR-BQT exclusiva analizó la aparición de tumores radio-inducidos en dicha cohorte (566). Tras una mediana de seguimiento de 11 años, los autores no encontraron asociación. Finalmente, un trabajo más reciente indicó que de 897 tratados con LDR-BQT, 12 pacientes (1.3%) desarrollaron neoplasias posiblemente radio inducidas; 9 neoplasias de vejiga y 3 de recto (567).

HDR-BQT COMO MONOTERAPIA:

A mediados de la década de 1990, junto con la implementación de sistemas de tratamiento de HDR-BQT y a medida que se iba adquiriendo experiencia en el uso de la técnica, fue incrementando el interés en utilizar la HDR-BQT como monoterapia para poder sustituir a la LDR-BQT (568) (569). Debido al desconocimiento de los efectos secundarios a largo plazo y toxicidades que este nuevo régimen de tratamiento podía aportar, se utilizaron fraccionamientos que implicaban de 4 a 6 implantes y fracciones; estos primeros trabajos demostraron excelentes cifras de control bioquímico y aceptables toxicidades a corto plazo (570). Existen grupos que ya han publicado trabajos con una muy larga mediana de seguimiento que presentan toxicidad baja para cualquier grupo de riesgo, pero con dispares resultados en cuanto a control tumoral (571).

Existen diferentes ejemplos de lo previamente mencionado. El trabajo de Hauswald et al. mostró resultados de 441 pacientes de riesgo bajo e intermedio tratados con 6 fracciones de HDR-BQT hasta alcanzar los 43.5Gy (572). Con una mediana de seguimiento de 6.5 años, mostró unas cifras de SLRBQ de 98.6% y 97.8% a los 5 y 10 años, respectivamente. No se evidenció toxicidad tardía G3 o superior y la toxicidad GU tardía G3 o superior fue de 4.8%.

Rogers et al. mostraron resultados a largo plazo en 284 pacientes con CaP de riesgo intermedio tratados con 3 implantes de HDR-BQT a 6.5Gy, de dos fracciones cada una, durante un total de 19 días (573). A los 5 años del tratamiento, la SLRBQ fue de 97.5%, excepto para aquellos pacientes con enfermedad mayor a T2c o más de un 75% de cilindros positivos en biopsias, con un control sensiblemente inferior al resto.

Demanes et al. publicaron un trabajo con la experiencia tras tratar 298 pacientes de riesgo bajo e intermedio con dos fraccionamientos diferentes: 42Gy en 6 fracciones y 38Gy en 4 fracciones (574). A los 8 años, se mostraba un control bioquímico de 97% con toxicidad G3 urinaria de 3%. La toxicidad GI fue menor de 1% en ambos esquemas.

Otro trabajo publicado en 2017 por Patel et al. mostró los resultados de 190 pacientes con CaP riesgo intermedio tratados con 6 fracciones de 7.5 en dos implantes (575). El

control bioquímico a los 8 años fue de 90%, con una SG de 88%. La toxicidad GU G3 o superior fue de 3.7%. No se encontró toxicidad GI tardía de G3 o superior.

Por último, Zamboglou et al. reportaron los resultados de 718 pacientes de riesgo bajo e intermedio tratados con tres diferentes esquemas (38Gy en un implante de 4 fracciones de 9.5Gy, 38Gy en dos implantes con 4 fracciones de 9.5Gy y 34.5Gy en 3 implantes separados con una fracción de 11.5Gy cada implante) (576). A los 8 años, el control bioquímico fue de 90%. La toxicidad GU y GI G3 o superior fue 3.5 y 1.6%, respectivamente. Dos pacientes desarrollaron incontinencia urinaria G4.

Una vez asumidos estos datos, y con intención mejorar la logística que implica un implante de HDR-BQT y sus costos en cuanto a ingresos hospitalarios, anestesia y personal sanitario, se comenzó a trabajar en protocolos con 2 – 3 implantes a mayor dosis por fracción, con similar control bioquímico que los fraccionamientos previamente descritos, pero todavía sin datos de toxicidad a largo plazo.

El trabajo de Kukielka et al. mostró los resultados de 77 pacientes tratados con 3 implantes de HDR-BQT y mismas fracciones de 15Gy cada una para alcanzar un total de 45Gy (577). A los 5 años el control bioquímico fue de 96.7%. Solo un paciente (1.3%) precisó de RTU por presentar toxicidad GU G3 (estenosis uretral). Ningún paciente desarrolló toxicidad GI aguda ni crónica. En la misma línea, Strouthos et al. publicaron los resultados de 450 pacientes con CaP de cualquier riesgo tratados con 3 fracciones-implantes de 11.5Gy para alcanzar 34.5Gy totales (578). El control bioquímico fue de 95% a los 5 años de seguimiento, con toxicidad G3 GU de 0.8%.

Peter Hoskin comparó en su trabajo tres esquemas de hipofraccionamiento con HDR-BQT en 197 pacientes: 34Gy en 4 fracciones, 31.5Gy en 3 fracciones, y 26 Gy en 3 fracciones (579). A los 3 años de seguimiento, el 99% de los pacientes con riesgo intermedio y el 91% de los pacientes de riesgo alto presentaban ausencia de recidiva bioquímica. Además, se indicó que no existían diferencias significativas en la toxicidad aguda GU y GI tras comparar los 3 esquemas. En la misma línea, Barkati et al. compararon cuatro diferentes esquemas de tratamiento HDR-BQT en pacientes de bajo riesgo e intermedio en un único implante administrado en dos días (580): 3 fracciones de 10Gy, 10.5Gy, 11Gy o 11.5 Gy. De los 79 pacientes que participaron, solamente 7 fueron diagnosticados de RBQ. No se halló toxicidad GI G3. El 10.5% de los pacientes desarrollaron disuria G3 tardía y el 9% RAO.

Según se fueron publicando y dándose a conocer los buenos resultados de control oncológico y toxicidad de la técnica, se amplió el interés en realizar un tratamiento de HDR-BQT en una sola fracción y a mayor dosis. Esta idea de HDR-BQT en mono-fracción llevó a diferentes centros a realizar estudios apostando fuerte por el tratamiento mediante una sola fracción de 19Gy, y posteriormente, con dosis más altas. A pesar de lo atractivo tanto por comodidad del paciente como de mejora en cuanto a costo-efectividad de realizar el tratamiento de HDR-BQT en una sola fracción, los resultados hasta la fecha son conflictivos, puesto que el control de la enfermedad de bajo riesgo parece no ser mejor que el que se consigue con la LDR-BQT (581).

Un trabajo recientemente publicado del grupo inglés de BQT muestra resultados de 441 pacientes tratados con una fracción de 19Gy y con largo seguimiento posterior (582); se menciona un control bioquímico similar al de otros tratamientos para el CaP de bajo riesgo tras 3 años de seguimiento, pero una SLRBQ a los 3 años del 86% y 75% para la enfermedad de riesgo intermedio y alto riesgo, respectivamente. Similares datos publicó en 2019 el grupo de University California San Francisco; con una mediana de seguimiento de 2.2 años y tras realizar el tratamiento sobre 122 pacientes con 19Gy en monoterapia, el 9.7% de los pacientes presentó RBQ (Ilustración 13) (583).

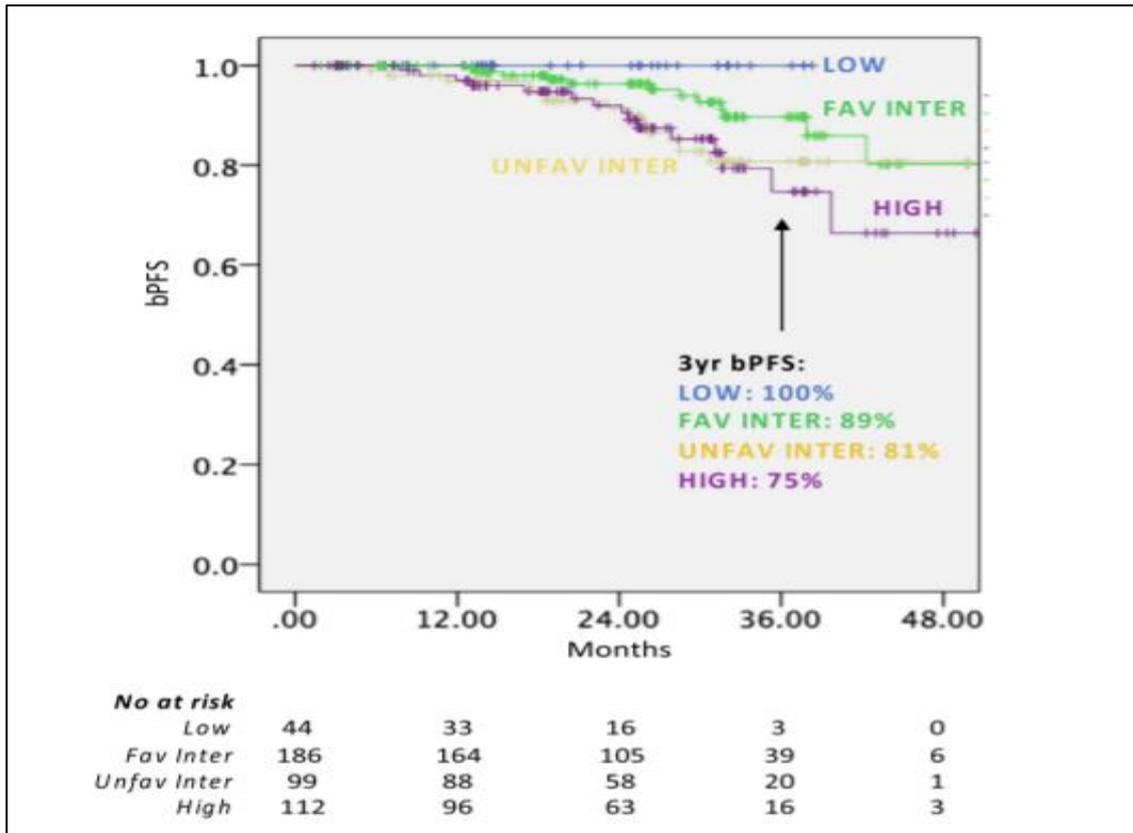


Ilustración 13. Xu MJ, et al. Single-fraction brachytherapy as monotherapy for early-stage prostate cancer: The UCSF experience.

Hoskin et al. compararon la idoneidad de aplicar el tratamiento en una sola fracción de 19 o 20 Gy con un esquema de 2 fracciones-implantes de 13Gy y otro de 3 fracciones-implantes de 10.5Gy cada uno (584). Cuando el esquema de fracción única alcanzó los 49 meses de seguimiento, no mostró diferencias significativas con los otros esquemas de 2 y 3 fracciones en cuanto a control bioquímico.

El grupo español del Hospital de Valdecilla liderado por Pedro Prada, que previamente había mostrado resultados con una sola fracción de 19Gy que resultaron ser inferiores a la LDR-BQT en cuanto a control bioquímico (SLRBQ de 66% a los 6 años), mostró resultados tras realizar tratamientos con una fracción de 20.5Gy (585); el trabajo mostró

buena tolerancia en los 60 pacientes tratados, pero la SLRBQ fue de 83% a los 6 años de seguimiento, superior a la del régimen de 19Gy, pero todavía inferior a la LDR-BQT (586).

Gerard Morton, de la Universidad de Toronto, publicó en el año 2017 los resultados de 170 pacientes de bajo riesgo y riesgo intermedio tratados con dos esquemas: una única fracción de 19Gy y dos fracciones de 13.5Gy cada una (587). A pesar de que la toxicidad fue similar en los dos esquemas, con un seguimiento de 27 meses se mostraron discrepancias en cuanto a control tumoral, siendo el esquema de 19Gy inferior (588). Posteriormente en el congreso *ASTRO 2019 – Chicago*, con mayor seguimiento de la cohorte, comunicó que el esquema de las dos fracciones ofrecía unos resultados en cuanto a control bioquímico muy superiores que el esquema de mono-fracción (589). Con una mediana de seguimiento de 60 meses, la mediana de PSA para el grupo de mono-fracción fue de 0.65ng/mL y de 0.16ng/mL para el brazo de las dos fracciones. La SLRBQ a los 5 años y la incidencia acumulada de RBQ fue de 73.5% y 29% respectivamente para el brazo de una sola fracción y de 95% y 3% para el brazo de dos fracciones, respectivamente (Ilustración 14).

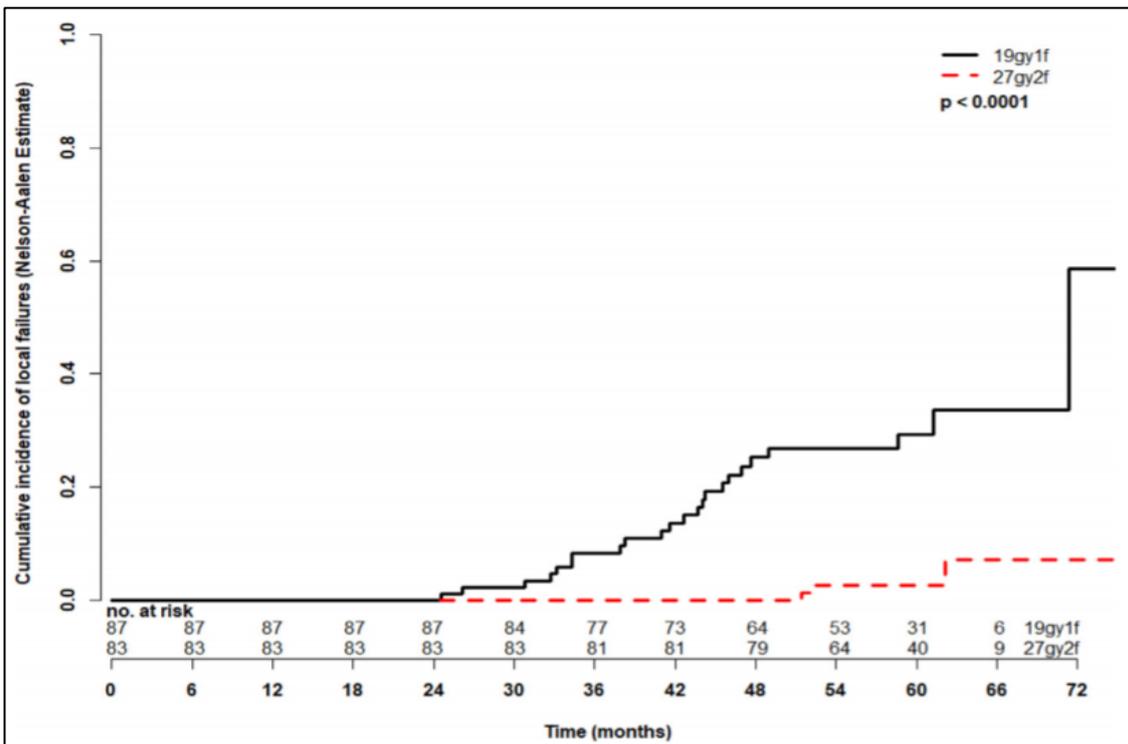


Ilustración 14. Morton G, et al. Prostate high dose-rate brachytherapy as monotherapy for low and intermediate risk prostate cancer: Efficacy results from a randomized phase II clinical trial of one fraction of 19 Gy or two fractions of 13.5Gy.

En la misma línea se publicó un trabajo español que realizó el tratamiento de HDR-BQT en monoterapia mediante dos fracciones de 13.5Gy en un solo día (590). Con una mediana de seguimiento de 4.4 años y tras realizar tratamiento sobre 119 pacientes, la SLRBQ fue de 96% y la SG de 98%. La toxicidad GU G3 o superior fue de 1%, por lo que se concluyó que es un esquema de tratamiento muy bien tolerado.

En definitiva, la dosis y el fraccionamiento óptimos para la realización de HDR-BQT como monoterapia es todavía incierto, pero continúa siendo una modalidad altamente interesante puesto que los trabajos indican que las toxicidades en relación a la técnica son escasas (591). Las dosis utilizadas a modo de fraccionamiento-implante único (19Gy, 20.5Gy) han resultado ser inferiores al tratamiento estándar, y el tratamiento con LDR-BQT es aun superior para pacientes de riesgo bajo e intermedio. Tanto es así, que se ha determinado que los lugares de recidiva coinciden con la localización del tumor primario cuando se han utilizado esquemas de 19Gy como monoterapia (592). La duda de si aumentando la dosis a la región tumoral conseguirá un mejor control tumoral podrá ser contestada con los resultados del *Canadian Cancer Clinical Trials Group*, que diseñó un ensayo comparando el estándar de LDR-BQT con una fracción única de 19Gy con HDR-BQT, pero con aumento de dosis en la zona de la lesión. Por ahora, los resultados de Morton y su esquema de 13.5Gy en dos fracciones parece la mejor opción disponible.

LDR-BQT COMO SOBREIMPRESIÓN

Diferentes estudios observacionales realizados en la década de 1990 concluyeron que la LDR-BQT en combinación con la RTE para el tratamiento del CaP es un tratamiento bien tolerado y que ofrece ventajas frente a la RTE como a la BQT cuando se realizan en exclusiva (593) (594).

Como ya se ha comentado en apartados previos, la BQT exclusiva para CaP de bajo riesgo ofrece excelentes resultados con un perfil de toxicidad muy competitivo. A pesar de ello, cuando los pacientes presentan extensión extra-prostática de la enfermedad, o son catalogados como pacientes con riesgo intermedio no favorable o alto riesgo ya sea por PSA o Gleason, el tratamiento de BQT de manera exclusiva puede no ofrecer garantías suficientes, principalmente porque la dosis de irradiación administrada por las fuentes radiactivas no ofrece un margen de tratamiento suficientemente amplio para tratar la enfermedad extra-prostática, presentando una cobertura de dosis insuficiente. Además, la dosis de BQT sumada a la RTE ofrece una mayor dosis total que, como ya ha sido demostrado, ofrece mayores garantías de control tumoral (Ilustración 15) (595) (596). Por ello, la combinación de LDR-BQT y RTE ofrece tratamientos a mayor dosis (sobreimpresión) y unos márgenes de irradiación más generosos que la BQT en monoterapia; así, con la suma de RTE a dosis 45-46Gy más LDR-BQT a 108Gy, se pretende que la dosis efectiva antitumoral se extienda entre 0.5 y 1cm fuera de la cápsula poder incluir todas las posibles células tumorales (Ilustración 16) (597). A pesar de que ante la escalada de dosis se presuma un aumento de toxicidad GU y GI, hay estudios que demuestran que la toxicidad de la combinación de ambas técnicas es aceptable y a priori, similar a la de la RTE exclusiva (598) (599).

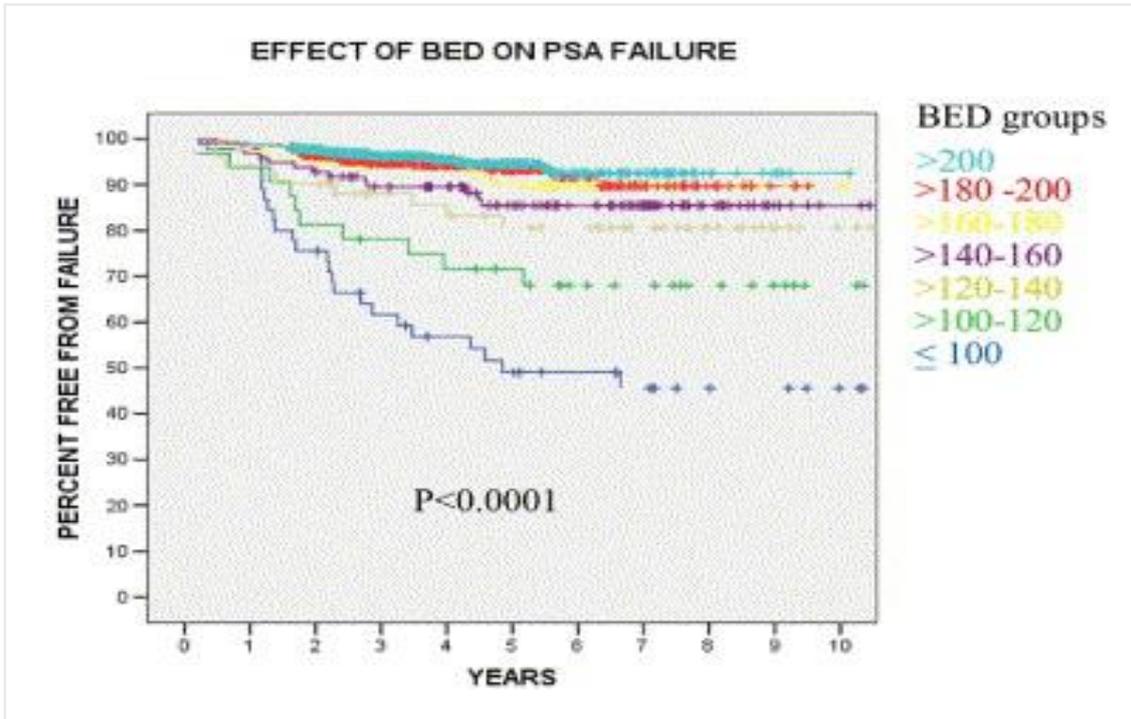


Ilustración 15. Stock RG, et al. Biologically effective dose values for prostate brachytherapy: effects on PSA failure and posttreatment biopsy results.

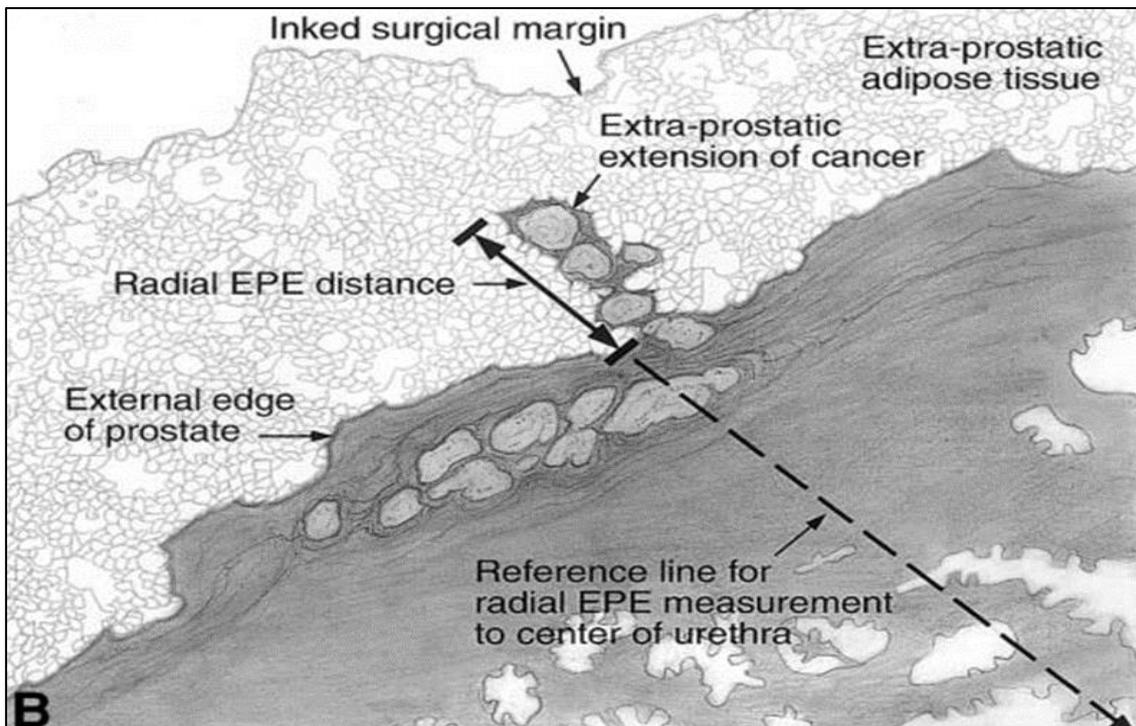


Ilustración 16. Davis BJ, et al. The radial distance of extraprostatic extension of prostate carcinoma: implications for prostate brachytherapy.

El papel del TH en el tratamiento de CaP de riesgo intermedio y alto ha sido discutido, y los trabajos publicados indican que cuando el método de escalada de dosis es la BQT, el TH es generalmente infrutilizado (600). En el planteamiento neoadyuvante, el TH cumple la función de reducir el volumen tumoral para poder así incrementar el control local con RTE. En cuanto al tratamiento concomitante, se consideran que mejoran la muerte celular por radiación favoreciendo la apoptosis y el control de la enfermedad micrometastásica. Los esquemas de tratamiento con LDR-BQT y RTE suelen contemplar el uso de TH en el tratamiento de pacientes de alto riesgo.

A pesar de lo descrito, se han observado datos contradictorios en el beneficio de añadir RTE o TH al tratamiento de LDR-BQT. La utilización de diferentes isótopos (I contra Pd), los diferentes esquemas de tratamiento y los datos de toxicidad obtenidos, son los principales puntos contradictorios.

En un trabajo multicentrico se analizaron las tasas de supervivencia y control bioquímico en pacientes con CaP Gleason 7-10 en función de la BED administrada (601). Este trabajo aportó 1078 pacientes de seis instituciones diferentes tratados con esquemas de LDR-BQT a los que tras el tratamiento se les realizó una evaluación mediante dosimetría post implante. Se destaca que, de estos pacientes, 845 fueron Gleason 7 y 233 Gleason 8-10. Cada uno de los centros aplicó el tratamiento de LDR-BQT siguiendo su propio protocolo. La RTE a 45Gy fue administrada utilizando menor dosis en el implante de semillas o bien cinco semanas antes o dos meses después del implante. El PSA medio fue de 7.5 ng/mL y el TH fue utilizado en 666 pacientes, con una media de duración de 3.9 meses. El tratamiento de RTE complementario fue utilizado en 620 pacientes. Tras una mediana de seguimiento de 46 meses, la mediana de BED fue de 192Gy. De los 458 pacientes tratados con implante exclusivo la BED media fue 155Gy en comparación con los 209 Gy de los pacientes tratados con RTE y LDR-BQT como sobreimpresión. A los cinco años el control bioquímico fue del 80%. En el análisis estratificado por subgrupos de BED, el control fue del 76.4%, 83.5% y 88.3%, respectivamente (Ilustración 17). La RTE y la BED fueron asociados con la mejora del control bioquímico y, además, la incidencia de metástasis disminuyó según se aumentaba la dosis. La SG para los tres grupos en los pacientes con Gleason 8-10 fue de 86.6 %, 89.4 % y 94.6%, respectivamente.

Otro trabajo que utilizó este esquema combinado mostró resultados a 15 años tras el tratamiento (602). Para ello fueron analizados 223 pacientes de todos los grupos de riesgo tratados con sobreimpresión mediante LDR-BQT I125 o Pd103. La mayoría de los pacientes cumplían criterios de alto riesgo. A los 15 años la SLRBQ fue de 74% para todos los grupos: 85.8%, 80.3% y 67.3% para los pacientes de bajo riesgo, riesgo intermedio y riesgo alto de la escala de riesgo de D'Amico, respectivamente.

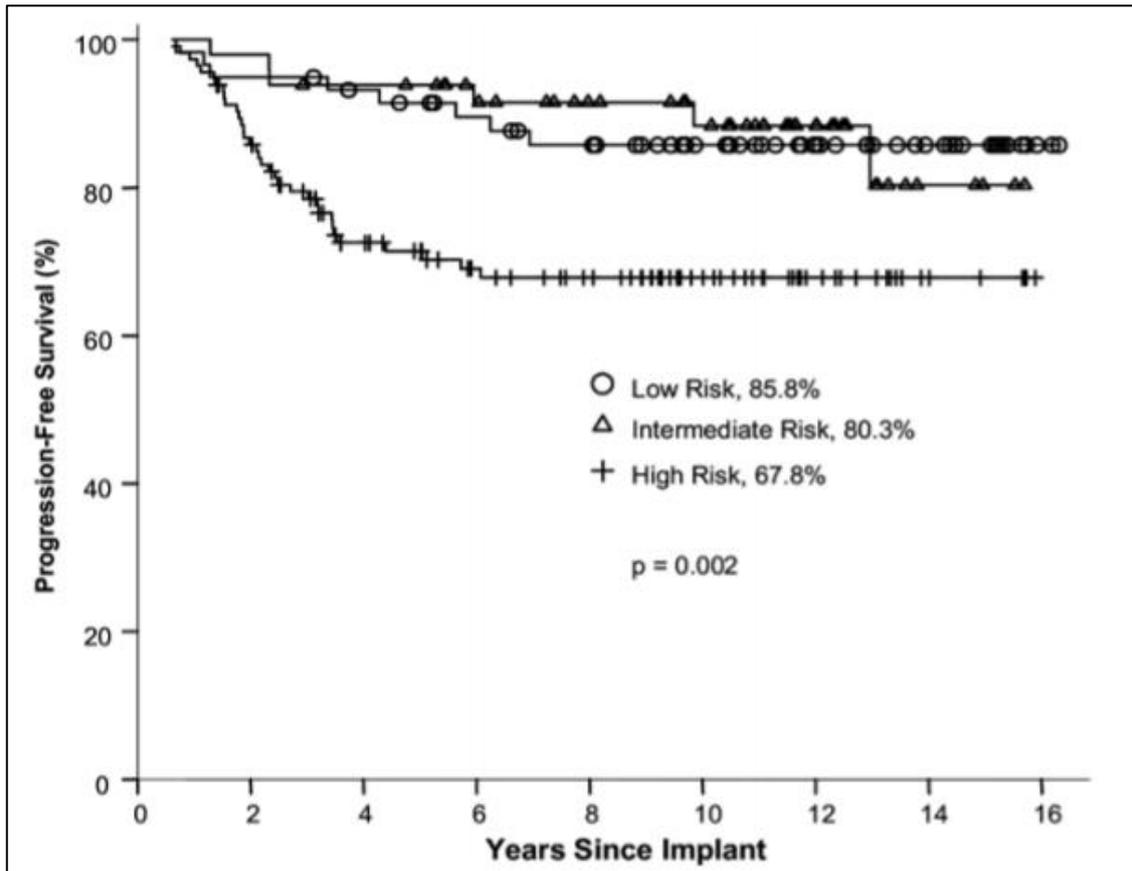


Ilustración 17. Stone NN, et al. Multicenter analysis of effect of high biologic effective dose on biochemical failure and survival outcomes in patients with Gleason score 7-10 prostate cancer treated with permanent prostate brachytherapy.

Los resultados de estos estudios demostraron que el control bioquímico del CaP es dosis-dependiente, subrayando la importancia de la escalada de dosis cuando la enfermedad es de alto grado. Con ello, se concluye que la RTE con LDR-BQT a modo de sobreimpresión se puede administrar para alcanzar estas dosis altas con seguridad. Asimismo, estos datos demostraron que el tratamiento de BQT de próstata combinado con RTE y en algunos casos TH ofrece excelentes tasas de control bioquímico y supervivencia en Gleason de alto riesgo (8 – 10) cuando la BED alcanzada es superior a 220Gy. En cambio, el CaP de bajo riesgo puede ser tratado con diferentes modalidades terapéuticas con similares tasas de éxito sin, en un principio, precisar de esta escalada de dosis.

En un trabajo de la Universidad de Duke se analizaron que retrospectivamente pacientes tratados con RTE a 46 Gy seguido de un implante de LDR-BQT como método escalada de dosis (603). El estudio recoge la experiencia con 199 pacientes tratados entre el año 1997 y 2007, con sobreimpresión con LDR-BQT con técnica de planificación preoperatoria. Se realizó una estratificación de riesgo en base a la clasificación de Mt. Sinai y se evaluó tanto la morbilidad como la toxicidad con escala RTOG. De los pacientes tratados, el 45% recibió TH; de ellos, 43 pacientes fueron tratados con un ciclo corto de

TH con intención de reducir la glándula prostática. El tratamiento con RTE fue con RTC3D. El isótopo utilizado principalmente fue I125 en pacientes de riesgo bajo y el Pd103 en pacientes portadores de enfermedad de alto grado.

En la última actualización de este estudio, el 83% de los pacientes presentaba un PSA menor de 0.5 ng/mL. El rebote de PSA ocurrió en un 15% de los pacientes. A los 5 años del seguimiento, la SLRBQ fue del 95% en los pacientes de bajo riesgo, de 87% en los pacientes de riesgo intermedio y 81% para los pacientes de alto riesgo. Tras el implante de LDR-BQT, el 9% de los pacientes realizó toxicidad GU G3 a modo de RAO. Durante la RTE, el 19 % de los pacientes desarrolló diarrea G1 y el 11% eritema cutáneo. En cuanto a la toxicidad a los 5 años post tratamiento, se objetivó impotencia sexual en el 51% de los pacientes. La toxicidad tardía G3 o superior para síntomas GU y GI fue escasa (7% y 3%, respectivamente). No se observó ninguna fístula rectal como toxicidad tardía.

En definitiva, este trabajo concluyó que el tratamiento combinado de LDR-BQT y RTE ofrece un excelente control de PSA a los 5 años post tratamiento con toxicidad bien tolerada, comparable a otras series, añadiendo TH para los pacientes de alto riesgo. Como novedad, el análisis multivariante observó peores resultados con la utilización de I125, quizá en parte a la mayor tasa de dosis de Pd103, pero estos resultados no han sido reproducidos en otros estudios. A pesar del corto seguimiento del trabajo (4.2 años) las toxicidades fueron similares a otros estudios, y comparables a los resultados obtenidos cuando se realizan tratamientos en monoterapia. Con los datos presentados se concluyó que la RTE más la sobreimpresión de LDR-BQT es un tratamiento seguro, bien tolerado y con un perfil de toxicidad similar al del tratamiento con BQT en monoterapia. Aún en los grupos de alto riesgo, el tratamiento combinado ofrece resultados excelentes en cuanto a SLRBQ, a sabiendas de que algunos de ellos recibieron TH.

En el trabajo de Khaskar et al. se analizaron los resultados de 300 pacientes tratados con LDR-BQT, a los cuales ante el diagnóstico CaP de riesgo intermedio y alto se les añadió tratamiento con RTE y/o TH (604). De ellos, 111 pacientes fueron catalogados de riesgo intermedio y 43 de alto riesgo. A todos los pacientes con próstata de volumen superior a 50cc se les ofertó TH citoreductor. Se destaca que, de los 111 pacientes de riesgo intermedio, 67 recibieron tratamiento con LDR-BQT y TH coadyuvante y otros 25 pacientes, tratamiento con LDR-BQT, RTE y TH. En cuanto a los 43 pacientes de riesgo alto, 29 de ellos recibieron tratamiento con LDR-BQT, RTE y TH.

En cuanto a los resultados, entre los pacientes de riesgo intermedio a los 5 años la SLRBQ fue del 92% para los pacientes del triple tratamiento. De los pacientes de alto riesgo tratados con LDR-BQT, RTE y TH, del 96%.

En combinación con la RTE, el tratamiento de privación hormonal de larga duración (más de dos años) ha demostrado beneficio en supervivencia cuando la enfermedad está localmente avanzada y es de alto grado (Gleason 8-10) (443); a pesar de ello, impresiona de que el tratamiento de ciclo corto (alrededor de 6 meses) podría no aportar beneficio cuando de CaP de riesgo alto se trata, al considerarse tiempo insuficiente (605). En

cambio, en algunos trabajos se ha demostrado que el TH de ciclo corto mejora la supervivencia en pacientes de riesgo intermedio (88% vs 78% de SLRBQ a cinco años) (606); además, esta sinergia con el TH en el CaP de riesgo intermedio se ha objetivado también cuando el tratamiento de sobreimpresión utilizado es la HDR-BQT (607). D'Amico demostró además que los pacientes de riesgo intermedio con más del 50% de los cilindros de biopsia positivos tienen un riesgo aumentado de fallo bioquímico, sugiriendo que esto podría usarse para estratificar a los pacientes y perfilar la actitud terapéutica (principalmente, añadir una sobreimpresión al tratamiento) (140). En cambio, Merrick et al. sugirieron que la diferencia absoluta es mínima en cuanto al control bioquímico (608). La invasión perineural también ha sido asociada a un peor pronóstico (609).

Dos son los principales trabajos aleatorizados que han enfrentado la RTE exclusiva con RTE más LDR-BQT a modo de escalada de dosis. Los resultados de estos trabajos exponen resultados conflictivos, seguramente debido a diferencias en la población a estudio y de los diseños de los trabajos (610) (611) .

- En el estudio ASCENDE-RT un total de 398 varones portadores de CaP de riesgo intermedio (n=122) y alto (n=276) fueron tratados con TH durante 12 meses y posteriormente aleatorizados a irradiación pélvica (46Gy en 23 fracciones) seguido de una sobreimpresión con RTE (32Gy en 16 fracciones, brazo estándar) o de LDR-BQT con fuentes de I125 a una dosis de 115Gy (brazo experimental) (610). En este ensayo todos los pacientes recibieron 12 meses de TH, comenzando el tratamiento 8 meses antes del tratamiento de la irradiación pélvica inicial.

El tratamiento de RTE primario se dividió en 23 fracciones hasta 46Gy con cobertura de próstata, vesículas seminales y ganglios pélvicos. Directamente tras el tratamiento de RTE pélvica, los sujetos del brazo estándar recibían 32Gy adicionales en 16 fracciones, utilizando una segunda fase de RTC3D. En cambio, los sujetos del brazo experimental recibían un implante de LDR-BQT a las tres semanas del tratamiento inicial. Todos los pacientes recibieron una inyección de agonista hormonal LHRH de 3 meses de duración durante un año. La administración de la primera inyección se daba coincidiendo con la cuarta semana de antiandrógeno no-esteroideo oral.

El objetivo principal de este estudio fue la SLBRQ determinada con Nadir PSA +2 (criterios Phoenix). Como objetivos secundarios se definieron la SG, la SLM y la SCE.

Para el análisis de morbilidad que se presenta en este trabajo 15 pacientes fueron excluidos (7 en la rama de RTE exclusiva y 8 en la de LDR-BQT) y 14 pacientes realizaron *crossover* entre ambos brazos. Para la recogida de la morbilidad presentada por los pacientes, se realizaba visita médica durante los primeros 4 meses durante el primer año, cada 6 meses durante los siguientes 4 años y anualmente a partir del quinto año.

Con un seguimiento de 6.5 años, la SLRBQ era significativamente favorable al brazo de sobreimpresión con LDR-BQT comparado con el brazo de RTE exclusiva; a los 5 años fue de 89% contra 84%, a los 7 años 86% contra 75% y a los 9 años 83% contra 62%, respectivamente. Por contra, se objetivó un incremento en toxicidad G3 en el brazo del boost con LDR-BQT, a pesar de que a medida que pasaba el tiempo esta toxicidad severa se igualaba en ambos brazos (612). El estudio concluía que en comparación con los varones tratados con RTE exclusiva, a 7.5 años los pacientes del brazo del boost con LDR-BQT presentaban mejores números en cuanto a SLE.

- Por otro lado, en el ensayo fase III RTOG 0232 un total de 588 varones con diagnóstico de CaP riesgo intermedio fueron aleatorizados a RTE pélvica más LDR-BQT como sobreimpresión o a LDR-BQT en monoterapia (611). La población a estudio fue limitada a pacientes Gleason 6 o menos con PSA entre 10 y 20ng/mL o pacientes con Gleason 7 con una determinación de PSA menor de 10ng/mL.

Los resultados preliminares fueron presentados en el año 2016 en el congreso anual *ASTRO*. El seguimiento medio de los pacientes fue de 6.7 años. Tras analizar 443 pacientes y con un seguimiento mínimo de cinco años no había diferencias significativas en cuanto a SLE en los dos brazos a estudio (Ilustración 18).

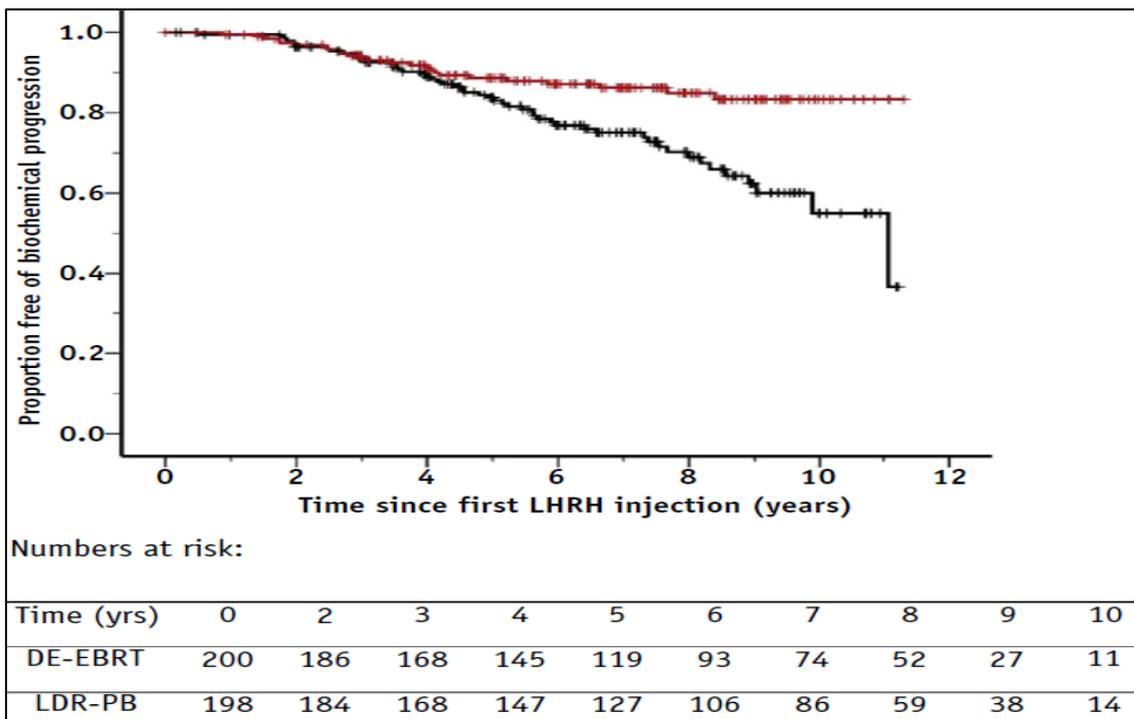


Ilustración 18. Morris WJ, Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy (the ASCENDE-RT Trial): Survival Endpoints Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost to a Dose-Escalated External Beam Boost.

La combinación de HDR-BQT y RTE es igualmente un tratamiento ampliamente aceptado y utilizado para el tratamiento de CaP de riesgo medio y alto de manera rutinaria que, con el paso de los años, se está asentando como opción idónea a medida que se va acumulando experiencia en su uso (613). Con esta técnica, al igual que con la LDR-BQT, se puede administrar una escalada de dosis que resulte en aumento del control local; por ello, son consideradas técnicas que compiten entre sí.

La HDR-BQT ofrece la posibilidad de administrar altas dosis de radiación de forma rápida y conformada; el bajo ratio α/β de la próstata y la consecuente alta sensibilidad al fraccionamiento de sus células se traduce en que la enfermedad es altamente sensible a un esquema con altas dosis por fracción (614). Como ya se ha citado previamente, a largo de los últimos años el aumento en el conocimiento radiobiológico ha llevado a aplicar tratamientos en regímenes de hipofraccionamiento para conseguir la previamente mencionada escala de dosis (354). La HDR-BQT, por su alto gradiente y su capacidad para modular la dosis, es una técnica óptima para la obtención de esa sobreimpresión minimizando la dosis a los órganos vecinos (615). En la experiencia a lo largo de los años con la HDR-BQT se han utilizado diferentes regímenes y fraccionamientos con eficacia similar y datos de toxicidad aceptables, previamente comentados. Estos esquemas están recogidos en las guías de American College of Radiology (ACR) y la ABS (616).

La utilidad de la HDR-BQT como herramienta clave para lograr la citada escalada de dosis ha sido comprobada; Martínez et al. utilizaron esta técnica en su trabajo para alcanzar en un subgrupo de pacientes BED superiores a 268Gy, mientras otro grupo de pacientes recibió dosis inferiores (617). Tras una mediana de seguimiento de 8.2 años y con 472 pacientes tratados con HDR-BQT y RTE, a los 10 años el fallo bioquímico se produjo en el 18.9% de los pacientes en el grupo de los tratados a altas dosis, en comparación con el 43.1% de los pacientes del grupo de irradiación a dosis bajas. En la misma línea, un 5.7% de los pacientes tratados con HDR-BQT a altas dosis realizó metástasis óseas, en comparación con el 12.4% del otro grupo. En una publicación previa de los mismos autores ya se intuyó el beneficio del aumento de dosis en los pacientes con CaP de riesgo intermedio y alto (618).

Como ya se ha mencionado la BQT ofrece ciertas ventajas sobre la RTE al tener la capacidad de solventar las incertidumbres que existen por movimientos de los órganos pélvicos que ocurren entre las fracciones de RTE. Además, en enfermedad localmente avanzada, la HDR-BQT puede mejorar las prestaciones de su otra competidora, la LDR-BQT, en ciertos aspectos (619); esta técnica ofrece mayor flexibilidad para cubrir el volumen a tratar sobre todo cuando interesa irradiar próstatas de gran volumen o vesículas seminales, posibilitando modular la dosis y ofreciendo unas teóricas ventajas

biológicas al administrar las ya mencionadas altas dosis de irradiación en una sola fracción (620) .

Dadas sus características, se considera que no existe tratamiento más conformado a día de hoy que la HDR-BQT. En sus inicios la HDR-BQT se comenzó a utilizar a modo de “irradiación conformada”, término que se acuñó para definir la capacidad de la HDR-BQT para corregir dosimetrías en el mismo procedimiento (621). Esto se fundamenta en que una vez colocados los vectores / agujas de tratamiento, las isodosis son corregidas en función de la relación de las agujas con la próstata y las estructuras vecinas. A diferencia de la LDR-BQT, tras la colocación de los vectores y antes de la irradiación, la dosimetría puede modificarse; por ello, otros grupos comenzaron a investigar esta nueva tecnología en próstata y se comenzaron a indicar tratamientos con HDR-BQT en próstatas grandes y alargadas, en aquellas con enfermedad en la base prostática y con afectación extraprostática.

La viabilidad del tratamiento combinado con HDR-BQT como sobreimpresión a la RTE fue evaluada en el trabajo RTOG 0321, un estudio multicéntrico en el que participaron 14 instituciones (622). En este trabajo se evaluó principalmente la toxicidad del tratamiento combinado HDR-BQT y RTE en pacientes de riesgo intermedio y alto. En este estudio aquellos portadores de CaP de alto riesgo (clínicamente hasta T3b) fueron tratados con RTE (45Gy en 25 fracciones) más dos implantes de HDR-BQT de 8,5Gy cada uno (19Gy en total). Se realizó un tratamiento con RTC3D y la técnica de IMRT no fue aceptada. Cuarenta y tres pacientes llevaron asociado TH. Con una mediana de seguimiento de 2.5 años se evaluaron los resultados de 125 pacientes. La tasa de toxicidad G3 o superior para toxicidad GI o GU fue de 2.6% a los 18 meses. Las toxicidades GU G3 reportadas fueron RAO, cistitis rádica e incontinencia urinaria. El único efecto secundarios descrito G3 GI fue la proctitis. Se encontraron asimismo 5 pacientes con disfunción sexual G3. Posteriormente en el año 2019, nueve años después de la primera publicación, se mostraron los datos a largo plazo (623). A los 5 y 10 años, la toxicidad G3 o superior GU/GI fue de 17% y 19%, respectivamente. El fallo bioquímico según criterios ASTRO a los 5 y 10 años fue de 10% y 15%, respectivamente, y la MCE del 6%. Los datos de la escalada de dosis con HDR-BQT se confirman con los datos a largo plazo del estudio RTOG 0231 (624). En este trabajo, 129 pacientes con CaP fueron tratados con la combinación de RTE 45Gy en 25 fracciones más un implante de HDR-BQT administrando 19Gy en 2 fracciones. Con una mediana de seguimiento de 10 años, la SLRBQ fue de 86% y de 77% a los 5 y 10 años, respectivamente. La toxicidad prevalencia de toxicidad severa superior a G3 fue de 5% tanto en el ámbito GU como en GI.

Los ensayos aleatorizados fase 3 que enfrentaron esta modalidad de tratamiento combinada con RTE a título radical son los siguientes:

- En el trabajo de *Hoskin et al.* (625) 218 pacientes fueron aleatorizados a recibir RTE exclusiva o RTE seguida de un implante de HDR-BQT. Los pacientes fueron clínicamente T1 a T3, con PSA menor de 50ng/mL, candidatos a tratamiento RTE y a anestesia general. Los pacientes del brazo convencional recibieron 55Gy con RTE divididos en 20 fracciones. En cambio, los pacientes del brazo de HDR-BQT, fueron tratados con RTE hasta 35.75Gy en 13 fracciones seguidas de una sobreimpresión de HDR-BQT mediante dos fracciones de 8.5 Gy cada una en 24 horas. Se destacó que el 76% de los pacientes recibió TH. Con 30 meses de mediana de seguimiento, los datos de control bioquímico fueron significativamente mejores para el brazo de HDR-BQT; la estimación para recurrencia o tiempo a recidiva de PSA fue de 5.1 años para el grupo del tratamiento combinado en comparación con los 4.3 años del grupo de RTE exclusiva (Ilustración 19). No hubo diferencias en cuanto a toxicidad GU y GI G2 o superior entre ambos brazos.

Los datos a largo plazo de esta serie se publicaron varios años después (626). Tras 8 años de seguimiento, la SLRBQ fue notablemente superior para el brazo experimental, mostrando un tiempo hasta recidiva de 116 meses contra 74 meses del brazo de RTE exclusiva; a 5, 7 y 10 años fue de 75%, 66% y 46% en el brazo combinado contra 61%, 48% y 39% en el brazo control, respectivamente (Ilustración 20). Las diferencias en la SG entre los dos brazos de tratamiento no fueron estadísticamente significativas. En total fallecieron 45 pacientes, 26 en el brazo experimental y 19 en el brazo control. La causa principal de muerte fue enfermedad metastásica (14 pacientes) seguido de enfermedad cardiovascular (9 pacientes). La incidencia a los 5 y 7 años de síntomas GU severos fue de 26% y 31% para aquellos tratados con la combinación RTE y HDR-BQT y de 26% y 30% para aquellos tratados en el brazo control. La incidencia de síntomas GI fue en notablemente más baja. Como crítica a este trabajo se podría subrayar que la técnica de RTE no es la actual y que la dosis total de radiación en el brazo control se considera actualmente insuficiente (55Gy).

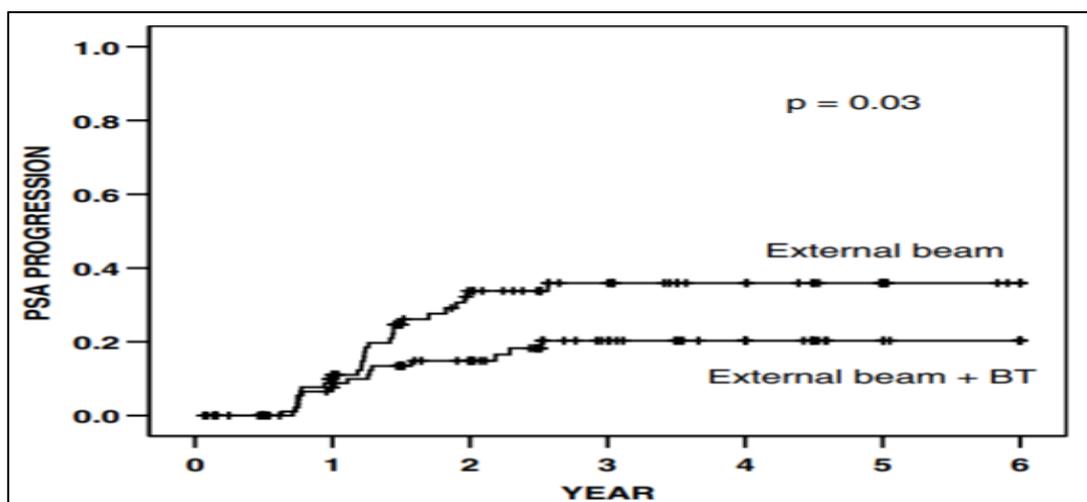


Ilustración 19. Hoskin PJ, et al. High dose rate brachytherapy in combination with external beam radiotherapy in the radical treatment of prostate cancer: initial results of a randomised phase three trial.

La última publicación de este estudio muestra una mediana de seguimiento de 12 años (627). En cómputo global, en esta última actualización la mediana hasta el fracaso bioquímico fue de 137 meses en el brazo de la sobreimpresión con HDR-BT frente a 82 meses en el brazo de RTE exclusiva; la SLE mejoró un 21% cuando la escalada de dosis se realizó con HDR-BT. En el análisis multivariante, el brazo del tratamiento, el grupo de riesgo y la no realización de TH fueron covariantes de riesgo de recaída. No se mostraron diferencias en cuanto a SG ni tampoco hubo diferencias significativas en cuanto a toxicidad GU y GI entre ambos brazos del tratamiento.

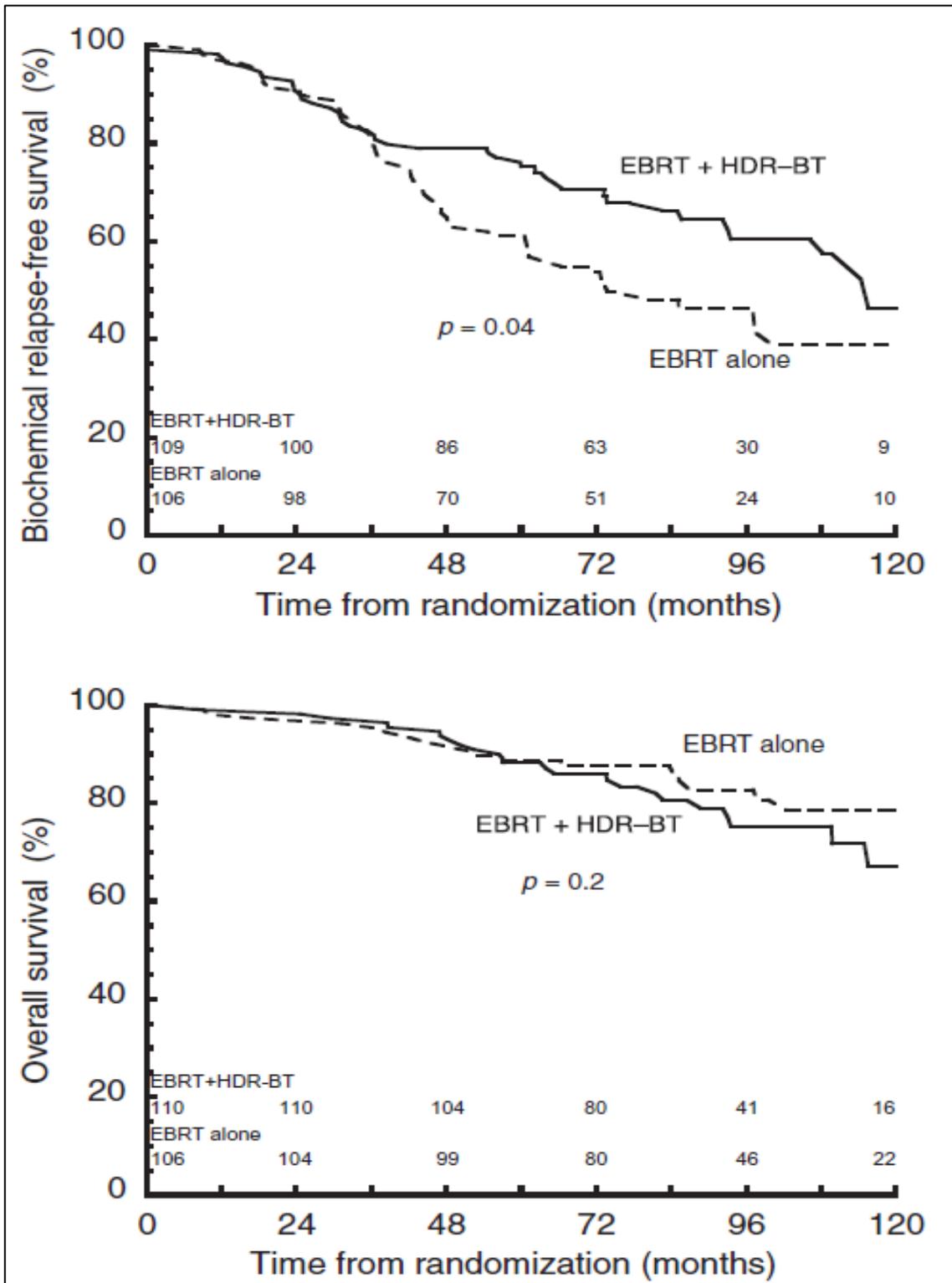


Ilustración 20. Hoskin PJ, et al. Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer.

- El trabajo de Sathya et al. aleatorizó 104 pacientes con CaP clínicamente T2 o T3 en dos brazos (628): Por un lado, en el brazo control, RTE hasta 66Gy en fracciones diarias de 2Gy. Por el otro lado el brazo experimental utilizando RTE hasta 40Gy y posteriormente 35Gy mediante un implante único de HDR-BQR con Ir192 administrado durante 48 horas. Se evaluó como objetivo principal el fallo clínico o bioquímico como resultado del CaP y como objetivo secundario el resultado de la biopsia a los dos años de tratamiento, la toxicidad y la SG. Con un seguimiento medio de 8.2 años, el fallo bioquímico o clínico fue significativamente menor en el brazo combinado (29% contra 61%). Al 84% de los pacientes se les realizó biopsia post tratamiento (87 pacientes); el 24% de los pacientes del brazo combinado mostraron positividad contra el 51% del brazo estándar (Ilustración 22). Tras 18 meses post aleatorización, no hubo diferencias en cuanto a toxicidad. A pesar de ello la toxicidad aumentó en el brazo experimental sin llegar a ser estadísticamente significativo. La mejoría en cuanto al control bioquímico se mantuvo en el estudio tras un seguimiento de catorce años (Ilustración 21) (629). A pesar de ello no hubo diferencias significativas en cuanto la SG en los dos trabajos al comparar los dos brazos de tratamiento. Como puntos débiles del trabajo, mencionar una técnica de implante de HDR-BQT obsoleta que podría traducirse de estar actualizada en una menor toxicidad tanto GI como GU. Como se ha comentado el estudio anterior, la prescripción hasta 66Gy también en este trabajo se considera a día de hoy sub-optima, así como la técnica de RTE, al no estar disponible en la época del estudio la RTC3D ni la técnica IMRT. A esto cabría sumarle la tendencia actual de sumar terapia de privación androgénica de larga duración a los pacientes de este perfil, que no se incluía en el trabajo y que podría impactar en los resultados.

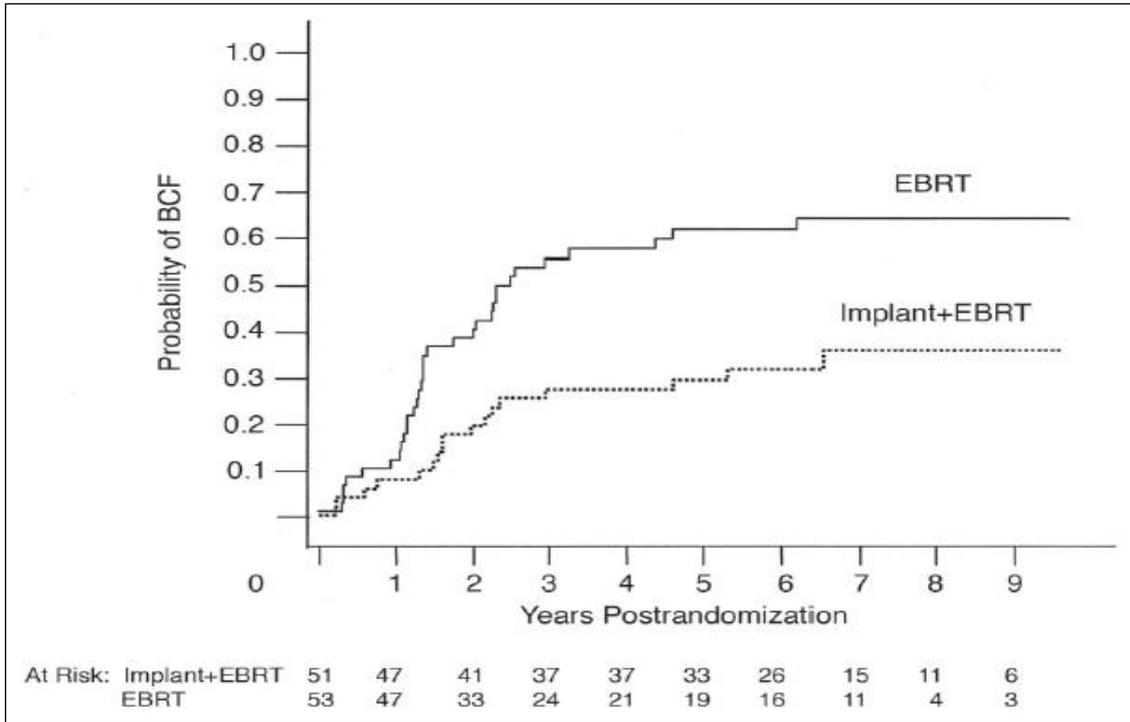


Ilustración 22. Sathya JR, et al. Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate.

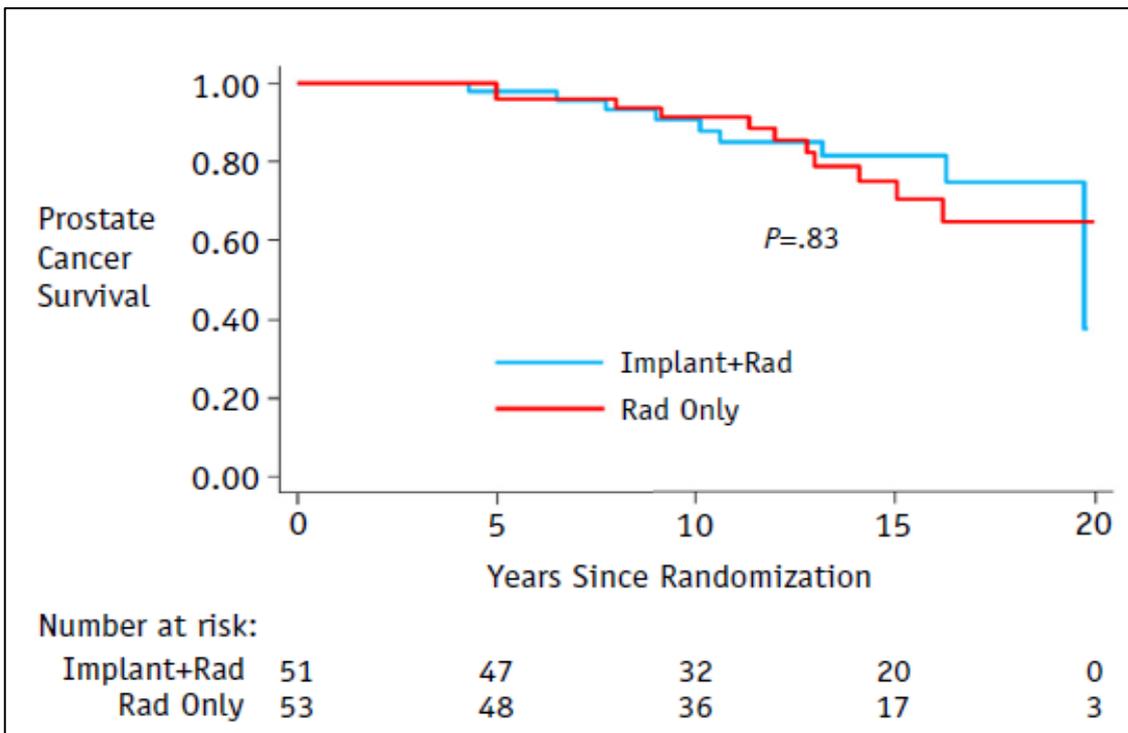


Ilustración 21. Dayes IS, et al. Long-Term Results of a Randomized Trial Comparing Iridium Implant Plus External Beam Radiation Therapy with External Beam Radiation Therapy Alone in Node-Negative Locally Advanced Cancer of the Prostate.

A la hora de compararse con otras técnicas, la HDR-BQT también ha sido enfrentada a la cirugía (630). Un estudio sueco aleatorizó, tras 6 meses de TH, a 89 pacientes a tratamiento radical mediante PR o tratamiento combinado de RTE y BQT (20Gy en dos implantes de 10Gy cada uno de HDR-BQT y RTE mediante 25 fracciones de 2Gy cada una). El estudio resultó no tener poder estadístico suficiente, puesto que el trabajo se diseñó para un total de 360 pacientes. Aun así, los pacientes analizados no mostraron diferencias en control bioquímico ni en los análisis de calidad de vida.

BRAQUITERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE RESCATE - RECAÍDAS LOCALES

La BQT, en cualquiera de las modalidades previamente citadas, es una de las técnicas disponibles para el tratamiento de las recaídas locales en CaP (631). A pesar de que se han realizado avances en la selección de pacientes, en el plan de tratamiento y en las terapias adyuvantes, las recaídas locales continúan siendo un reto dentro del CaP. El tratamiento de rescate sobre estas recaídas locales no siempre es una oferta de primera línea para algunos pacientes, ya sea por falta de disponibilidad técnica como por respeto a los efectos secundarios de estos tratamientos; en el caso concreto de la BQT, por tratarse de una segunda irradiación (632). Para poder plantear al paciente un tratamiento de estas características, se debe comprobar la recaída local mediante confirmación histológica y descartar enfermedad extra-prostática. Los avances en imagen, entre los que destaca la RMNmp, han ofrecido certeros diagnósticos de recaídas locales que permiten poner en marcha segundas irradiaciones sobre pacientes ya irradiados previamente (633). La selección de los pacientes es crucial en estos casos, puesto que serán candidatos aquellos con buena calidad miccional y con un intervalo temporal mínimo desde la irradiación previa.

Esta modalidad de BQT, apodada BQT de rescate (*salvage brachytherapy*), ofrece a los pacientes con recaída local una modalidad de tratamiento mínimamente invasiva que ya ha sido validada en diferentes trabajos retrospectivos y prospectivos, mostrando buenos niveles de control tumoral y aceptables tasas de toxicidad (634).

No existen en la actualidad trabajos prospectivos que comparen las dos técnicas de BQT a la hora de realizar un tratamiento de rescate, pero ciertos trabajos apuntan a una equidad entre las dos modalidades (635). Un trabajo del Memorial Sloan Kettering Cancer Center comparó el tratamiento de rescate mediante LDR-BQT (37 pacientes) y HDR-BQT (61 pacientes) en pacientes previamente tratados con RTE entre los años 2003 y 2015 (636). El 45% de los pacientes fue tratado conjuntamente con TH. Con una mediana de seguimiento de 31 meses, la SLE fue similar para ambos tratamientos, no mostrándose diferencias significativas (Ilustración 23). Se destaca que la toxicidad GU aguda fue desfavorable para la LDR-BQT, pero estas diferencias se igualaban tras 24

meses. El PSA doubling-time menor a 12 meses se asoció con peores cifras de control tumoral.

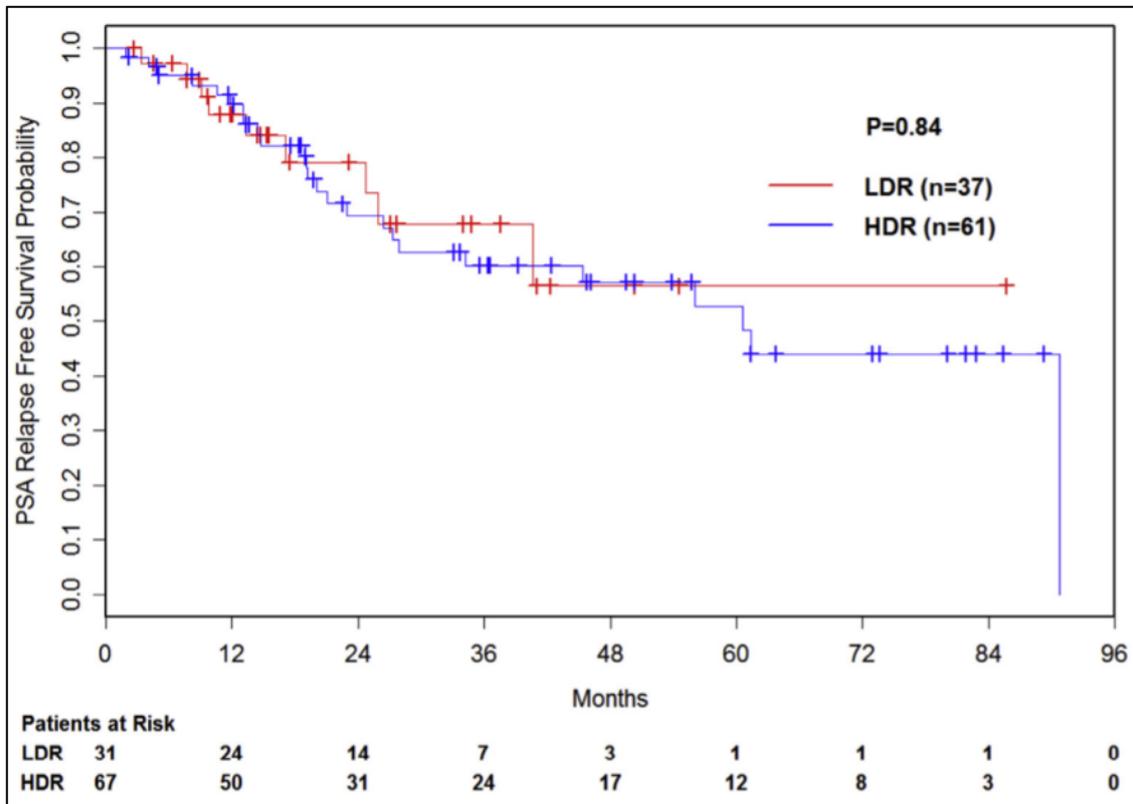


Ilustración 23. Kollmeier MA, et al. Salvage brachytherapy for recurrent prostate cancer after definitive radiation therapy: A comparison of low-dose-rate and high-dose-rate brachytherapy and the importance of prostate-specific antigen doubling time.

BRAQUITERAPIA DE RESCATE LDR:

Con aplicaciones de LDR-BQT técnicamente similares a las realizadas a la hora de realizar un tratamiento con intención curativa primaria, la LDR-BQT es una opción a tener en cuenta a la hora de tratar una recida local del CaP (637). Uno de los primeros trabajos publicado al respecto fue un estudio retrospectivo de 17 pacientes publicado en 1999 (638). De los 17 pacientes, 15 fueron tratados con I125 a 120Gy y 2 con Pd103 a 90Gy. A los 5 años, la recidiva libre de segunda progresión tumoral fue de 53%. El PSA previo al segundo tratamiento fue predictor de resultado, favorable a aquellos que tenían PSA menor de 10ng/mL antes del rescate. Como toxicidad GU, el 24% de los pacientes desarrolló incontinencia urinaria a los 5 años.

En conjunción con el trabajo previo, la efectividad a largo plazo fue evaluada en otro trabajo que analizó los resultados de la LDR-BQT en el rescate de 37 pacientes (639). Tras una mediana de seguimiento de 86 meses, la SLE a los 10 años fue de 54% y la SCE

de 96%. Un PSA menor de 6ng/mL previo al tratamiento se asoció con una mejora en la SLE. No se objetivó toxicidad G3 o superior GI ni GU en ninguno de los pacientes tratados, quizá debido a una adecuada selección de pacientes.

British Columbia Cancer Agency publicó su experiencia con el rescate de LDR-BQT en 2015 analizando las toxicidades y las dosis empleadas (640). Con un seguimiento de 31.5 meses, un 33% de los pacientes precisó de sondaje urinario durante algún momento del seguimiento, y un paciente desarrolló toxicidad GI G3.

Un trabajo multi-institucional publicó en el año 2019 los resultados de 100 pacientes de 20 centros tratados con LDR-BQT como rescate local tras fracaso del tratamiento de RTE (641). Con una mediana de seguimiento de 54 meses, la toxicidad GU G3 se objetivó en el 14% de los pacientes, sin ninguna toxicidad superior a G3. Los datos de eficacia se publicarán cuando la mediana de seguimiento alcance los 5 años.

El tratamiento de rescate con LDR-BQT también se ha realizado de manera focal, es decir, implantando las fuentes en la zona de recidiva tumoral tras un exhaustivo estudio normalmente mediante RMNmp y confirmación histológica (642). En un trabajo neerlandés se analizaron retrospectivamente 20 pacientes en los que se depositaron las fuentes de I125 en la zona tumoral tras diagnóstico de recaída mediante RMNmp (643). Tras una mediana de seguimiento de 36 meses, 6 pacientes realizaron un nuevo fallo bioquímico, de los cuales 3 no tuvieron respuesta de PSA inicial. La toxicidad GU G3 se objetivó en un paciente, y se destaca que no hubo alteración en la calidad erectil de los pacientes que mantenían una correcta potencia antes del tratamiento de rescate. Otro trabajo similar evaluó retrospectivamente el tratamiento focal con LDR-BQT en 15 pacientes, la mayoría de ellos tratados con I125 (644). A los 3 años de seguimiento, el 73% de los pacientes se encontraba libre de enfermedad y la toxicidad GU y GI mostrada fue mínima; no hubo toxicidades G3 y la toxicidad GU G2 fue de 33%. El 67% de los pacientes rescatados conseguía a los 3 años erecciones satisfactorias con ayuda de medicación.

BRAQUITERAPIA DE RESCATE HDR:

La HDR-BQT en monoterapia es igualmente utilizada como técnica de rescate en recaídas locales. El tratamiento se puede realizar en una fracción o mediante diferentes implantes y fraccionamientos, en función del centro y del protocolo aplicado. Como el en rescate con LDR-BQT, ofrece posibilidad de plantear un tratamiento focal de alta calidad sobre la zona de recaída.

Un trabajo fase II del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center mostró la experiencia de rescate con HDR-BQT en 42 pacientes tratados previamente con RTE (645). El protocolo utilizado fue de un único implante con 4 fracciones de 3.2Gy a lo largo de 30 horas. Tras una mediana de seguimiento de 36 meses, a los 5 años la SLRBQ fue de 68.5% y la SLM de 81.5%. La SCE fue de 90.3%. Un paciente desarrolló incontinencia urinaria G3. No se observaron toxicidades G3 ni GU ni GI.

Otro trabajo analizó retrospectivamente 52 pacientes tratados entre 1998 y 2009 tras una mediana de seguimiento de 5 años (646). Tras confirmación histológica de la lesión, los pacientes fueron tratados con 36Gy administrados en 6 fracciones de HDR-BQT. De los 52 pacientes tratados, 24 recibieron TH coadyuvante. El control tumoral de los 5 años fue del 51%, con una SG estimada de 92%. La toxicidad GU aguda y tardía fue del 2% para ambas, y no se observó toxicidad GI G3 ni aguda ni tardía. En el análisis univariado, la SLRBQ tras el primer tratamiento, el número de biopsias positivas tras el diagnóstico inicial, el tiempo desde el diagnóstico de recurrencia hasta la terapia de rescate y el PSA previo al tratamiento de rescate fueron indicadores de segunda recidiva tras el tratamiento de rescate.

Otro equipo publicó un fraccionamiento de rescate diferente a los previos utilizando 30Gy totales divididos en 3 fracciones de 10Gy (647). Tras el tratamiento sobre 83 pacientes y una mediana de seguimiento de 41 meses, a los 5 años la SLRBQ fue del 67%, con una SG de 86%. Un trabajo alemán que utilizó el mismo fraccionamiento analizó los datos de 22 pacientes tras un seguimiento de 60 meses (648). A los 5 años, el control bioquímico fue de 45%, con una SG de 95%. Se describió incontinencia urinaria como toxicidad tardía en el 9% de los pacientes tratados, sin otras toxicidades tardías GU ni GI G3.

Finalmente, uno de los trabajos más importantes en este ámbito de rescate local publicados hasta la fecha, el meta-análisis MASTER, señaló la HDR-BQT como técnica de elección frente a otras modalidades (649).

Al igual que con la LDR-BQT, se han publicado experiencias de pacientes tratados con HDR-BQT de manera focal con intención de minimizar al máximo las posibles toxicidades que implica realizar un tratamiento de rescate sobre toda la glándula. Un trabajo canadiense publicó la experiencia de rescate sobre 15 pacientes a los que se les diagnosticó de recaída mediante RMNmp tras confirmación histológica (650). El tratamiento consistió en dos fracciones de HDR-BQT de 13.5 Gy cada una, separadas en una semana, sobre la zona de recaída. Con una mediana de seguimiento de 36 meses, un 61% de los pacientes se mantenía libre de enfermedad a los 3 años y se objetivó respuesta por PSA en 12 de los 14 pacientes (Ilustración 25). Solo se observó un caso de toxicidad GU G3, indicando así que los tratamientos focales con HDR-BQT a modo de rescate son más seguros y producen menos toxicidad tanto a nivel GU como GI que el rescate realizado sobre toda la glándula, con su consecuente impacto en el IPSS de los pacientes tratados (Ilustración 24).

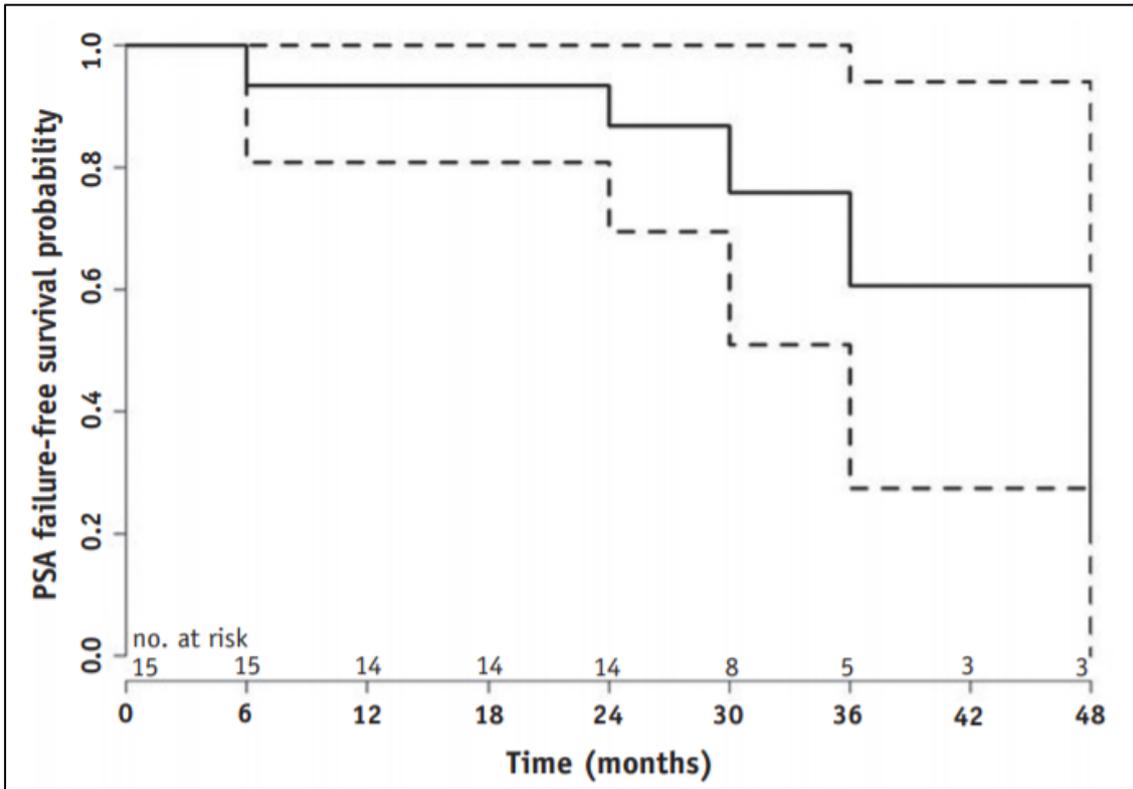


Ilustración 25. Murgic J, et al. Focal Salvage High Dose-Rate Brachytherapy for Locally Recurrent Prostate Cancer After Primary Radiation Therapy Failure: Results from a Prospective Clinical Trial.

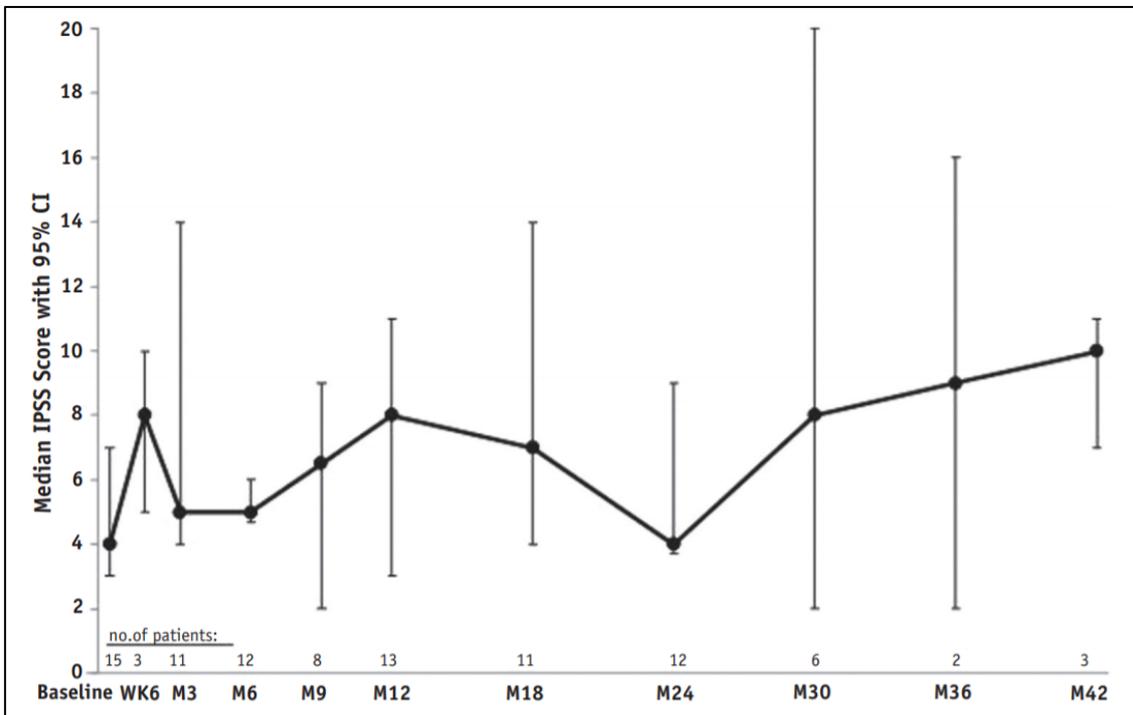


Ilustración 24. Murgic J, et al. Focal Salvage High Dose-Rate Brachytherapy for Locally Recurrent Prostate Cancer After Primary Radiation Therapy Failure: Results from a Prospective Clinical Trial.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Tras el análisis de la literatura previamente descrita, se plantea la hipótesis de que en el tratamiento del CaP la HDR-BQT a modo de sobreimpresión ofrece un perfil de efectos secundarios agudos y crónicos más favorable a nivel GU y GI que la LDR-BQT, con similares resultados oncológicos en cuanto a SLRBQ, SG, SCE y SLM.

No disponemos de trabajos similares en la literatura que den una respuesta a la hipótesis que se plantea en este trabajo de investigación.

Objetivos primarios:

-Evaluar la toxicidad aguda en ámbito GU y GI de la HDR-BQT y LDR-BQT como técnicas de sobreimpresión utilizando la escala Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE V4.0) (tiempo 0 – 10 años). Comparar los resultados de ambos tratamientos.

-Evaluar la toxicidad crónica en ámbito GU y GI de la HDR-BQT y LDR-BQT como técnicas de sobreimpresión utilizando la escala Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE V4.0) (tiempo 0 – 10 años). Comparar los resultados de ambos tratamientos.

Objetivos secundarios:

-Evaluar la eficacia de la HDR-BQT y LDR-BQT como técnicas de sobreimpresión en cuanto a control bioquímico bajo la definición de los criterios de Phoenix (tiempo 0 – 10 años). Comparar los resultados de ambos tratamientos.

-Evaluar la eficacia de la HDR-BQT y LDR-BQT como técnicas de sobreimpresión en cuanto a supervivencia global de los pacientes (tiempo 0 – 10 años). Comparar los resultados de ambos tratamientos.

-Evaluar la eficacia de la HDR-BQT y LDR-BQT como técnicas de sobreimpresión en cuanto a supervivencia cáncer específica (tiempo 0 – 10 años). Comparar los resultados de ambos tratamientos.

-Evaluar la eficacia de la HDR-BQT y LDR-BQT como técnicas de sobreimpresión en cuanto a supervivencia libre de metástasis (tiempo 0 – 10 años). Comparar los resultados de ambos tratamientos.

Otros objetivos:

-Evaluar la eficacia de la HDR-BQT y LDR-BQT como técnicas de sobreimpresión en cuanto a SLRBQ y SG en función de la secuencia terapéutica BQT-RTE utilizada (tiempo 0 – 10 años). Comparar los resultados de ambos tratamientos.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

APROBACIÓN DEL ESTUDIO:

Este estudio fue aceptado por el Comité Ético de Investigación del Área Sanitaria Gipuzkoa a fecha de 16 de Julio de 2019 con el código de protocolo AGF-CPR-2019-01, en el contexto de Tesis Doctoral dentro del programa de Doctorado de Medicina de la Universidad del País Vasco – Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV-EHU).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:

Por protocolo de tratamiento del Sº de Oncología Radioterápica, los pacientes con diagnóstico de CaP de riesgo intermedio y alto son candidatos a sobreimpresión mediante BQT cuando su situación clínica así lo permita.

Criterios de inclusión para el tratamiento de sobreimpresión con BQT:

- Adenocarcinoma de próstata histológicamente demostrado de riesgo intermedio / alto.
- ECOG 0-1 (*Eastern Cooperative Oncology Group*).
- IPSS < 18 previo al tratamiento, con posibilidad de alfa-bloqueantes.
- Edad 40 – 80 años.
- Riesgo anestésico asumible (valorado por Sº de Anestesia).
- Volumen prostático medido mediante Ecografía Transrectal ≤ 70 cc en los últimos 6 meses.
- Consentimiento del paciente debidamente firmado y fechado para realizar el tratamiento de BQT en concordancia con las leyes de dicho momento.
- Pacientes cuyas otras enfermedades concomitantes, malignas o no, no alteren la seguridad ni eficacia del estudio.

Criterios de exclusión para el tratamiento de sobreimpresión con BQT:

- Esperanza de vida menor de 10 años.
- ECOG >2.
- Pacientes menores de 40 años o mayores de 80 años.
- Riesgo anestésico inaceptable.
- Volumen prostático medido e interferencia del arco púbico que dificulte / obstaculice un correcto implante de BQT.
- Enfermedad metastásica al diagnóstico.
- Ausencia de recto tras amputación abdominoperineal por imposibilidad de colocar ecógrafo endorrectal –TRUS.
- Defectos importantes en glándula prostática post RTU que hagan prever migración de semillas o fuentes (BQT-LDR).
- Síndrome de ataxia teleangiectasia.
- Tratamiento de radioterapia previo sobre pelvis.

Contraindicaciones relativas para el tratamiento de sobreimpresión con BQT:

- Elevación de IPSS por encima de 16 puntos.
- RTU reciente (menos de 6 meses) con impacto importante en anatomía prostática.
- Lóbulo medio prostático excesivamente grande.
- Volumen prostático mayor de 70cc.
- Enfermedad inflamatoria intestinal.
- Antecedente de fístula rectal compleja.

Recalcar que a razón de las últimas guías de BQT publicadas por GEC-ESTRO en 2022, algunas de estas contraindicaciones han dejado de serlo (505).

PROTOSCOLOS DE TRATAMIENTO:

→ PROTOSCOLO DE TRATAMIENTO DE LDR-BQT COMO SOBREIMPRESIÓN:

Protoscolo de tratamiento establecido según las recomendaciones ESTRO del momento (651).

-Valoración en consulta médica (primera visita):

Anamnesis, historia clínica y exploración física del paciente, incluyendo TR.

Se explica al paciente los motivos de la realización de sobreimpresión con LDR-BQT, sus beneficios y sus posibles toxicidades. Se realiza valoración y se indica al paciente como apto. Firma de consentimientos informados.

-Estudio volumétrico ecográfico:

-Adquisición de datos anatómicos del paciente:

Sirve para conocer el tamaño y la forma que presenta la glándula, así como para visualizar el arco púbico y valorar su posible interferencia con la próstata a la hora de realizar el implante de BQT (503). Asimismo, sirve para disponer de un modelo ecográfico sobre el que se realizará la dosimetría previa al implante para determinar número y posición de las agujas vectoras, así como número y posición de las fuentes-semillas.

-Volumetría (TRUS):

Se realiza en la misma mesa de quirófano y en la misma posición en que posteriormente se realizará el implante. Precisa de limpieza rectal previa y de sondaje uretral relleno de gel con burbujas de aire, para favorecer la visión de la uretra.

Se introduce el ecógrafo por vía rectal acoplada sobre el dispositivo escalador (*stepper*) para obtener imágenes transversales de las vesículas seminales y de la próstata cada 5mm desde la base de la próstata hasta 5mm por fuera del ápex.

En todas las imágenes adquiridas figura la rejilla virtual con coordenadas x, e y x que aparecen en la pantalla del ecógrafo y que coincide en la rejilla real (*template*) acoplada al dispositivo escalador en el momento de realizar el implante.

El estudio volumétrico comienza a un centímetro dirección cefálica de la base de la próstata y termina medio centímetro caudal al ápex prostático. Se deben visualizar vesículas seminales, vejiga, próstata, uretra, pared anterior rectal y arco púbico en los cortes adquiridos del ápex (504).

-Introducción de imágenes en el planificador:

Las imágenes obtenidas en el estudio volumétrico se trasladan al sistema de planificación por uno de los siguientes métodos:

- Digitalizando manualmente cada imagen.
- Capturando la imagen del vídeo que previamente se ha grabado en la volumetría.
- Transmisión directa de dichas imágenes (en formato *Dicom*) mediante la conexión del ecógrafo con el sistema de planificación.

-Planificador:

-Selección de volúmenes:

Una vez transmitidas las imágenes al planificador se procede a enumerarlas, siendo la posición cero la imagen correspondiente a la base de la próstata, en la cual se verán vejiga, base prostática, vesículas seminales y el recto. Posteriormente se continúa realizando cortes de 0.5 centímetros hasta medio centímetro por fuera del ápex.

Sobre estas imágenes, el oncólogo radioterapeuta contorneará las siguientes estructuras:

- CTV: Cápsula prostática cada 0.5 centímetros.
- PTV: CTV + 2-3 mm de margen. A valorar más amplitud en ápex y base. El margen posterior puede ser incluso de 1 mm.
- OAR:
 - Vejiga: Contorneo opcional.

- Uretra: Se contorneará una superficie en cada corte que corresponde a la pared externa del catéter urinario. El volumen se extenderá desde el primer hasta el último corte donde se haya diseñado la próstata.
- Pared rectal: Se contorneará una superficie en cada corte que corresponde a la mucosa anterior del recto. El volumen se extenderá desde el primer hasta el último corte donde se haya diseñado la próstata.
- Arco púbico: su contorneo es opcional una vez valorada la interferencia del arco púbico para el implante de BQT.

-Prescripción:

Una vez prescrita la dosis prevista al volumen en blanco = PTV en función de si se trata de un tratamiento exclusivo o combinado, se indican los criterios de aceptabilidad:

- PTV1: $V_{100} \geq 90-95\%$, $D_{90} \geq 144\text{Gy}$, $D_{100} \geq 120\text{ Gy}$ (monoterapia con LDR-BQT).
- Implante: Índice de conformidad = 2-3. Índice de homogeneidad de dosis ≥ 0.6 .
- Recto: $D_{1\text{cc}} \leq 160\text{Gy}$, $D_{2\text{cc}} \leq 144\text{Gy}$, $D_{\text{max}} \leq 200\text{Gy}$.
- Uretra: $D_{10} \leq 150\%$ de la prescripción. $D_{30} \leq 130\%$ de la prescripción. $D_{1\%} \leq 230\text{Gy}$.

-Dosimetría pre implante:

Una vez contorneados los volúmenes de interés en las imágenes, se proyectan los vectores con las fuentes-semillas pertinentes de forma que se consiga un cubrimiento del PTV por la dosis prescrita, preservando los órganos críticos con las restricciones de dosis pertinentes previamente citadas.

-Distribución de las fuentes:

Lo más común es que el servicio de Física Médica coloque las semillas automáticamente según un modelo pre-programado, que frecuentemente suele llamarse "distribución periférica modificada", con la cual la dosis en el centro de la próstata (dosis periuretral) es menor que en las zonas periféricas. Posteriormente, de forma manual, se puede optimizar la distribución teniendo en cuenta la anatomía propia del paciente y las restricciones de dosis a la uretra y pared rectal.

-Cálculo dosimétrico y aceptación de la distribución:

Se prescribe una dosis de 108Gy en combinación con RTE (siguiendo las recomendaciones y el formulario del protocolo de *American Association of Physicists in Medicine Task Group* (AAPM) dado que utilizan fuentes de I125 (506). En el caso de

utilizar Pd103, prescribiremos de 115 a 120Gy, según las recomendaciones de la *American Brachytherapy Society (ABS)* (507). En nuestro centro se utilizan exclusivamente fuentes de I125.

Se obtienen los histogramas de dosis, volumen para el PTV, uretra y recto, aceptándose la distribución y obteniéndose en papel el plan de implantación de fuentes-semillas que servirá de guía durante el implante.

Una vez aceptado el plan se solicita a la casa comercial el material radiactivo.

-Realización del implante – rutina del tratamiento.

Los pacientes subsidiarios de sobreimpresión con LDR-BQT ingresan la víspera en la planta de hospitalización de Onkologikoa. Al ingreso, se recogen los datos del paciente, se les acomoda y se comienza con la preparación rectal. Para ello, se les aplica enema de limpieza a última hora de la tarde y a primera hora de la mañana antes de trasladarse al radioquirófano. Se realiza dieta líquida.

Si precisa pauta de sustitución por tomar medicación anticoagulante o antiagregante, el paciente seguirá las instrucciones del Sº de Hematología. Si se precisa, se les administra heparina de bajo peso molecular subcutánea durante el tiempo que se encuentran hospitalizados.

La medicación de hospitalización combina analgésicos de primer escalón con antibiótico. La pauta analgésica es una combinación de medicamentos como butilescopolamina y paracetamol con codeína. La pauta antibiótica consta de cefazolina, que también se administra en el quirófano a la hora de realizar la intervención.

El tratamiento se realiza dentro del radioquirofano, en las mismas condiciones que se realizó el estudio volumétrico ecográfico, al que se intentará imitar al máximo con el objetivo de lograr una total reproducibilidad. Se procede a anestesiarse al paciente; se puede realizar anestesia general o intradural – raquídea. Se coloca al paciente en posición de litotomía, forzada si la próstata es de gran tamaño o existe interferencia del arco púbico. Se realiza sondaje vesical y se procede a la colocación del ecógrafo-TRUS endorectal, buscando una localización espacial de la próstata lo más similar posible al del día de la volumetría. En Onkologikoa se realiza visión fluoroscópica, que pueda servir de ayuda en algunas ocasiones cuando las imágenes ecográficas son confusas.

-Fuentes – Semillas:

-Semillas unidas. Rapid-Strand:

- Las semillas están unidas por un material reabsorbible (vicril) y separadas medio centímetro entre sí. Es necesario preparar las agujas previamente, y que permanezcan con la punta sellada por un material que se pueda fundir a temperatura corporal. Para cada posición en la rejilla tendremos una aguja portadora sobre la que se colocarán la secuencia de semillas obtenida del plan de dosimetría pre implante.

- En nuestro centro se utilizan preferentemente fuentes de I-125 en Rapid-Strand (0,32 mCi) con agujas precargadas.

-Cistoscopia:

Una vez finalizado el implante se realizará una cistoscopia para verificar que no se haya depositado ninguna semilla en la vejiga y, sobre todo, en la uretra. Si la hubiera se procede a la extracción de la fuente. La cistoscopia la realiza el Sº de Urología.

-Post tratamiento:

Una vez realizado el tratamiento, el paciente despierta de la anestesia y se traslada su habitación en la planta de hospitalización, portando una sonda vesical unida a una bolsa colectora. A las 3 horas de la realización de la intervención se realiza la retirada de la sonda y el paciente es dado de alta tras realizar micción espontánea satisfactoria. Si persiste hematuria, se realizan lavados vesicales previa retirada de la sonda vesical.

-Dosimetría post implante:

La realización de un estudio post implante de evaluación dosimétrica tras la BQT es esencial para la valoración del tratamiento realizado cuando se realiza un tratamiento pre-plan, puesto que es la única manera de comprobar de manera fiable la dosis administrada tanto a la próstata como a los OAR (508). Esta dosimetría está indicada tanto por la ABS como por la AAPM (509) (510). Los estudios retrospectivos que analizan la dosis-respuesta de los tratamientos con LDR-BQT se basan en dosimetrías post implante obtenidas por TC (511); la dosis administrada al 90% de la próstata (D90) se relaciona con el control de PSA cuando supera los 140Gy. Existen sistemas de dosimetría intraoperatoria que permiten la adquisición tridimensional, pero que no presentan un rendimiento óptimo en los tratamientos pre-plan.

➔ PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DE HDR-BQT COMO SOBREIMPRESIÓN:

Protocolo de tratamiento establecido según recomendaciones ESTRO de 2005 y 2013 (652) (653).

La HDR-BQT presenta ciertas teóricas ventajas frente a la LDR-BQT, incluyendo una completa protección radiológica y una mayor seguridad en la conformación y en la uniformidad a la hora irradiar, con posibilidad de realizar una dosimetría directa a nivel uretral y rectal para valoración de los órganos a riesgo (513).

-Valoración en consulta médica (primera visita):

Anamnesis, historia clínica y exploración física del paciente, incluyendo TR.

Se explica al paciente los motivos de la realización de sobreimpresión con HDR-BQT, sus beneficios y sus posibles toxicidades. Se realiza valoración y se indica al paciente como apto. Firma de consentimientos informados.

-Estudio volumétrico ecográfico:

Valoración en consulta médica y la realización de ecografía – volumetría previa al tratamiento para valoración de volumen e interferencias del arco púbica siguiendo el mismo protocolo que en la LDR-BQT.

-Rutina del tratamiento.

Los pacientes subsidiarios de sobreimpresión con HDR-BQT ingresan la víspera en la planta de hospitalización de Onkologikoa. Al ingreso, se recogen los datos del paciente, se les acomoda y se comienza con la preparación rectal. Para ello, se les aplica enema de limpieza a última hora de la tarde y a primera hora de la mañana. Se realiza dieta líquida.

Si precisa pauta de sustitución por tomar medicación anticoagulante o antiagregante, el paciente seguirá las instrucciones del Sº de Hematología. Si se precisa, se les administra heparina de bajo peso molecular subcutánea durante el tiempo que se encuentran hospitalizados.

La medicación de hospitalización combina analgésicos de primer escalón con antibiótico. La pauta analgésica es una combinación de medicamentos como butilescopolamina y paracetamol con codeína. La pauta antibiótica consta de cefazolina, que también se administra en el quirófano a la hora de realizar la intervención.

-Implante: El día de la intervención se realiza:

- *Posicionamiento del paciente:* Una vez anestesiado, se coloca al paciente en posición de litotomía, forzada si se conoce que el volumen a tratar será grande o ante una posible interferencia del arco púbico. Se procede al sondaje uretral y se coloca el ecógrafo de manera endorectal. Se busca la mejor localización espacial prostática.
- *Planificación mediante TC:* Una vez realizado el implante con la guía ecográfica y mediante la inserción de agujas vectoras con fiador, se procede a coser el *template* al periné del paciente para fijarlo. Se coloca al paciente en decúbito supino en la mesa de transferencia con cuidado para minimizar el movimiento y se le traslada hasta la sala del TC. El balón de la sonda vesical

se rellena con contraste y se pinza la sonda vesical para tener la vejiga preparada para la adquisición de las imágenes. A la hora de realizar el TC se puede realizar un primer barrido con los fiadores de las agujas vectoras para comprobar el correcto posicionamiento de las mismas. Posteriormente se procede a realizar el TC de planificación: se adquieren cortes desde la escotadura pélvica hasta el template cada 3mm, y de manera opcional, realizar fusión con RMN para una mejor delimitación posterior de las estructuras. Se procede a contornear uretra, recto, vejiga de manera opcional y el CTV, que será la próstata. Se añade margen para PTV. Se prescribe la dosis, con los parámetros dosimétricos previamente comentados y limitaciones a recto de $D_{max} \leq 100\%$ de la prescripción y a uretra de $D_{max} \leq 115\%$ de la prescripción. El objetivo es administrar la dosis prescrita al menos al 90% del PTV.

Es importante conocer que el tratamiento de HDR-BQT puede tener diferentes fracciones dentro de un mismo implante, por lo que el paciente permanecerá en decúbito supino sin mover las piernas hasta la siguiente fracción.

- *Administración del tratamiento:* Una vez aprobado el plan de tratamiento, se procede a la unión de las agujas vectoras al robot que contiene la sonda de Ir192, conocido como *afterloader*. Además, se pueden colocar por vía rectal y a través de la sonda urinaria las sondas de medición. El personal sale del quirófano y se procede a administrar el tratamiento. Es optativa la realización de un tacto rectal para comprobar la integridad de la mucosa rectal. El tratamiento se realiza o bien mediante 2 fracciones para alcanzar 18-20 Gy o una única fracción de 15Gy.
- *Finalización del tratamiento:* Finalizada la administración de la dosis, se retira la rejilla y las agujas, se realiza hemostasia local y el paciente pasa a su habitación a recuperarse de la raquianestesia.

➔ PROTOCOLO DE TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA EXTERNA:

Los pacientes que son tratados con sobreimpresión mediante BQT son irradiados previa o posteriormente con una dosis estándar de 46Gy sobre próstata y raíz de vesículas seminales con fotones de 18 MV. Para ello todos los pacientes de la cohorte que tienen como procedencia Onkológikoa fueron tratados en su mayoría en un Acelerador Lineal (ALI) modelo VARIAN 2100CD, de la casa comercial VARIAN. Aquellos pacientes que están incluidos en el estudio y fueron remitidos a nuestro centro exclusivamente para un tratamiento de sobreimpresión u otro, fueron tratados en sus centros de referencia con otro tipo de ALI, pero con misma dosis y fraccionamiento. El citado ALI fue instalado en el año 2002 en las antiguas instalaciones del Instituto Oncológico en el barrio de Egia

en San Sebastian, y posteriormente fue traslado a las instalaciones actuales en la calle Doctor Beguiristain. El ALI fue desinstalado el 28 de febrero de 2021 tras 19 años de vida útil.

Previa a la simulación se indica a los pacientes la preparación intestinal y vesical, que se basa fundamentalmente en mantener la vejiga llena y la ampolla rectal vacía.

Los pacientes realizan simulación en decúbito supino, con cabeza bajo gantry, sin utilizar colchón, pero con tablero de pelvis y almohada, priorizando que el paciente se encuentre en la situación más cómoda posible. Se realiza ajuste de reposa-rodillas y apoya-pies según las dimensiones del paciente. Se colocan los brazos sobre el pecho. Se realiza radiografía de control para verificación de posición y evitar que los pacientes estén rotados. En concordancia con los láseres de la sala de simulación se realizan tatuajes de origen de coordenadas.

Se adquieren cortes cada 3 mm en el TC y las imágenes se vuelcan al sistema de planificación ECLIPSE. Desde el año 2009 y tras la instalación de una RMN propia en el centro, se realiza también esta imagen para poder fusionarla al TC de planificación y que sirva de herramienta de apoyo para contornear ciertas estructuras. Al finalizar el proceso se adquieren fotografías de los pacientes.

El tratamiento de RTE se realiza mediante 4 campos (anterior, posterior, lateral derecho y lateral izquierdo) isocéntricos, conformados con multiláminas y cuñas, para administrar una dosis final de 46 Gy, al fraccionamiento de 5 fracciones/semana de 2 Gy cada una sobre próstata y raíz vesículas seminales con márgenes. La comprobación del posicionamiento del paciente en el ALI se realizó mediante placas ortogonales portales (anterior y lateral). Ningún paciente tratado con RTE en Onkologikoa que está incluido en la cohorte final recibió tratamiento con IMRT. El tratamiento de RTE se realizaba 2-4 semanas antes de la BQT hasta junio de 2009 y posteriormente dos meses después.

Ninguno de los pacientes que participa en el estudio presenta afectación nodal al diagnóstico, a pesar de que existen pacientes en la serie del centro con dicho hallazgo diagnóstico tratados con BQT de sobreimpresión con intención radical. En dichos pacientes se realizó un tratamiento de IMRT sobre cadenas ganglionares; además, existe un pool de pacientes jóvenes con alto riesgo de afectación ganglionar sobre quienes se realizó tratamiento con RT pélvica.

A día de hoy, el tratamiento continúa realizándose con RTC3D mediante cuatro campos con cobertura de las mismas estructuras. El esquema de tratamiento se ha hipofraccionado sustituyendo la dosis total de 46Gy por 37.5Gy al fraccionamiento de 5 fracciones/semana de 2.5 Gy por día.

→ Estimación de Dosis Biológica Equivalente (DBE):

La DBE se define como “la dosis total suministrada en un número infinito de fracciones de dosis infinitesimalmente pequeñas que tiene el mismo efecto biológico que el esquema de la dosis fraccionada en cuestión”.

Se ha realizado una estimación de DBE para cada uno de los esquemas terapéuticos de BQT. Según el modelo lineal-cuadrático, la fracción superviviente es igual a $S = e - (\alpha D + \beta D^2)$, donde αD es el término lineal, proporcional a la dosis, y βD^2 el término cuadrático, proporcional al cuadrado de la dosis; por esto el modelo recibe su nombre característico de lineal-cuadrático. El cociente α/β (también llamado cociente de efectividad) es igual al valor de la dosis a la que los daños reparable e irreparable se hacen iguales.

$$DBE = D (1 + (d / \alpha/\beta))$$

“D” es la dosis total y “d” es la dosis por fracción

La BED calculada para RTE (46 Gy) + LDR-BQT I-125 (108 Gy) fue:

- 204Gy (92+112) para un α/β de 2.
- 221Gy (107+114) para un α/β de 1.5.

BED calculada para RTE (46 Gy) + HDR-BQT (15 Gy):

- 219Gy para un α/β de 2.
- 272Gy para un α/β de 1.5.

A día de hoy y desde hace más de 20 años, se estima y se considera aceptado que el α/β de la próstata es de 1.5-2 (490) (491): ciertos estudios con gran número de casos han sugerido que incluso este cociente puede ser algo menor (492). Por ello, se sugiere que los pacientes con CaP se benefician de los regímenes de hipofraccionamiento, incrementando la dosis biológica equivalente (BED) y mejorando los resultados (493) (494). Desde entonces se han llevado a cabo numerosos estudios demostrando el impacto de este hipofraccionamiento en la práctica clínica, previamente citados (345) (355) (358). A pesar de ello, podría tener limitaciones en el rango de dosis altas ablativas empleadas, por ejemplo, en tratamientos de modalidad SBRT e incluso HDR-BQT, donde parece ser más útil el modelo de la Curva de Supervivencia Universal (USC).

→ PROTOCOLO DE TRATAMIENTO HORMONAL:

Los pacientes que realizaron TH comenzaron la terapia de privación androgénica entre 4 meses y 1 mes antes de comenzar el tratamiento de RT, en cualquiera de sus brazos de protocolo. Para ello, se les prescribió tratamiento mediante antiandrógeno oral durante un mes, en concreto Bicalutamida, en cualquiera de sus variantes comerciales

(Casodex®, Saveprost®...). Cuando se completaban dos semanas del tratamiento con antiandrógeno y para evitar en medida de lo posible el efecto *flare*, se procede a la inyección, subcutánea o intramuscular del análogo de la testosterona trimestral o semestral (Decapeptyl®, Eligard®...) en el centro de salud del paciente o en Onkologikoa. El tratamiento con análogo de la testosterona se repite cíclicamente durante el tiempo estimado de TH.

SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES:

Todos los pacientes del estudio fueron valorados al mes de finalizar el tratamiento (4 semanas) y posteriormente trimestralmente durante el primer año. Tras el año, el seguimiento fue semestral hasta los 3 años de la realización del tratamiento, y posteriormente anual hasta completar 10 años. Algunos pacientes sin evidencia de enfermedad fueron dados de alta a los 10 años del tratamiento.

Los pacientes que realizaron sobreimpresión con LDR-BQT acudieron a las 3 semanas del tratamiento para realizar TC y RMN para fusión de imágenes y realización de dosimetría post implante mediante el programa VariSeed.

En cada visita médica, los pacientes realizan determinación de PSA para control bioquímico y determinación de testosterona para comprobar rango óptimo de castración en el caso de los pacientes que están realizando tratamiento hormonal.

En el caso de que algún paciente cumpla Criterios Phoenix (NADIR PSA + 2 ng/mL) que indican recaída bioquímica, se le solicita un estudio de extensión de enfermedad mediante:

- TC tórax-abdomen-pelvis.
- GGO con tecnecio.
- RMN pélvica.

En ciertas ocasiones, cuando existen dudas diagnósticas o se plantea la realización de terapias metástasis-dirigidas con SBRT o manejo quirúrgico, se solicita PET-TC con 18F-Colina.

En aquellos pacientes con estudio de extensión negativo y subsidiarios a un segundo manejo local sobre la próstata, se les plantea la realización de biopsias prostáticas para confirmación histológica de recaída local.

DESCRIPCIÓN - MEDICIÓN DE TOXICIDAD:

La toxicidad del estudio se ha medido mediante la escala internacionalmente aceptada CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) versión 4.0 (654). Para ello,

se han revisado los evolutivos de cada paciente de manera individual y detenida, con especial hincapié en las toxicidades que precisaron de una intervención quirúrgica o ingreso hospitalario para su resolución.

En la escala CTCAE versión 4.0 los eventos adversos son descritos como signos (incluidos hallazgos en exámenes de laboratorio), síntomas o enfermedades asociadas a la acción médica realizada que pueden estar en relación al procedimiento, y cuyos resultados pueden ser utilizados para análisis científicos o redacción de documentación médica.

Los grados descritos presentan las siguientes definiciones:

- Grado 1 (G1): Asintomático o mínimamente sintomático. Observación. Intervención no indicada sobre el paciente.
- Grado 2 (G2): Moderadamente sintomático. Intervención mínima, local y no-invasiva indicada.
- Grado 3 (G3): Síntomas severos o medicamento significativos, pero que no comprometen la vida del paciente a corto plazo. Hospitalización del paciente o prolongación de la hospitalización en relación al evento adverso. Limitación para las actividades de vida diaria (AVD).
- Grado 4 (G4): Consecuencias que comprometen la vida del paciente, intervención urgente indicada.
- Grado 5 (G5): Muerte en relación directa al evento adverso.

Para la toxicidad GU se ha medido en base a la escala y de manera individual para cada paciente la frecuencia urinaria, la incontinencia (sobre todo colocación de diferentes tipos de mallas, inyección de colágeno y uso de pads), RAO aguda o crónica (teniendo en cuenta si se ha precisado de cateterización momentánea o crónica y colocación de talla supra púbica vesical), obstrucción urinaria con complicaciones renales e hidronefrosis secundaria, dolor miccional (que precisa valoración por unidad del dolor) y urgencia miccional (Tabla 5).

Para la toxicidad GU se ha medido en base a la escala y de manera individual para cada paciente la proctitis (tenesmo defecatorio y molestias), hemorragia rectal (necesidad de coagulación de diferentes tipos), ulceración – necrosis rectal, obstrucción rectal y fistulación y perforación (Tabla 6).

| Renal and urinary disorders | | | | | |
|--|---|---|--|---|-------|
| Adverse Event | Grade | | | | |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Definition: A disorder characterized by bleeding from the kidney. | | | | | |
| 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. | | | | | |
| 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. | | | | | |
| Renal and urinary disorders - Other, specify | Asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated | Moderate, local or noninvasive intervention indicated; limiting instrumental ADL | Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of existing hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL | Life-threatening consequences; urgent intervention indicated | Death |

Tabla 5. Institute NC. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v4. 0. Urinary disorders.

| Gastrointestinal disorders | | | | | |
|---|---|---|--|--|-------|
| Adverse Event | Grade | | | | |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Definition: A disorder characterized by inflammation of the pancreas. | | | | | |
| Periodontal disease | Gingival recession or gingivitis; limited bleeding on probing; mild local bone loss | Moderate gingival recession or gingivitis; multiple sites of bleeding on probing; moderate bone loss | Spontaneous bleeding; severe bone loss with or without tooth loss; osteonecrosis of maxilla or mandible | - | - |
| Definition: A disorder in the gingival tissue around the teeth. | | | | | |
| Peritoneal 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 peritoneum. | | | | | |
| Proctitis | Rectal discomfort, intervention not indicated | Symptoms (e.g., rectal discomfort, passing blood or mucus); medical intervention indicated; limiting instrumental ADL | Severe symptoms; fecal urgency or stool incontinence; limiting self care ADL | Life-threatening consequences; urgent intervention indicated | Death |
| Definition: A disorder characterized by inflammation of the rectum. | | | | | |
| 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. | | | | | |
| 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 |
| Definition: A disorder characterized by a circumscribed, inflammatory and necrotic erosive lesion on the mucosal surface of the rectum. | | | | | |

Tabla 6. Institute NC. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v4. 0. Gastrointestinal disorders.

DESCRIPCIÓN DE LOS RESULTADOS CLÍNICOS:

Se realizará en base a las siguientes definiciones:

- SLRBQ:
 - Definida por Criterios de Phoenix (NADIR PSA + 2 ng/mL) (251). En 1996, la Sociedad Americana de Oncología Radioterápica (ASTRO) creó una definición de fracaso bioquímico tras radioterapia, que consistía en 3 elevaciones consecutivas tras el nadir. A medida que se ganó en experiencia y con la maduración de los datos con mayores periodos de seguimiento, surgieron deficiencias y controversias, por lo que se propusieron otras definiciones alternativas con resultados más consistentes. Un segundo consenso tuvo lugar en 2005, estableciéndose NADIR PSA + 2 ng/mL como definición estándar.

- SG:
 - Se define como el porcentaje de pacientes que siguen vivos transcurrido un período de tiempo definido desde que el paciente realizó el tratamiento. La SG se reporta como una tasa de supervivencia a cinco años y diez años, es decir, porcentaje de pacientes vivos cinco años y diez años después del inicio tratamiento.

- SCE:
 - Se define como el porcentaje de pacientes que siguen vivos y no han fallecido por CaP transcurrido un período de tiempo definido desde que el paciente realizó el tratamiento. La SCE se reporta como una tasa de supervivencia a cinco años y diez años, es decir, porcentaje de pacientes vivos cinco años y diez años después del inicio tratamiento.

- SLM:
 - Se define como el porcentaje de pacientes que no han realizado metástasis objetivada por estudios complementarios a razón del CaP transcurrido un período de tiempo definido desde que realizó el tratamiento. La SCE se reporta como una tasa de supervivencia a cinco años y diez años, es decir, porcentaje de pacientes sin metástasis a los cinco años y diez años después del inicio tratamiento.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Dado que se trata de un estudio de observación con dos técnicas enfrentadas, la equiparación de las cohortes a estudio (LDR-BQT y HDR-BQT) se realiza mediante pareamiento por puntaje de propensión.

En el análisis estadístico de los estudios observacionales, el pareamiento por puntaje de propensión o *propensity score matching*, es una técnica estadística de coincidencia que

intenta estimar el efecto de un tratamiento, y aplica el modelo causal de Rubin para los estudios observacionales. Dado que, para los estudios de observación la asignación de tratamientos a los sujetos de investigación es, por definición, no aleatorio, este método trata de imitar al azar mediante la creación de una muestra de unidades que recibió el tratamiento que sea comparable en todas las covariables observadas.

Esta técnica estadística permite dar solución al problema de sesgo de selección, en este caso en particular al sesgo de inclusión, que se define como la probabilidad de que un sujeto se incluya en un estudio está ligada a alguno de los factores a estudiar. La posibilidad de sesgo surge porque la aparente diferencia en los resultados de estos dos grupos de unidades puede depender de las características que afectaron en la decisión de administrar un cierto tratamiento a un paciente en lugar de por el efecto del tratamiento en sí.

El pareamiento por puntaje de propensión se realizó con el programa **STATA versión 12**.

Para el análisis estadístico se utilizó el software informático **IBM SPSS software versión 24**. La descripción de las variables cualitativas se realizó con número de observaciones (porcentajes) y las variables cuantitativas con media \pm desviación típica para las que se comprobó si cumplían el supuesto de normalidad con la prueba de normalidad de Kolmogor-Smirnov y se calcularon otros estadísticos descriptivos como mínimo, máximo, mediana y rango intercuartílico. La comparación de muestras independientes se realizó mediante t-Student.

Tras la ejecución del pareamiento por puntaje de propensión, para analizar la existencia de diferencias entre los dos grupos de estudio se utilizó la prueba Chi-cuadrado con las variables cualitativas del estudio. El día de la intervención (el día del implante de BQT) fue establecido como el día 0 de seguimiento. Para la comparación de medias se utilizó la prueba t-Student para las variables cuantitativas que cumplían el supuesto de normalidad y la prueba U de Mann-Whitney en caso contrario, la prueba U de Mann-Whitney se utilizó además para comparar las medianas de los dos grupos de estudio en el caso de la edad. Se analizaron las posibles diferencias en la supervivencias (objetivos actuariales de SLRBQ, SG, SCE y SLM) a 5 y 10 años según los grupos de estudio con el método de Kaplan-Meyer (K-M) (655). De la misma manera se utilizó el método de Kaplan-Meyer y la prueba Chi-cuadrado de homogeneidad para evaluar las diferencias de incidencia acumulada en cuanto a toxicidad GI y GU a 6 meses, 24 meses, 60 meses, 90 meses y 120 meses y evaluar la prevalencia a 60 meses y 90 meses.

Se consideraron significativos los resultados con un grado de significación (p) menor de 0,05. Dado de la cohorte LDR-BQT no cumple el supuesto de normalidad, las comparaciones de volúmenes de la próstata antes de la BQT se comparan mediante la prueba U de Mann-Whitney.

→ PAREAMIENTO POR PUNTAJE DE PROPENSIÓN:

Con estos datos, las dos cohortes de pacientes se enfrentarán mediante un pareamiento por puntaje de propensión (*propensity score matching*) en función de las covariables previamente descritas: Gleason Score previo al tratamiento, al PSA diagnóstico más alto previo al tratamiento, estadio clínico T y TH realizado.

Para la ejecución del pareamiento por puntaje de propensión, las instrucciones STATA introducidas son las siguientes (Ilustraciones 26, 27, 28):

```
"psmtach2 TREAT GLEASON PSA T BAC neighbor (1) noreplacemente caliper (0.0.5) logit"
```

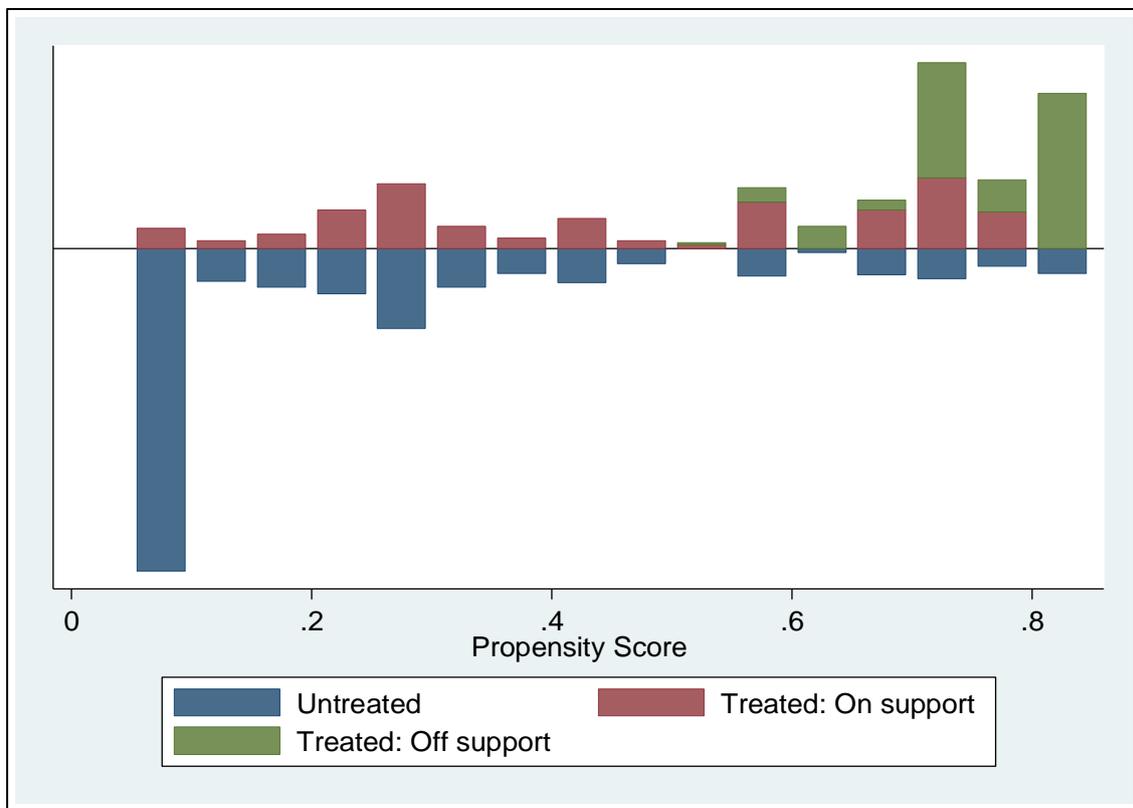


Ilustración 26. Pareaje por puntaje de propensión.

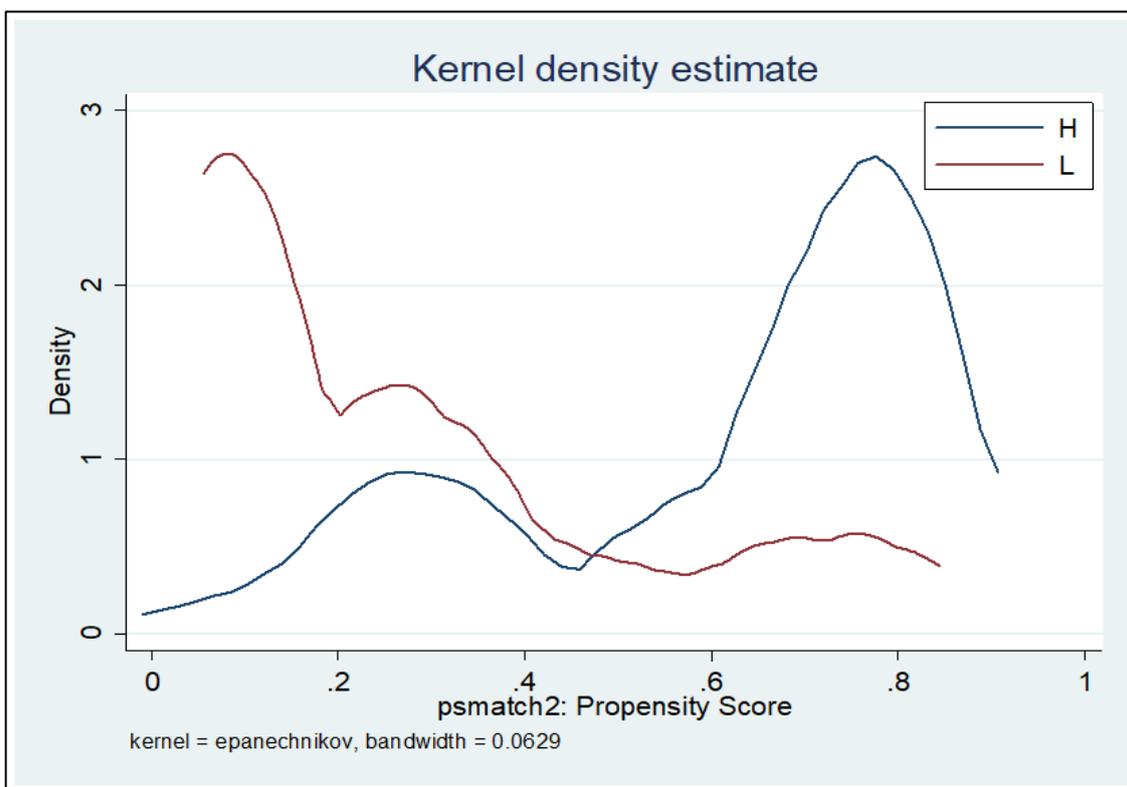


Ilustración 27. Kernel density estimate before match.

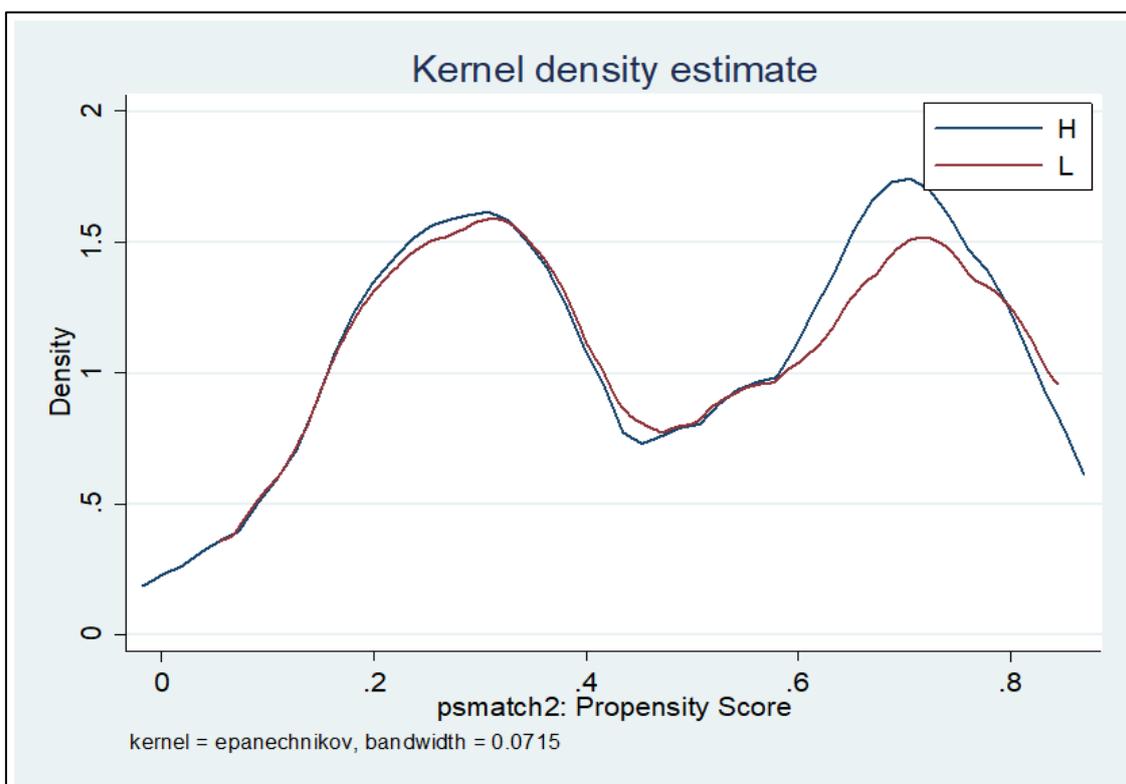


Ilustración 28. Kernel density estimate after match.

4. RESULTADOS

POBLACIÓN A ESTUDIO:

En total, desde el año 2001 hasta finales del año 2016, 675 pacientes con diagnóstico de CaP de riesgo intermedio y alto fueron tratados con sobreimpresión LDR-BQT y 461 pacientes con sobreimpresión HDR-BQT. En todos ellos se descartó enfermedad nodal y a distancia mediante estudio de imagen. Todos ellos cumplieron los criterios de inclusión necesarios para el tratamiento de sobreimpresión con BQT.

Fueron seleccionados para el análisis aquellos pacientes que cumplían las siguientes características:

- Más de 3 años de seguimiento clínico en consultas externas del Sº de Oncología Radioterápica tras finalizar el tratamiento.
- Al menos 3 determinaciones de PSA posteriores al tratamiento registradas en la base de datos de Onkologikoa.
- Seguimiento clínico en Onkologikoa o en hospitales de la CAV – Osakidetza rastreables mediante los programas Osabide Global o Hygheos.

PACIENTES SELECCIONADOS:

De los 1136 pacientes totales tratados, 555 del brazo LDR-BQT y 378 del brazo HDR-BQT cumplieron los requisitos de seguimiento y fueron incluidos para el estudio final.

Los pacientes seleccionados del grupo de pacientes tratados con sobreimpresión con HDR-BQT presentaban las siguientes características:

- **Gleason Score**: El 30.7% (116) de los pacientes eran portadores de enfermedad Gleason 6 o inferior, el 48.4% (183) Gleason 7 (tanto 3+4 como 4+3) y el 20.8%, Gleason 8 o superior.
- **PSA pre-tratamiento**: El 44.2% (167) de los pacientes presentaron previo al tratamiento una determinación de PSA menor a 10ng/mL, el 30.4% (115) entre 10 y 20 ng/mL y el 25.4% (96) PSA superior a 20 ng/mL.
- **Estadio clínico T**: El 21.4% (81) de los pacientes presentaba enfermedad inferior a T2c al diagnóstico, en cambio el 78.6% (297) enfermedad igual o superior a T2c.
- **Tratamiento hormonal**: De los pacientes tratados con sobreimpresión HDR-BQT, el 7.7% (29) no realizó ningún tipo de TH. El 4% (15) realizó TH entre 3 y 6 meses, el 30.7% (116) entre uno y dos años y el 57.7% (218) realizó TH durante 3 años.

Los pacientes seleccionados del grupo tratado con LDR-BQT presentaban las siguientes características:

- **Gleason Score**: El 41.4% (230) de los pacientes presentaba enfermedad Gleason 6 o inferior antes del tratamiento, el 45.6% (253) Gleason 7 (que podía ser 3+4 o 4+3) y el 13% (72) Gleason 8 o superior.
- **PSA pre-tratamiento**: El 52.1% (289) de los pacientes presentó determinación de PSA pre-tratamiento menor de 10 ng/mL, el 37.7% (209) PSA entre 10 y 20ng/mL y el 10.3% (57) PSA mayor de 20 ng/mL.
- **Estadio clínico T**: El 71.9% (399) de los pacientes presentaba enfermedad clínica T por RMN menor a T2c al diagnóstico; en cambio, el 28.1% (156) enfermedad igual a T2c o superior.
- **Tratamiento hormonal**: El 51.7% (287) de los pacientes no realizó TH coadyuvante. El 6.1% (34) de los pacientes realizó TH entre 3 y 6 meses, el 20.2% (112) realizó tratamiento entre uno y dos años, y el 22% (122) realizó privación hormonal durante 3 años.

RESULTADOS TRAS PROPENSITY SCORE:

Tras la ejecución con ambas cohortes de un pareamiento por puntaje de propensión, se obtuvieron un total de 408 pacientes, 204 pacientes en cada cohorte, equilibrados entre sí con las covariables previamente descritas y sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos (Tabla 7).

Los pacientes obtenidos para el análisis final del grupo de pacientes tratados con sobreimpresión HDR-BQT (208 pacientes) presentaron las siguientes características:

- **Gleason Score**: El 21.1% (43) de los pacientes Gleason igual a 6 o inferior, el 52% (106) Gleason 7 (3+4 o 4+3) y el 27% (55) Gleason igual a 8 o superior.
- **PSA pre-tratamiento**: El 45.1% (92) de los pacientes PSA menor de 10 ng/mL, el 35.8% (73) PSA entre 10 y 20 ng/mL y 19.1% (39) PSA superior a 20 ng/mL.
- **Estadio clínico T**: El 39.7% (81) de los pacientes estadio menor a T2c y el 60.3% (123) de los pacientes enfermedad igual a T2c o superior.
- **Tratamiento hormonal**: El 14.2% (29) de los pacientes no realizó ninguna maniobra hormonal, el 6.9% (14) realizó TH entre 3 y 6 meses, el 45.6% (93) entre 2 y 3 años y el 33.3% (68) realizó privación hormonal durante 3 años.

Los pacientes obtenidos para el análisis final del grupo de pacientes tratados con sobreimpresión LDR-BQT (208 pacientes) presentaron las siguientes características:

- **Gleason Score:** El 26% (53) de los pacientes Gleason igual a 6 o inferior, el 46.6% (95) Gleason 7 (3+4 o 4+3) y el 27.5% (56) Gleason igual a 8 o superior.
- **PSA pre-tratamiento:** El 47.5% (97) de los pacientes PSA menor de 10 ng/mL, el 33.3% (68) PSA entre 10 y 20 ng/mL y 19.1% (39) PSA superior a 20 ng/mL.
- **Estadio clínico T:** El 41.2% (84) de los pacientes estadio T menor a T2c y el 58.8% (120) de los pacientes enfermedad igual a T2c o superior.
- **Tratamiento hormonal:** El 12.7% (26) de los pacientes no realizó ninguna maniobra hormonal, el 6.9% (14) realizó TH entre 3 y 6 meses, el 27.7% (77) entre 2 y 3 años y el 42.6% (87) privación hormonal durante 3 años.

| N(%) | COHORTE INICIAL | | | COHORTE EMPAREJADA | | |
|----------------|-----------------|------------|-------|--------------------|------------|-------|
| | HDR 378 | LDR 555 | P | HDR 204 | LDR 204 | P |
| GLEASON | | | | | | |
| ≤6 | 116(30.7%) | 230(41.4%) | 0.000 | 43(21.1%) | 53(26%) | 0.438 |
| 7 | 183(48.4%) | 253(45.6%) | | 106(52%) | 95(46.6%) | |
| ≥8 | 79(20.9%) | 72(13%) | | 55(27%) | 56(27.5%) | |
| PSA | | | | | | |
| <10 | 167(44.2%) | 289(52.1%) | 0.000 | 92(45.1%) | 97(47.5%) | 0.857 |
| 10-20 | 115(30.4%) | 209(37.7%) | | 73(35.8%) | 68(33.3%) | |
| >20 | 96(25.4%) | 57(10.3%) | | 39(19.1%) | 39(19.1%) | |
| T | | | | | | |
| <T2c | 81(21.4%) | 399(71.9%) | 0.000 | 81(39.7%) | 84(41.2%) | 0.762 |
| ≥T2c | 297(78.6%) | 156(28.1%) | | 123(60.3%) | 120(58.8%) | |
| TH | | | | | | |
| NO | 29(7.7%) | 287(51.7%) | 0.000 | 29(14.2%) | 26(12.7%) | 0.262 |
| CICLO CORTO | 15(4%) | 34(6.1%) | | 14(6.9%) | 14(6.9%) | |
| 12-24 MESES | 116(30.7%) | 112(20.2%) | | 93(45.6%) | 77(27.7%) | |
| 36 MESES | 218(57.7%) | 122(22%) | | 68(33.3%) | 87(42.6%) | |

Tabla 7. Cohorte inicial y cohorte tras emparejamiento.

CARACTERÍSTICAS DE LAS COHORTES A ESTUDIO:

Características de cada grupo tras el pareamiento por puntaje de propensión (Tablas 8 y 9):

- Cohorte HDR-BQT (n=204):

- 138 pacientes realizaron la RTE antes del implante de HDR-BQT. Estos pacientes realizaron la HDR-BQT en dos implantes sumando un total de 18-20Gy.
 - 66 pacientes realizaron la RTE tras el implante de HDR-BQT. Todos ellos fueron tratados con un implante (1 fracción) de 15Gy.
 - De los 204 pacientes estudiados, a 138 se les inyectó ácido hialurónico en la fascia de Denonvilliers, con una media de 4cc por paciente.
- Cohorte LDR-BQT (n=204):
- 102 pacientes realizaron la RTE antes del implante de LDR-BQT.
 - 102 pacientes realizaron la RTE tras el implante de LDR-BQT.
 - De los 204 pacientes estudiados, a 96 pacientes se les inyectó ácido hialurónico en la fascia de Denonvilliers, con una media de 4cc por paciente.

| | | | PSA<10 | 10-20 | >20 | TOTAL |
|-------|---------|-------|--------|-------|-----|-------|
| <T2c | GLEASON | 6 | 1 | 16 | 19 | 36 |
| | | 7 | 24 | 34 | 18 | 76 |
| | | >8 | 27 | 13 | 13 | 53 |
| | | TOTAL | 52 | 63 | 50 | 165 |
| ≥T2c | GLEASON | 6 | 30 | 21 | 9 | 60 |
| | | 7 | 79 | 33 | 13 | 125 |
| | | >8 | 28 | 24 | 6 | 58 |
| | | TOTAL | 137 | 78 | 28 | 243 |
| TOTAL | GLEASON | 6 | 31 | 37 | 28 | 96 |
| | | 7 | 103 | 67 | 31 | 201 |
| | | >8 | 55 | 37 | 19 | 111 |
| | | TOTAL | 189 | 141 | 78 | 408 |

Tabla 8. Relación entre T2c, Gleason y PSA.

| n (%) | Clasificación D'Amico (Riesgo) | | | χ^2 | P |
|-------------------|--------------------------------|--------------|--|----------|-------|
| | LDR N=204 | HDR N=204 | | | |
| Intermedio | 38 (18,6%) | 37 (18,1%) | | 0,02 | 0,898 |
| Alto | 166 (81,4%) | 167 (81,9%) | | | |

Tabla 9. Clasificación D'Amico (Riesgo).

SEGUIMIENTO DE LAS COHORTES:

Comparando las medias de muestras independientes mediante t de Student, la edad media de los pacientes tras el pareamiento ha sido de 69,01 y 70,07 años para las cohortes de HDR-BQT y LDR-BQT, respectivamente (Tabla 11).

La mediana de seguimiento, establecida por la última determinación de PSA de cada paciente en revisión médica, fue de 8.1 años para ambas cohortes; 102.36 meses en el grupo de HDR-BQT y 102.5 meses en el grupo de LDR-BQT. El rango de seguimiento fue de 3 años como mínimo, hasta los 17 años del paciente con mayor seguimiento.

VOLUMEN PROSTÁTICO TRATADO:

No hubo diferencias entre ambas cohortes en cuanto a volumen prostático tratado. El tamaño medio de las próstatas tratadas fue de 35.26 cc para la LDR-BQT y de 34.41cc para la HDR-BQT (Tabla 10 e Ilustración 29).

| VOLUMEN CC | LDR-BQT N=200 | HDR-BQT N=204 | U de Mann-Whitney |
|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| $\bar{x} \pm D.T$ | 35.26 \pm 12.34 | 34.41 \pm 10.99 | 0.672 |

Tabla 10. Volumen prostático.

| n (%) | Edad | | | P |
|----------------|--------------|--------------|--------|-------|
| | LDR N=204 | HDR N=204 | t | |
| Media | 70,07 | 69,01 | t=1,75 | 0,081 |
| DT | 5,81 | 6,41 | | |
| Mediana | 71 | 70 | z=-1,6 | 0,110 |
| RI | 7 | 9 | | |
| Mínima | 50 | 50 | | |
| Máxima | 80 | 83 | | |

Tabla 11. Edad al tratamiento.

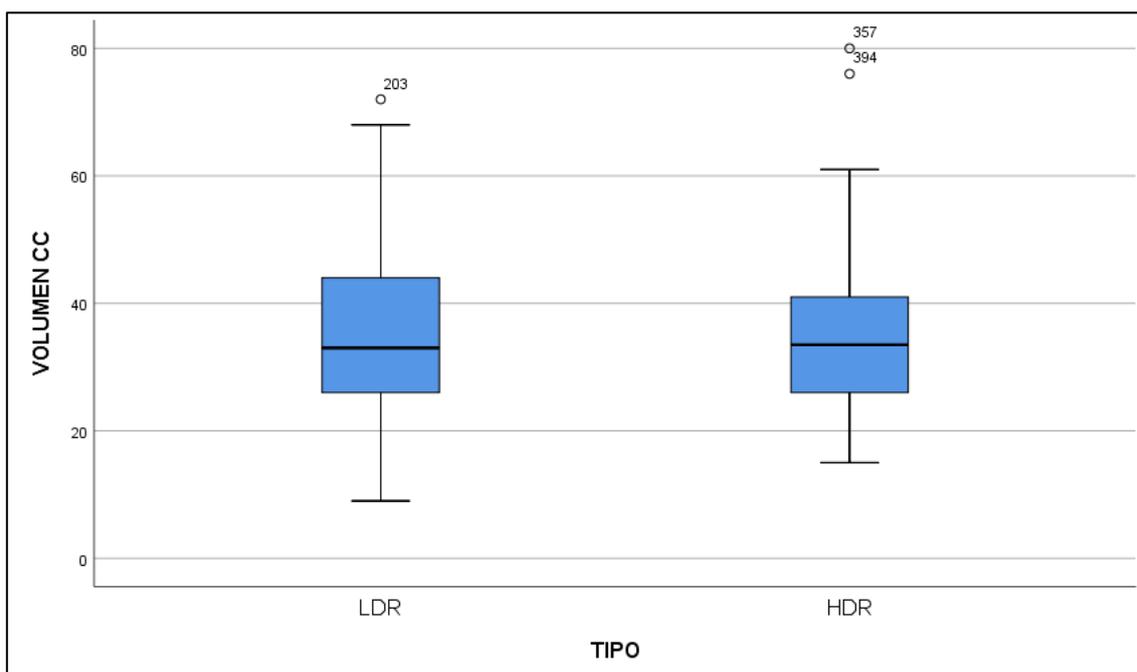


Ilustración 29. Volumen próstático.

ANÁLISIS DE TOXICIDAD GU y GI

➔ TOXICIDAD GU / GI ACUMULADA:

Se ha evaluado la incidencia acumulada de toxicidad G2 y la toxicidad G3 o superior en base a la escala citada (CTCAE 4.0).

En global, no se mostraron diferencias significativas en cuanto a toxicidad acumulada G2 GU (Tabla 20).

No se mostraron diferencias significativas en cuanto a toxicidad G2 aguda a nivel GU, siendo de 6.4% (13 pacientes) para la LDR-BQT y de 4.4% (9 pacientes) para HDR-BQT. A los 24 meses y a los 5 años la toxicidad G2 GU fue de 15.2% (31 pacientes) y 24% (49 pacientes) para la LDR-BQT y de 12.7% (26 pacientes) y 20.1% (41 pacientes) para los pacientes de HDR-BQT, respectivamente. A los 90 meses del tratamiento fue de 27.9% (57 pacientes) y 22.1% (45 pacientes) para los brazos de LDR-BQT y HDR-BQT, respectivamente. A los 10 años la incidencia acumulada de toxicidad G2 GU fue de 29.9% (61 pacientes) para los pacientes de LDR-BQT y de 24% (49 pacientes) para la HDR-BQT (Tabla 12).

Tampoco se observaron diferencias significativas a nivel de toxicidad acumulada GI G2. No se mostraron diferencias significativas en cuanto a toxicidad G2 aguda a nivel GI, siendo de 2.9% (6 pacientes) para la LDR-BQT y de 2% (2 pacientes) para HDR-BQT. A los 24 meses y a los 5 años la toxicidad G2 GI fue de 7.4% (15 pacientes) y 9.3% (19

pacientes) para la LDR-BQT y de 5.4% (11 pacientes) y 7.4% (15 pacientes) para los pacientes de HDR-BQT, respectivamente. A los 90 meses del tratamiento fue de 9.8% (20 pacientes) y 7.4% (15 pacientes) para los brazos de LDR-BQT y HDR-BQT, respectivamente. A los 10 años la incidencia acumulada de toxicidad G2 GI se mantuvo sin cambios (Tabla 13).

| | TOXICIDAD G2 GU ACUMULADA | | | |
|--------------|----------------------------------|--------------------------|----------------------------|----------|
| n (%) | LDR-BQT N=204 | HDR-BQT N=204 | χ^2 | P |
| 6 Meses | 13 (6,4%) | 9 (4,4%) | 0,77 | 0,381 |
| 24M | 31 (15,2%) | 26 (12,7%) | 0,51 | 0,475 |
| 60M | 49 (24%) | 41 (20,1%) | 0,91 | 0,339 |
| 90M | 57 (27,9%) | 45 (22,1%) | 1,88 | 0,170 |
| 120M | 61 (29,9%) | 49 (24%) | 1,79 | 0,181 |

Tabla 12. Toxicidad G2 GU acumulada.

| | TOXICIDAD G2 GI ACUMULADA | | | |
|--------------|----------------------------------|--------------------------|----------------------------|----------|
| n (%) | LDR-BQT N=204 | HDR-BQT N=204 | χ^2 | P |
| 6 Meses | 6 (2,9%) | 4 (2%) | 0,41 | 0,522 |
| 24M | 15 (7,4%) | 11 (5,4%) | 0,66 | 0,418 |
| 60M | 19 (9,3%) | 15 (7,4%) | 0,513 | 0,474 |
| 90M | 20 (9,8%) | 15 (7,4%) | 0,78 | 0,377 |
| 120M | 20 (9,8%) | 15 (7,4%) | 0,78 | 0,377 |

Tabla 13. Toxicidad G2 GI acumulada.

En cuanto a la toxicidad G3 o superior, a los 6 meses del tratamiento, la toxicidad GU G3 o superior fue de 2.9% (6 pacientes) en el grupo de la LDR-BQT y 2.0% (4 pacientes) en el grupo de la HDR-BQT, no mostrándose diferencias significativas entre ambos grupos.

La toxicidad GI aguda G3 o superior fue de 0% para ambos grupos de tratamiento. A los 24 meses del tratamiento la incidencia de toxicidad acumulada G3 o superior tampoco mostró diferencias: a nivel GI fue de 12.3% (25 pacientes) para los aquellos tratados con LDR-BQT y de 8.3% (17 pacientes) para los tratados con HDR-BQT. A nivel GI, la toxicidad fue de 3.9% (8 pacientes) y de 1.5% (3 pacientes) para la LDR-BQT y HDR-BQT, respectivamente. A los 5 años del tratamiento los datos continuaban siendo similares para ambos tratamientos. En cuanto a toxicidad GI tardía G3 o superior, la LDR-BQT mostró una incidencia acumulada de 19.1% (39 pacientes) en contra del 13.7% (28 pacientes) de la toxicidad en los tratados con HDR-BQT. La toxicidad GU severa fue de 4.9% (10 pacientes) para la LDR-BQT y 2.5% (5 pacientes) para la HDR-BQT.

A partir de 90 meses de seguimiento, se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a toxicidad severa (G3 o superior) GU, desfavorables para los pacientes tratados con LDR-BQT. A los 90 meses, la toxicidad tardía acumulada G3 o superior fue de 22.5% (46 pacientes) para los pacientes tratados con LDR-BQT, y 14.2% (29 pacientes) para los tratados con HDR-BQT. La diferencia persiste siendo estadísticamente desfavorable para el grupo de LDR-BQT a los 120 meses, siendo de 22.5% (50 pacientes) contra 14.2% (32 pacientes) en el grupo de la HDR-BQT. En cuanto a la toxicidad GI tardía severa, no se encontraron diferencias a los 90 meses entre ambos grupos: 5.4% (11 pacientes) para los tratados con LDR-BQT y 2.5% para los tratados con HDR-BQT (5 pacientes). Estas mismas cifras de toxicidad tardía G3 o superior se mantuvieron para ambos grupos a los 120 meses (Ilustración 30 y 31; Tabla 14).

| n (%) | TOXICIDAD ACUMULADA GU ≥ G3 | | | | TOXICIDAD ACUMULADA GI ≥ G3 | | | |
|------------|-----------------------------|---------------|----------------|--------------|-----------------------------|--------------|----------------|-------|
| | LDR N=204 | HDR N=204 | χ ² | P | LDR N=204 | HDR N=204 | χ ² | p |
| 6 Meses | 6 (2,9%) | 4 (2%) | 0,41 | 0,522 | 0 | 0 | N/A | N/A |
| 24M | 25 (12,3%) | 17 (8,3%) | 1,7 | 0,192 | 8 (3,9%) | 3 (1,5%) | 2,34 | 0,126 |
| 60M | 39 (19,1%) | 28 (13,7%) | 2,16 | 0,142 | 10 (4,9%) | 5 (2,5%) | 1,73 | 0,188 |
| 90M | 46 (22,5%) | 29 (14,2%) | 4,72 | 0,030 | 11 (5,4%) | 5 (2,5%) | 2,34 | 0,126 |
| 120M | 50 (24,5%) | 32 (15,7%) | 4,95 | 0,026 | 11 (5,4%) | 5 (2,5%) | 2,34 | 0,126 |

Tabla 14. Toxicidad acumulada GU y GI ≥ G3

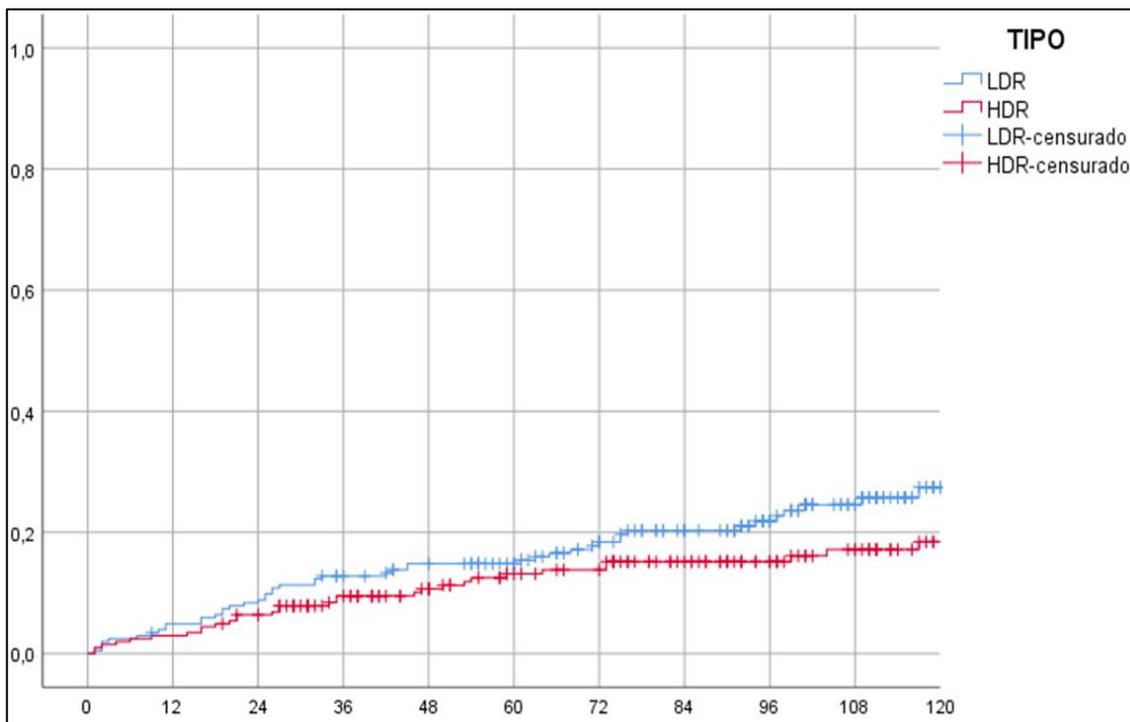


Ilustración 30. Toxicidad acumulada \geq G3 GU para ambas técnicas. y = incidencia acumulada GU G3 por x = meses.

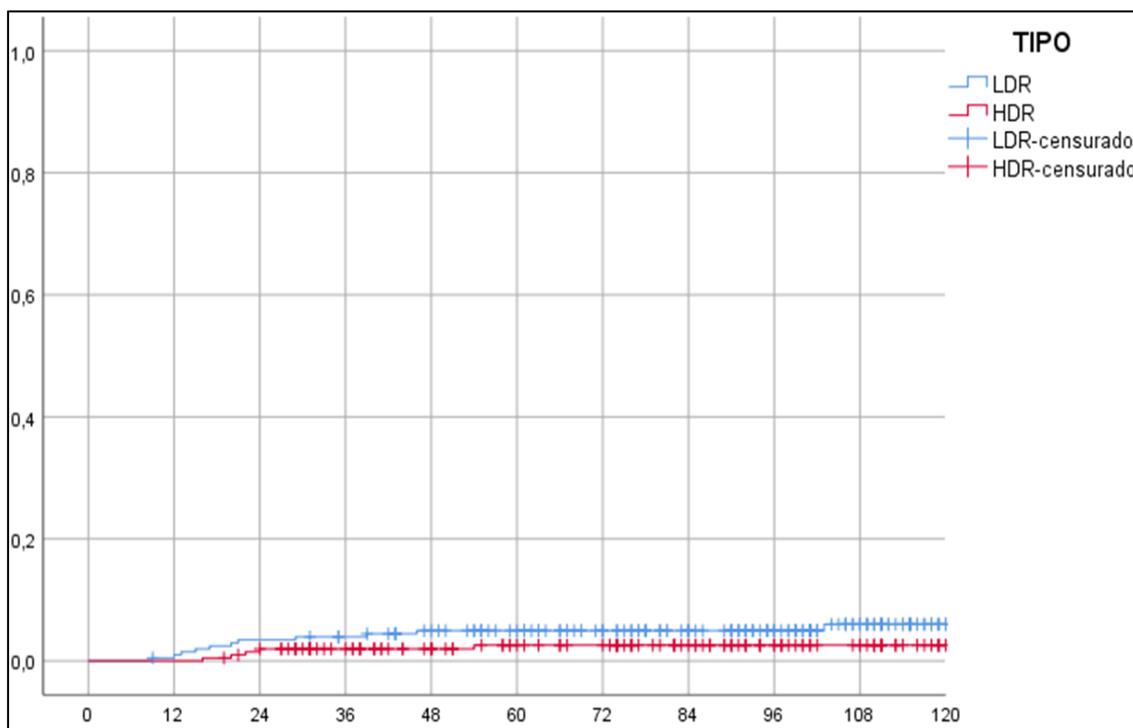


Ilustración 31. Toxicidad acumulada \geq G3 GI para ambas técnicas. y = incidencia acumulada GI G3 por x = meses.

→ PREVALENCIA DE LA TOXICIDAD GU / GI:

La prevalencia a los 5 años de la toxicidad GU G3 o superior fue lógicamente menor que la incidencia acumulada: 7.1% para la LDR-BQT y 4.8% para la HDR-BQT. A los 90 meses, cuando las curvas de incidencia acumulada se separan y se da significación estadística entre ambas técnicas, la prevalencia G3 GU es de 8.4% para la BQT-LDR y de 3.4% para la HDR-BQT. En cuanto a la toxicidad GI G3 o superior, la prevalencia es de 0% a nivel rectal a los 5 años y 90 meses para la HDR-BQT, y de 1.1% y 0.6% para la LDR-BQT, respectivamente (Tablas 15 y 16).

| PREVALENCIA | PREVALENCIA TOXICIDAD GU ≥ G3 | | | | |
|----------------|-------------------------------|------------------|------------------|----------------|-------|
| | n (%) | LDR-BQT N=204 | HDR-BQT N=204 | χ ² | p |
| 60M VALIDOS | | 183 (89,7%) | 166 (81,37%) | 0,80 | 0,370 |
| NO | | 170 (92,9%) | 158 (95,2%) | | |
| SI | | 13 (7,1%) | 8 (4,8%) | | |
| 90M VALIDOS | | 155 (75,98%) | 147(72,06%) | 3,35 | 0,067 |
| NO | | 142 (91,6%) | 142 (96,6%) | | |
| SI | | 13 (8,4%) | 5 (3,4%) | | |

Tabla 15. Prevalencia toxicidad GU ≥ G3.

| PREVALENCIA | PREVALENCIA TOXICIDAD GI ≥ G3 | | | | |
|----------------|-------------------------------|--------------|--------------|----------------|-------|
| | n (%) | LDR N=204 | HDR N=204 | χ ² | p |
| 60M VALIDOS | | 186 (91,12%) | 164 (80,39%) | 1,77 | 0,183 |
| NO | | 184 (98,9%) | 164 (100%) | | |
| SI | | 2 (1,1%) | 0 (0%) | | |
| 90M VALIDOS | | 155 (75,98%) | 147 (72,06%) | 0,95 | 0,329 |
| NO | | 154 (99,4%) | 147 (100%) | | |
| SI | | 1 (0,6%) | 0(0%) | | |

Tabla 16. Prevalencia toxicidad GI ≥ G3.

→ DESCRIPCIÓN TOXICIDAD ACUMULADA GU ≥ G3 GU:

En total, 51 pacientes de los tratados con sobreimpresión HDR-BQT precisaron en algún momento durante su seguimiento tras el tratamiento de sondaje vesical, ya fuera de manera puntual o permanente, por presentar sintomatología obstructiva.

Diecisiete pacientes precisaron de resección prostática transuretral (RTU) como primer tratamiento de su toxicidad G3 durante el seguimiento tras el tratamiento con sobreimpresión HDR-BQT. Ocho pacientes precisaron de uretrotomía como tratamiento de su primera toxicidad GU G3. Cinco pacientes de uretrotomía más RTU como primer tratamiento de su toxicidad G3. Un paciente de uretrotomía más meatotomía. Finalmente, un paciente precisó de prostatectomía + sigmoidectomía.

De los pacientes que previamente habían precisado de una intervención quirúrgica para solucionar su sintomatología GU, 7 precisaron de una nueva RTU, 5 de realización de uretrotomía y otros 5 pacientes de un nuevo tratamiento combinado de RTU más uretrotomía. Un paciente precisó de colocación de malla ATOMS por incontinencia tras RTU y 1 paciente de cistectomía acompañada de ureteroileostomía tipo Bricker.

Seis pacientes de los estudiados precisaron de una tercera intervención quirúrgica para paliar su sintomatología GU G3: dos pacientes precisaron de RTU, 2 pacientes de uretrotomía y otros 2 pacientes de cistoprostatectomía con ureteroileostomía tipo Bricker.

Solamente un paciente precisó de un cuarto tratamiento quirúrgico por su toxicidad y fue tratado mediante cistoprostatectomía con ureteroileostomía tipo Bricker, tras haber sido sometido previamente a 3 intervenciones de RTU.

Tres pacientes precisaron de valoración por parte de la Unidad del Dolor por presentar dolor pélvico crónico de origen neuropático con mal control con fármacos de primer y segundo escalón analgésico.

En cuanto a la toxicidad GI severa, 3 pacientes precisaron de cauterización por sangrado rectal severo y un paciente de una sigmoidectomía por presentar una fístula uretrorectal.

Durante algún momento de su seguimiento tras el tratamiento definitivo con sobreimpresión LDR-BQT, un total de 64 pacientes precisaron de colocación, ya fuera momentánea o permanente, de sondaje vesical por síntomas obstructivos (Ilustración 32).

De los pacientes que fueron tratados con sobreimpresión LDR-BQT y presentaron toxicidad GU G3 o superior, 30 fueron sometidos a RTU como tratamiento de su toxicidad; otros 8 pacientes precisaron de uretrotomía y 9 de uretrotomía con RTU asociada. Un paciente precisó de cervicotomía más uretrotomía. Dos pacientes precisaron de colocación de malla Advance y un paciente de colocación de nefrostomía bilateral urgente por sintomatología obstructiva severa y fallo renal secundario.

Como segundo tratamiento por persistencia de toxicidad GU G3, cuatro pacientes precisaron de RTU y 8 pacientes de uretrotomía. Dos pacientes precisaron de ambos tratamientos (RTU más uretrotomía). Un paciente fue tratado mediante meatotomía y uretrotomía y otro paciente mediante trigonocervicotomía y uretrotomía. Un paciente precisó de cistoprostatectomía y ureteroileostomía tipo Bricker-Wallace. A 4 pacientes se les colocó una malla Advance y otro paciente precisó de colocación de malla Atoms por incontinencia urinaria.

Nueve de los pacientes analizados precisaron de una tercera intervención para el tratamiento de su toxicidad severa GU G3. Dos pacientes fueron sometidos a RTU y un paciente a uretrotomía; tres pacientes a la combinación de ambas (RTU más uretrotomía). Un paciente precisó de colocación de malla Atoms por incontinencia urinaria. Dos pacientes precisaron de cistoprostatectomía y ureteroileostomía Bricker – Wallace.

Por último, 2 pacientes precisaron de una cuarta intervención por su sintomatología GU severa: un paciente fue tratado mediante uretrotomía y el otro paciente mediante cistoprostatectomía y ureteroileostomía Bricker – Wallace.

En total, 9 pacientes de la serie precisaron de valoración y tratamiento por parte de la unidad del dolor por desarrollar dolor pélvico crónico; en su mayoría pacientes con neuralgia del nervio pudendo o dolor perineal con componente neuropático moderado o severo.

En cuanto a las toxicidades GI severas descritas, cuatro pacientes fueron tratados con fulguración con argón plasma, dos pacientes con formol endoscópico y uno fulguración química. Un paciente precisó de esfinterotomía rectal. Además, dos pacientes presentaron fistulización prostatico-rectal por lo que precisaron tratamiento quirúrgico.

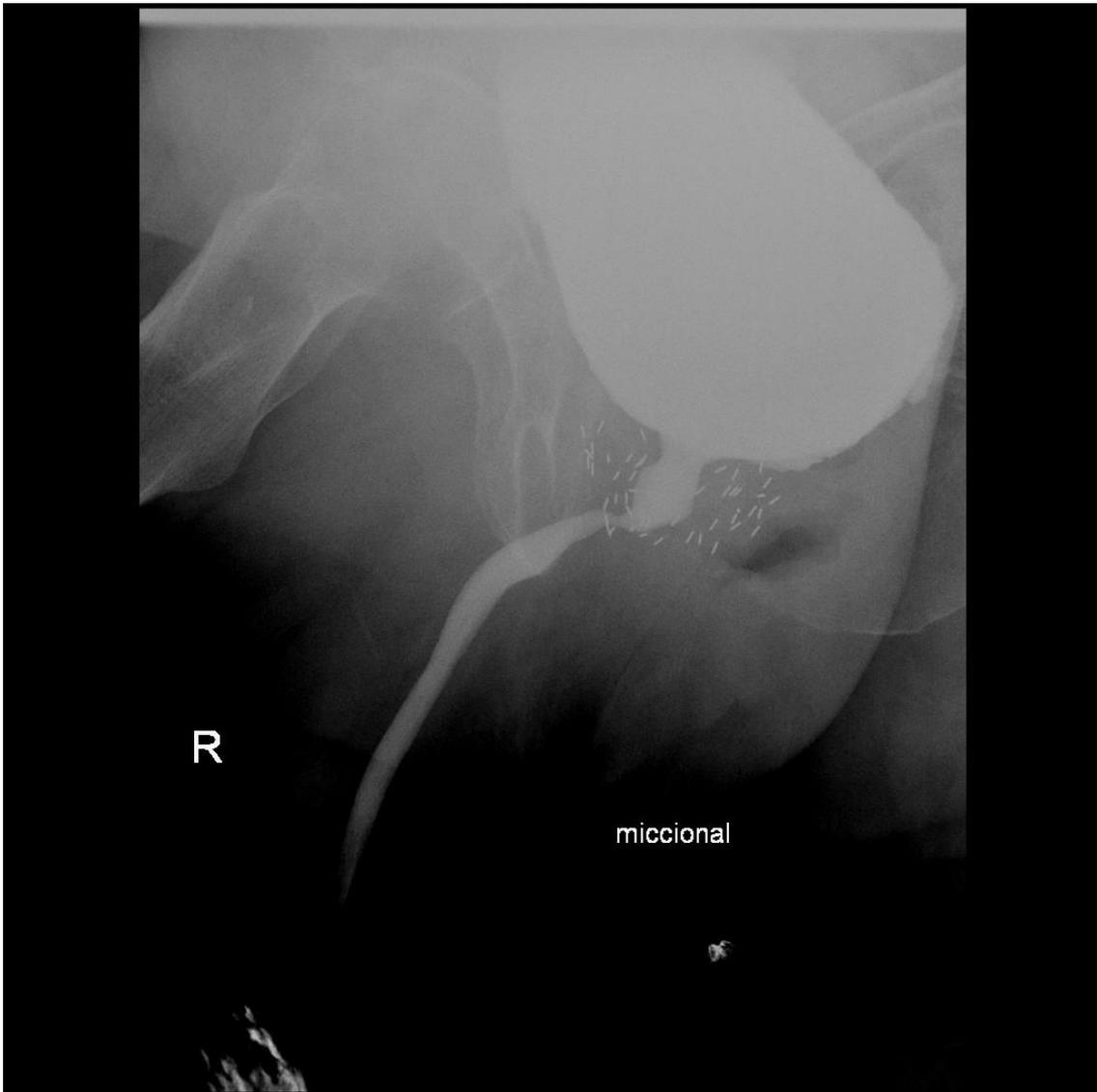


Ilustración 32. Ejemplo de cistourethrografía mostrando estenosis uretral en próstata distal tras sobreimpresión con LDR-BQT.

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIAS:

➔ **SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECAIDA BIOQUÍMICA:**

La SLRBQ, establecida por criterios Phoenix (251) (NADIR PSA + 2ng/mL), fue de 92.9% a los 5 años y 81.5% a los 10 años para el grupo de LDR-BQT, y de 91.6% y 85.9% a los 5 y 10 años para el grupo de HDR-BQT, respectivamente. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos a la hora de enfrentar la SLRBQ. A los 5 años, 14 pacientes habían recaído en el grupo de LDR-BQT y a los 10 años, 26 pacientes. En el grupo de HDR-BQT, 15 pacientes habían recaído a los 5 años y 22 pacientes transcurridos los 10 años (Tabla 17 e Ilustración 33).

| | HDR-BQT N= 204 | | LDR-BQT N= 204 | |
|---------|------------------------|--|------------------------|--|
| | N (%) 23 (11.3%) | Proporción acumulada que sobrevive SIN RBQ | N (%) 28 (13.7%) | Proporción acumulada que sobrevive SIN RBQ |
| 5 años | 15 | 91.6% | 14 | 92.9% |
| 10 años | 22 | 85.9% | 26 | 81.5% |

Tabla 17. Supervivencia libre de recidiva bioquímica (SLRBQ).

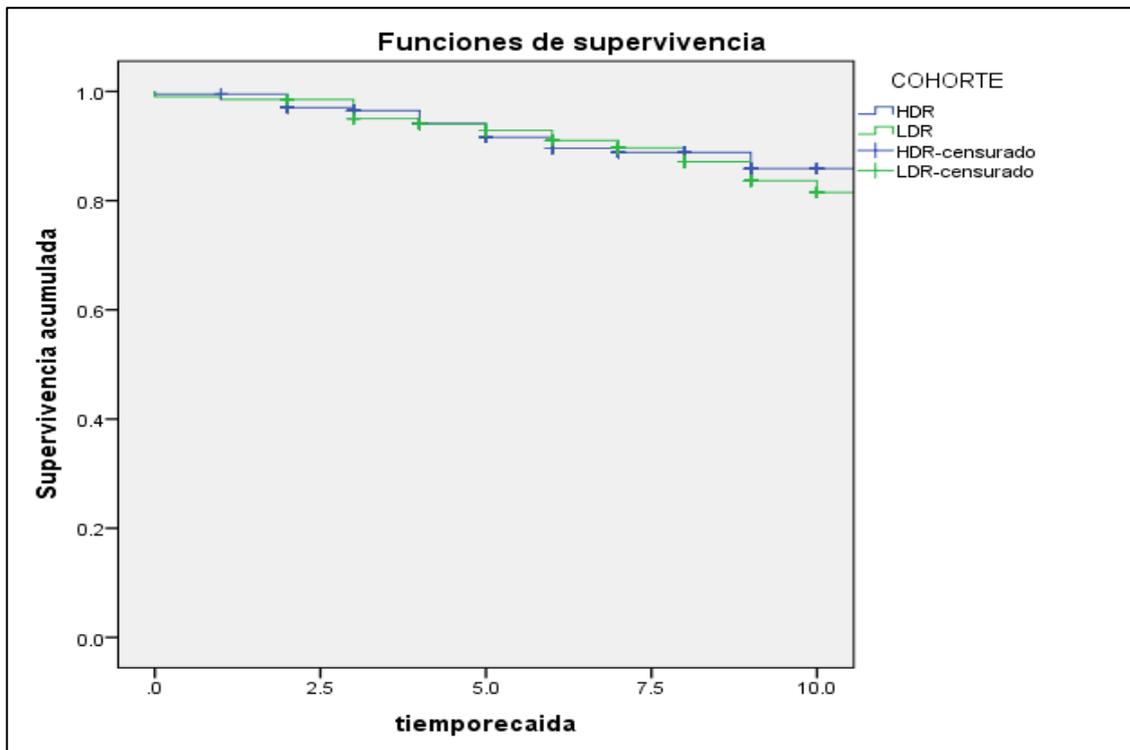


Ilustración 33. Supervivencia libre de recidiva bioquímica (SLRBQ).

➔ SUPERVIVENCIA GLOBAL:

No existen diferencias significativas a la hora de comparar la SG de ambas cohortes. La SG fue de 90% a los 5 años y de 77.3% a los 10 años en el grupo de LDR-BQT, habiendo fallecido 20 pacientes a los 5 años del tratamiento y 40 a los 10 años. En cambio, a los 5 y 10 años fue de 94% y 78.4% en el grupo de HDR-BQT, respectivamente. Habían fallecido 11 pacientes a los 5 años y 33 pacientes a los 10 años (Tabla 18 e Ilustración 34).

| | HDR-BQT N= 204 | | LDR-BQT N= 204 | |
|---------|----------------------|---|------------------------|---|
| | N (%) 51 (25%) | Proporción acumulada que sobrevive en el tiempo | N (%) 42 (21.6%) | Proporción acumulada que sobrevive en el tiempo |
| 5 años | 11 | 94% | 20 | 90% |
| 10 años | 33 | 78.4% | 40 | 77.3% |

Tabla 18. Supervivencia global (SG).

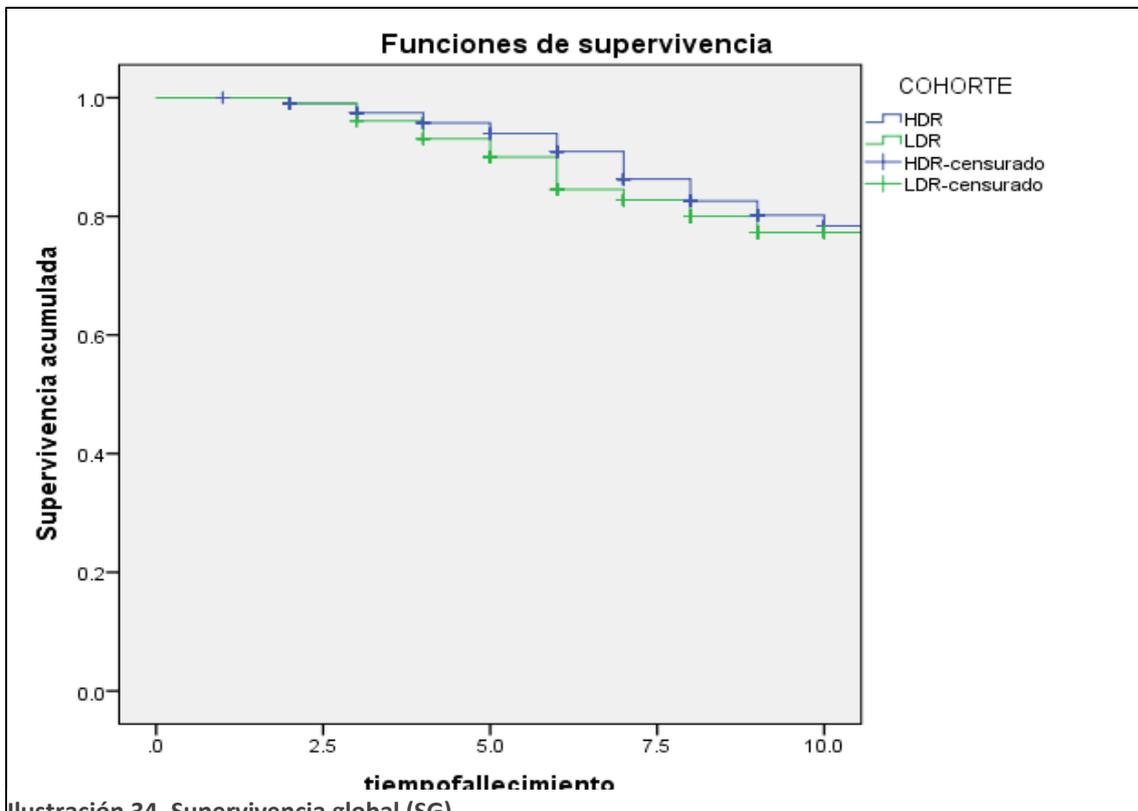


Ilustración 34. Supervivencia global (SG).

→ SUPERVIVENCIA CÁNCER-ESPECÍFICA:

En cuanto a la SCE, tampoco se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos. Para el grupo de LDR-BQT fue de 98% a los 5 años y del 96.5% a los 10 años. Cuatro pacientes habían fallecido por CaP a los 5 años y 6 a los 10 años. A los 5 y 10 años, la SCE fue de 100% y 96% para el grupo de HDR-BQT, respectivamente. Ningún paciente había fallecido a los 5 años por CaP y 5 lo habían hecho a los 10 años del tratamiento (Tabla 19 e Ilustración 35).

| | HDR-BQT N= 204 | | LDR-BQT N= 204 | |
|---------|-------------------|--|-------------------|--|
| | N (%) 6 (2.9%) | Proporción acumulada que no fallece por CaP | N (%) 7 (3.4%) | Proporción acumulada que no fallece por CaP |
| 5 años | 0 | 100% | 4 | 98% |
| 10 años | 5 | 96% | 6 | 96.5% |

Tabla 19. Supervivencia cáncer específica (SCE).

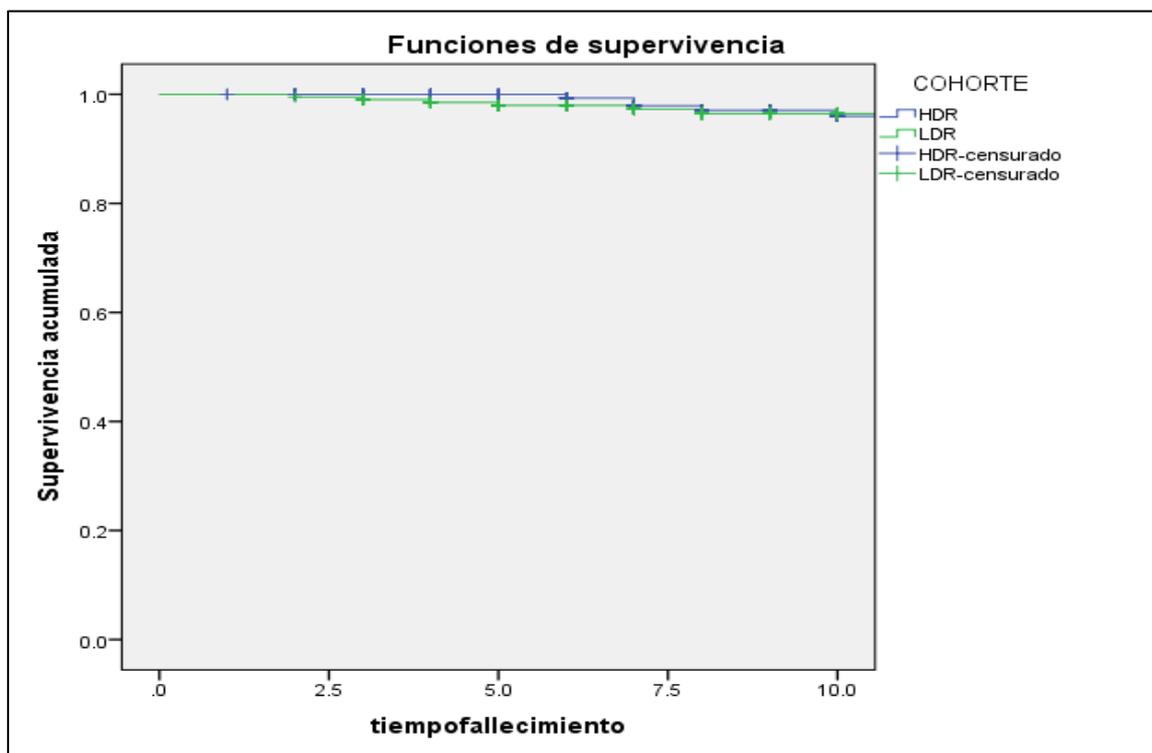


Ilustración 35. Supervivencia cáncer específica (SCE).

➔ SUPERVIVENCIA LIBRE DE METÁSTASIS:

No existieron diferencias significativas en cuanto a SLM. A los 5 y 10 años, la SLM para el grupo de LDR-BQT fue de 97.4% y 92.1%, respectivamente; 5 pacientes resultaron metastásicos a los 5 años y 11 a los 10 años. En cuanto al grupo de HDR-BQT, a los 5 años la SLM fue de 96,5% y a los 10 años, del 92.7%; 6 pacientes habían realizado metástasis a los 5 años y 10 a los 10 años (Tabla 20 e Ilustración 36).

| | LDR-BQT N= 204 | | HDR-BQT N=204 | |
|---------|-----------------------|---|-----------------------|---|
| | N (%) 12 (5.9%) | Proporción acumulada que sobrevive en el tiempo SIN METASTASIS | N (%) 12 (5.9%) | Proporción acumulada que sobrevive en el tiempo SIN METASTASIS |
| 5 años | 5 | 97.4% | 6 | 96.5% |
| 10 años | 11 | 92.1% | 10 | 92.7% |

Tabla 20. Supervivencia libre de metástasis (SLM).

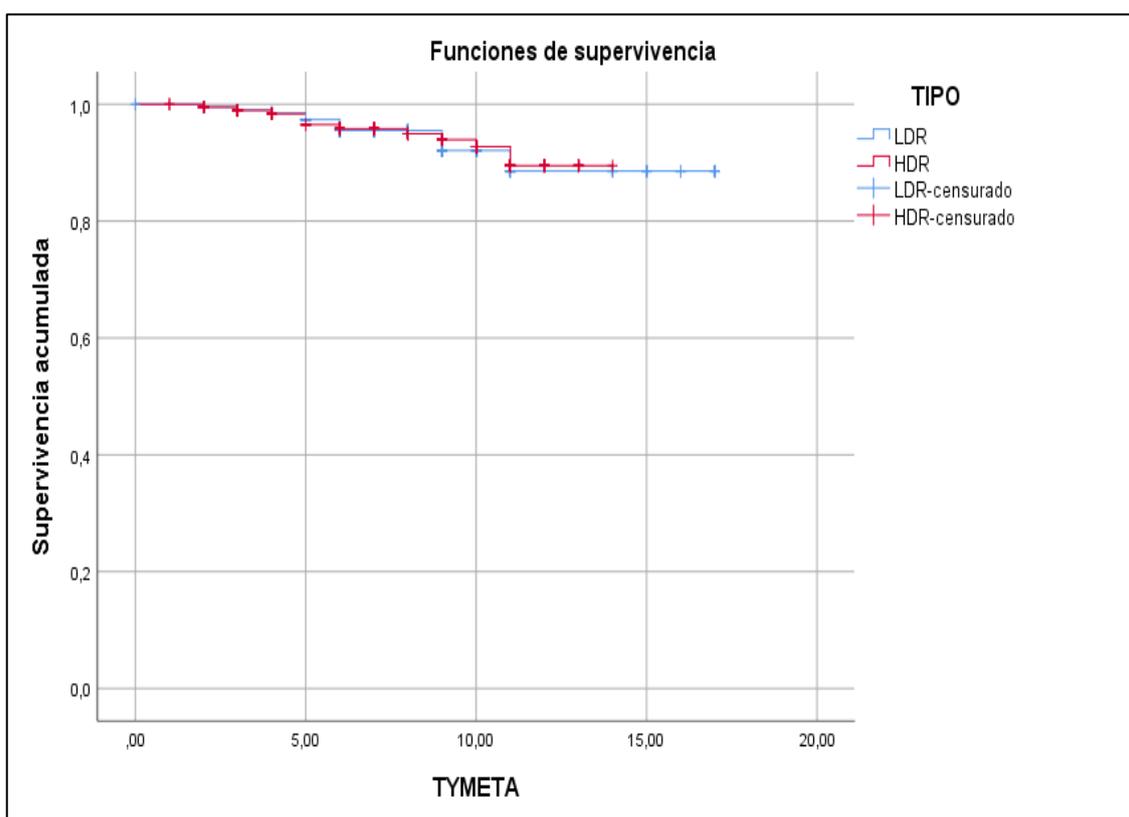


Ilustración 36. Supervivencia libre de metástasis (SLM).

→ ANÁLISIS DE SECUENCIAS DE TRATAMIENTO:

Se ha realizado un sub-análisis para realizar un estudio interno de cada cohorte y valorar resultados de SLRBQ y SG en función de si los pacientes realizaron la RTE antes o después del tratamiento de BQT, distribuyéndose de la siguiente manera (Tabla 21):

- De los 204 pacientes tratados con sobreimpresión con HDR-BQT, 138 realizaron el tratamiento de RTE antes de la BQT y 66 pacientes tras el tratamiento de BQT. En cambio, la distribución resultó idéntica en los pacientes tratados con sobreimpresión con LDR-BQT: 102 pacientes realizaron la LDR-BQT antes del tratamiento de RTE y 102 pacientes después.

| HDR-BQT N= 204 pacientes | | LDR-BQT N= 204 pacientes | |
|--------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| RTE previo a la BQT N = 138 | RTE posterior a la BQT N = 66 | RTE previo a la BQT N = 102 | RTE previo a la BQT N = 102 |

Tabla 21. Secuencias terapéuticas.

En el grupo de la sobreimpresión con HDR-BQT, a los 5 años 12 pacientes habían recaído en aquel subgrupo que recibió RTE antes de que la BQT (PRE RTE) y 3 pacientes en el subgrupo que recibió la RTE tras el tratamiento de BQT (POST RTE). A los 10 años de seguimiento, había un total de 18 recaídas en el subgrupo de PRE RTE y 4 en el grupo de POST RTE. No hubo diferencias significativas entre los 5 subgrupos ni a los 5 ni a los 10 años (Tabla 22 e Ilustración 37).

En el grupo de la sobreimpresión con LDR-BQT, a los 5 años 7 pacientes habían recaído en el subgrupo PRE RTE y otros 7 pacientes del subgrupo POST RTE. A los 10 años de seguimiento, se confirmaron un total de 16 recaídas en el subgrupo de PRE RTE y 10 recaídas en el grupo POST RTE. No hubo diferencias significativas entre los 5 subgrupos ni a los 5 ni a los 10 años (Tabla 22 e Ilustración 38).

| | HDR-BQT N = 204 | | LDR-BQT N = 204 | |
|---------|--|---|---|---|
| | PRE RTE N = 138 | POST RTE N = 66 | PRE RTE N = 102 | POST RTE N = 102 |
| | En el total del seguimiento recaídas N =19 (13.8%) | En el total del seguimiento recaídas N = 4 (6.1%) | En el total del seguimiento recaídas N = 18 (17.4%) | En el total del seguimiento recaídas N =10 (9.8%) |
| 5 años | 12 | 3 | 7 | 7 |
| 10 años | 18 | 4 | 16 | 10 |

Tabla 22. Recaída bioquímica en función de secuencia terapéutica.

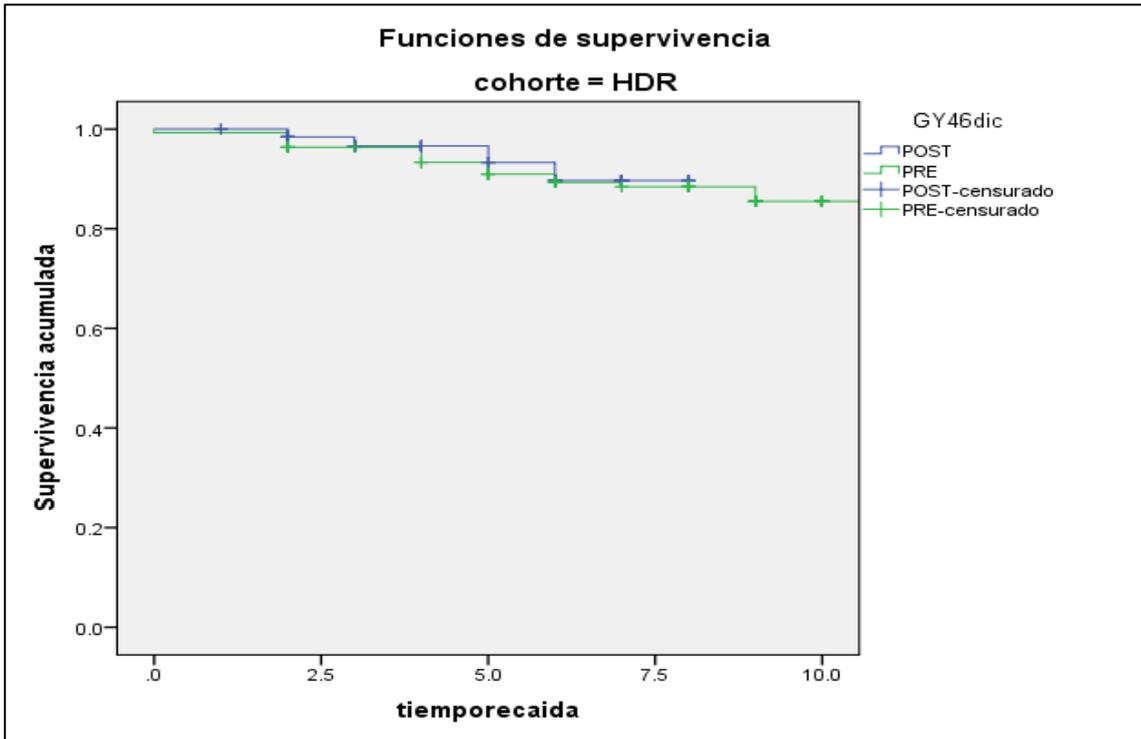


Ilustración 37. Recaida en función de secuencia terapéutica con HDR-BQT.

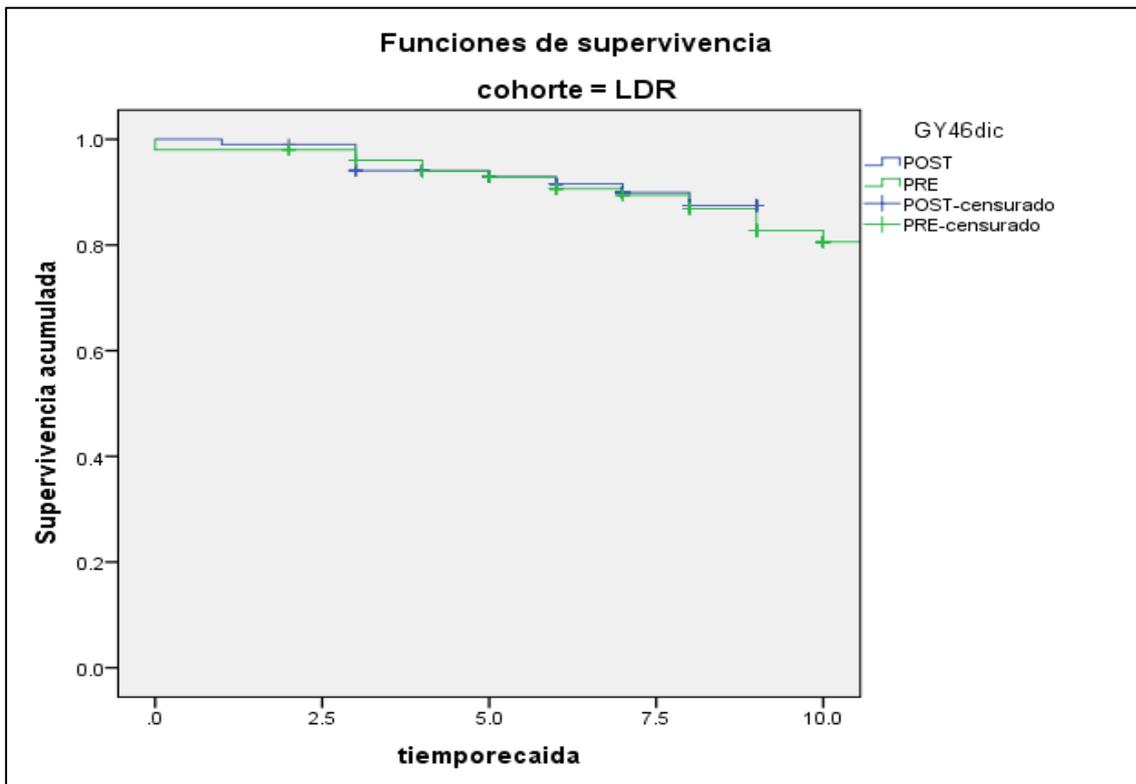


Ilustración 38. Recaida en función de secuencia terapéutica con LDR-BQT.

No se mostraron diferencias significativas en cuanto a SLRBQ al enfrentar los 4 subgrupos de manera independiente (Ilustración 39).

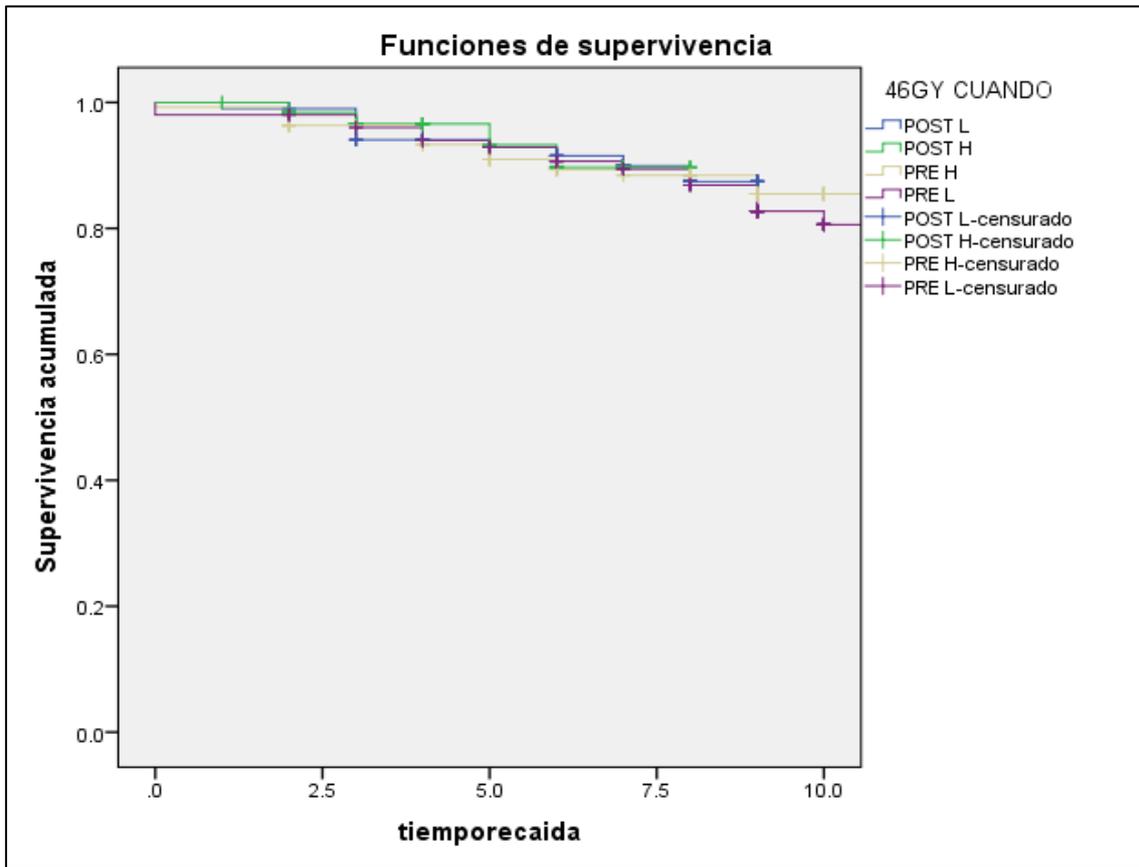


Ilustración 39. SLRBQ al enfrentar los 4 subgrupos de manera independiente.

No se mostró impacto en la SG en función del momento de realización de la RTE en los 4 subgrupos mencionados (Tabla 23).

En el grupo de la sobreimpresión con HDR-BQT, a los 5 años 10 pacientes habían fallecido en el subgrupo PRE RTE y 1 paciente en el subgrupo POST RTE. A los 10 años de seguimiento, había un total de 29 fallecimientos en el subgrupo de PRE RTE y 4 en el grupo de POST RTE. No hubo diferencias significativas entre los 5 subgrupos ni a los 5 ni a los 10 años en cuanto a SG.

En el grupo de la sobreimpresión con LDR-BQT, a los 5 años 12 pacientes habían recaído en el subgrupo PRE RTE y otros 8 pacientes del subgrupo POST RTE. A los 10 años de seguimiento, se confirmaron un total de 26 fallecimientos en el subgrupo de PRE RTE y 14 fallecimientos en el grupo POST RTE. No hubo diferencias significativas entre los 5 subgrupos ni a los 5 ni a los 10 años en cuanto a SG.

| | HDR-BQT N = 204 | | LDR-BQT N = 204 | |
|---------|---|---|---|--|
| | PRE RTE N = 138 | POST RTE N = 66 | PRE RTE N = 102 | POST RTE N = 102 |
| | En el total del seguimiento fallecimientos N = 47 (34.1%) | En el total del seguimiento fallecimientos N = 4 (6.1%) | En el total del seguimiento fallecimientos N = 28 (27.5%) | En el total del seguimiento fallecimientos N = 4 (13.7%) |
| 5 años | 10 | 1 | 12 | 8 |
| 10 años | 29 | 4 | 6 | 14 |

Tabla 23. SG en base a secuencia terapéutica.

No se mostraron diferencias significativas en cuanto a SG al enfrentar los 4 subgrupos de manera independiente (Ilustración 40).

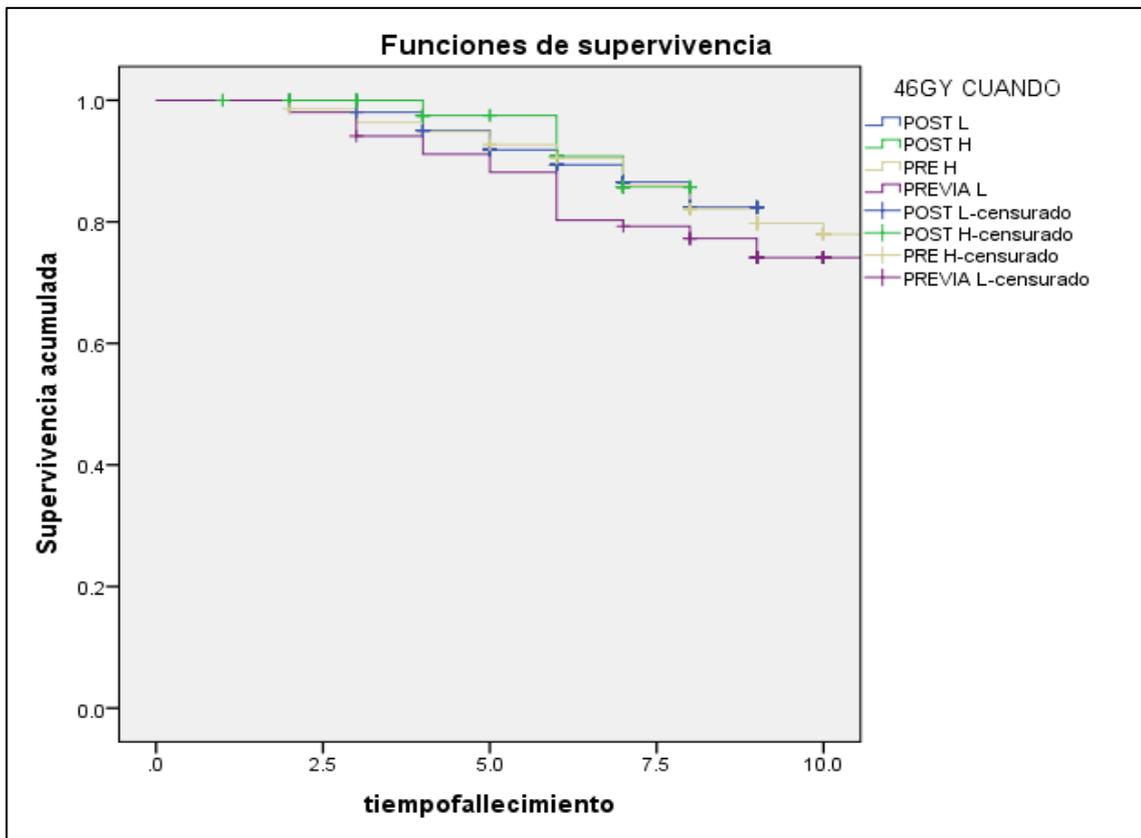


Ilustración 40. SG al enfrentar los 4 subgrupos de manera independiente.

5. DISCUSIÓN

5.1 Resumen de los resultados obtenidos:

La sobreimpresión a la RTE tanto con LDR-BQT como con HDR-BQT en el tratamiento del CaP de riesgo intermedio y alto ofrece excelentes resultados de control tumoral y una alta SCE. Queda patente, tras el análisis de diferentes trabajos y tras observar los resultados de este estudio, que la escalada de dosis favorece el control tumoral (331). No existe a día de hoy evidencia nivel I favorable a realizar una técnica de BQT u otra para realizar la sobreimpresión de dosis, y no impresiona de que ese trabajo aleatorizado puede materializarse algún día; además, parece ser que los modelos radiobiológicos apoyan ambas técnicas (656). Por ello, hasta la fecha, este trabajo es el único que compara las dos modalidades de BQT a modo de boost tras un emparejamiento de ambas cohortes con las covariables principales del CaP (PSA, estadio T, Gleason y TH), a pesar de que otros trabajos de cohortes multi-institucionales hayan intentado extraer algunas conclusiones (657).

A pesar de un similar resultado al enfrentar ambas técnicas en cuanto a resultados oncológicos, que muestran resultados similares en cuanto a SLRBQ, SCE, SLM y SG, los resultados de este trabajo han mostrado cifras desfavorables para la sobreimpresión LDR-BQT al comparar la toxicidad tardía o crónica; a partir del octavo año, la toxicidad GU es estadísticamente desfavorable para la LDR-BQT. A los 10 años, la toxicidad GU tardía de la LDR-BQT ha resultado de 24.5%, en comparación al 15.7% de la HDR-BQT.

5.2 Objetivo principal e hipótesis:

Esta tesis doctoral ha tenido como objetivo principal evaluar la toxicidad de ambas modalidades de tratamientos y enfrentarlos, hipotetizando que ambos tratamientos presentaban similar control bioquímico y tumoral con datos de toxicidad favorables hacia la sobreimpresión con HDR-BQT.

Toxicidad con sobreimpresión LDR-BQT:

A la hora de evaluar la toxicidad de los tratamientos que han utilizado LDR-BQT como sobreimpresión, los datos obtenidos en este trabajo son prácticamente idénticos a los mostrados en el estudio ASCENDE-RT, trabajo aleatorizado que evaluó la toxicidad de la sobreimpresión con LDR-BQT frente a la sobreimpresión con RTE y que se ha sido citado previamente (612). En el estudio ASCENDE-RT, considerado un estudio referente en el cuanto a los estudios de escalada de dosis se refiere, la toxicidad severa GU a los 5 años fue de 18.4%, en comparación a 19.1% de toxicidad tardía GU G3 objetivada en esta tesis

doctoral. El trabajo mencionado también informó de una toxicidad GI G3 a los 5 años de 8.1%, en comparación al 5.4% que se describe aquí. El trabajo ASCENDE-RT, como ya se ha recalado, es un ensayo fase III con dos brazos aleatorizados que compara dos métodos de sobreimpresión o escalada de dosis (610). En total, 309 pacientes fueron reclutados para el estudio; 200 fueron asignados a sobreimpresión con RTE y 198 a escalada de dosis con LDR-BQT. La toxicidad GU y GI fue valorada mediante la escala *Late Effects of Normal Tissue-Somatic, Objective, Analytic Scale* (LENT-SOMA), con potenciales similitudes a la escala CTCAE 4.0 utilizada en este trabajo. En esta escala de medición (LENT-SOMA) las toxicidades G3 y G4 corresponden a efectos secundarios severos y muy severos, respectivamente. El G5 corresponde al fallecimiento por causa de la toxicidad. La toxicidad aguda GU y GI fue valorada hasta 6 meses post-tratamiento y posteriormente, la toxicidad fue valorada como crónica.

Desde el punto de vista estadístico, las incidencias agudas fueron analizadas mediante chi-cuadrado, tal y como se ha realizado en este trabajo, y la incidencia acumulada (crónica) para las toxicidades GU, GI y para la utilización de empapadores y cateterización fue analizada mediante el método K-M. Se realizó análisis a los 2 y 5 años y se estimaron las diferencias mediante chi-cuadrado. La media de edad de los pacientes fue de 68 años y la mediana de seguimiento de 6.5 años en el momento del análisis, 1.5 años menor que en esta tesis doctoral, ya que aquí la mediana de seguimiento ha sido de 8 años y se dispone de pacientes que alcanzan los 17 años de seguimiento.

Tal y como se ha mencionado previamente, ASCENDE-RT informó de toxicidad aguda tanto GU como GI desfavorable para el brazo de sobreimpresión con LDR-BQT en comparación con sobreimpresión con RTE. Cinco pacientes tratados con boost LDR-BQT (2.5%) padecieron toxicidad aguda G3 GU; un paciente con disuria severa, 1 paciente con frecuencia urinaria cada hora, 1 paciente que desarrolló incontinencia y 2 pacientes que precisaron de colocación de talla vesical y realización de autosondajes tras RAO, que en ciertas ocasiones ocurrió de manera repetida. La toxicidad aguda GU ocurrió exclusivamente en un paciente (0.5%) en el brazo de sobreimpresión con RTE, en concreto en un paciente que fue diagnosticado de plexopatía lumbar y vejiga neurogénica. No se registró toxicidad mayor de G4 en ninguno de los brazos. La incidencia entre G0 y G2 en cuanto a la toxicidad GI no se diferenció entre ambos brazos y no se registró ninguna toxicidad G3. En este trabajo, la toxicidad G3 GU de la sobreimpresión con LDR-BQT fue de 2.9% a los 6 meses, y no se objetivó toxicidad GI G3 aguda.

La incidencia acumulada para la toxicidad crónica G3 GU fue significativamente mayor para el brazo que realizó sobreimpresión con LDR-BQT. La incidencia acumulada de toxicidad crónica G3 GU a los 2 y 5 años fue de 7.7% y 18.4% para LDR-BQT, contra 3.4% y 5.2% para el boost con RTE, respectivamente. Treinta y un pacientes del brazo de sobreimpresión con LDR-BQT padecieron toxicidad G3 GU; 16 de ellos padecieron toxicidad uretral que precisó de dilataciones mecánicas, 4 de ellos precisó de RTU, 5 desarrollaron incontinencia severa, 3 padecieron frecuencia urinaria mayor a una hora, 2 precisaron de oxigenoterapia hiperbárica por padecer cistitis rádica y hubo un

paciente del cual la naturaleza de la toxicidad no fue especificada. En contraste a estos datos, 10 pacientes de la rama RTE sufrieron toxicidad G3 GU; 4 de ellos requirieron de RTU por sintomatología obstructiva, 2 precisaron de dilataciones uretrales de forma crónica, un paciente precisó de oxigenoterapia hiperbárica por padecer cistitis radica, uno desarrolló incontinencia total tras prostatectomía de rescate y finalmente un paciente precisó de litroticia y uretroscopia por dificultad para expulsar un cálculo. Además, un paciente de cada brazo precisó de hospitalización y transfusión por hematuria G4 severa.

Debido a que varias de las toxicidades G3 fueron temporales o fueron resueltas mediante los diferentes tratamientos, la prevalencia de toxicidad G3 fue aproximadamente la mitad de la incidencia acumulada. En el estudio de esta tesis doctoral, la prevalencia de la toxicidad G3 a los 5 años fue de 7.1%, algo menos de la mitad de la incidencia acumulada. Aun así, en ASCENDE-RT la diferencia entre ambos brazos fue constante; la prevalencia de G3 GU tras sobreimpresión con LDR-BQT fue de 7.0% a los 2 años y 8.6% a los 5 años, en comparación con 1.1% a los 2 años y 2.2% a los 5 años para aquellos que fueron tratados con sobreimpresión mediante RTE. De los pacientes que sufrieron al menos una toxicidad G3 o G4 en el brazo de sobreimpresión LDR-BQT, 13 padecieron múltiples toxicidades G3 GU con el paso del tiempo, y 3 pacientes tuvieron más de 3 toxicidades GU. A pesar de que la sucesión de eventos podía variar, las combinaciones más frecuentes fueron las siguientes: un procedimiento de obstrucción seguido por incontinencia (8 pacientes) y procedimiento de obstrucción seguido de hematuria (5 pacientes). En la mayoría de los casos en los cuales persistía la toxicidad G3 en el tiempo, el proceso inicial tenía naturaleza obstructiva. La incidencia acumulada de uso de empapadores por incontinencia urinaria a los 5 años fue del 16,1% para la LDR-BQT, comparado con el 6.3% del brazo de la sobreimpresión con RTE. Tras la sobreimpresión LDR-BQT, 35 pacientes (18.6%) precisaron de la utilización de empapadores. Cuatro de estos pacientes presentaron incontinencia total. En cambio, tras la RTE a modo de boost, 12 pacientes (6.1%) precisaron de la utilización de empapadores. De los 2 pacientes que desarrollaron incontinencia total, uno fue tras dilatación uretral y el otro tras PR de rescate por recidiva local. La incidencia acumulativa de sondaje a modo de toxicidad crónica a los 5 años fue del 12% para el boost con LDR-BQT, comparado con el 3% del grupo de sobreimpresión con RTE. Veintidós pacientes precisaron de sondaje en la rama LDR-BQT (11.7%) y 6 en la rama RTE (3.0%). En el estudio de esta tesis doctoral, con una mediana de 8 años de seguimiento, durante algún momento de su seguimiento tras el tratamiento definitivo con sobreimpresión LDR-BQT, un total de 64 pacientes precisaron de colocación, ya fuera momentánea o permanente, de sonda vesical – catéter por síntomas obstructivos severos o RAO.

En cuanto a la toxicidad GI, la incidencia acumulada G3 fue a los 2 y 5 años de 1.6% y 8.1% para el brazo del boost LDR-BQT comparado con 2.3% y 3.2% en el brazo RTE. Doce pacientes en el brazo LDR-BQT padecieron toxicidad G3: 7 con sangrado rectal que precisaron de al menos de dos cauterizaciones con argón endoscópico, 3 que desarrollaron incontinencia fecal y uno con hemorroides que precisaron de tratamiento

quirúrgico. Tras la sobreimpresión con RTE, seis pacientes (3%) desarrollaron toxicidad GU G3; 5 padecieron sangrado rectal que precisó de cauterización endoscópica con argón y 1 paciente desarrolló incontinencia fecal. Además, 2 pacientes del brazo LDR-BQT sufrieron toxicidad GI muy severa; un paciente precisó de colectomía subtotal por colitis isquémica G4 y otro falleció a los 8 años de participar en el estudio por complicaciones relacionados con la fístula uretro-rectal que padeció como consecuencia del tratamiento.

Por tanto, se puede concluir que la toxicidad aguda GU y GI aguda objetivada en el estudio ASCENDE-RT es muy similar a la obtenida en este trabajo de investigación, con menor toxicidad GI a favor del estudio de esta tesis doctoral. En cuanto a la toxicidad tardía G3, a los 5 años la toxicidad acumulada ha resultado similar a nivel GI (19.1% en este trabajo contra 18.4% en ASCENDE-RT), pero significativamente menor en cuanto a toxicidad tardía GI (4.9% en este trabajo frente a 8.1% en ASCENDE-RT).

El otro trabajo aleatorizado publicado hasta la fecha, el estudio fase III RTOG 0232, presentó resultados a 5 años en ASTRO 2016 (*Boston - EUA*) enfrentando resultados de pacientes aleatorizados a LDR-BQT exclusiva o a RTE (45Gy) más sobreimpresión con LDR-BQT (611). Este estudio RTOG utilizó las mismas dosis para la terapia combinada (RTE + LDR-BQT) que se han citado en esta tesis doctoral.

El reclutamiento se cerró en febrero de 2012 tras aleatorizar 588 pacientes con CaP de riesgo intermedio. Con una mediana de seguimiento de 6.8 años, el estudio concluyó que no había diferencias en cuanto a control tumoral entre ambos brazos, pero señaló que el tratamiento con LDR-BQT como sobreimpresión a la RTE presentaba más toxicidad tardía GU G3 (12% frente a 7%). La toxicidad GU G3 tardía fue un 5% menor que en los datos de este trabajo de investigación, pero en cambio la toxicidad aguda G3 o superior en cambio fue similar para ambos brazos, de alrededor de un 8%. Cabe reseñar que ya hace casi dos décadas existían publicaciones que discutían si la suma de RTE a la LDR-BQT ofrecía mejoría en cuanto a control local en el CaP de riesgo intermedio (598).

Los dos trabajos comentados previamente son los dos únicos estudios aleatorizados que utilizaron la sobreimpresión con LDR-BQT como brazo experimental. El resto de estudios que se detallan a continuación, son trabajos en su mayoría retrospectivos que presentan en alguno de los brazos de tratamiento a estudio la sobreimpresión a la próstata mediante la citada técnica.

Ejemplo de ello, el equipo de Albert et al. publicó un estudio retrospectivo principalmente centrado en la toxicidad rectal (658). En el citado trabajo, 201 pacientes con CaP de riesgo intermedio y bajo (T1c, PSA < 10ng/mL y Gleason 3+4) fueron tratados con LDR-BQT exclusiva guiada por RMN y en algunos casos se les administró también RTE. La técnica de LDR-BQT guiada por RMN fue diseñada para la administración de la dosis de forma periférica (implante periférico). Se utilizó K-M para la estimación de la toxicidad tardía a nivel GU y GI. La dosis mínima prescrita cuando se utilizó LDR-BQT en exclusiva fue de 137Gy y de 77Gy cuando se combinó con RTE. En los casos que se utilizó

RTE se administraron 45Gy utilizando cuatro campos con RTC3D. La mediana de seguimiento fue de 2.8 años.

Se destaca que para la valoración de la toxicidad rectal - GI los pacientes eran interrogados acerca de si habían padecido algún episodio de sangrado rectal en cada una de las revisiones que realizaban. Todos los sangrados rectales eran evaluados mediante colonoscopia, además de que dicha proctitis debía ser confirmada de manera endoscópica antes de asociar el sangrado a una complicación del tratamiento. La toxicidad rectal se evaluó de la siguiente manera: G1 para los casos de pacientes asintomáticos sin evidencia de sangrado, pero con confirmación de proctitis mediante colonoscopia; G2 en aquellos pacientes que precisaban enemas de cortisona para el tratamiento el sangrado rectal y G3 en aquellos pacientes que precisaban coagulación con argón plasma para erradicar el punto de sangrado. No se recogía información acerca de intervenciones quirúrgicas para el tratamiento de las complicaciones rectales.

En cuanto a las toxicidades GU, todos los pacientes que presentaron hematuria fueron sometidos a análisis de orina para descartar ITU. Una vez descartada, se realizaba una cistoscopia para determinar la naturaleza del sangrado. Además, los pacientes eran interrogados acerca de su calidad miccional. Aquellos pacientes que referían gran empeoramiento eran sometidos a estudios urodinámicos para determinar si precisaban de RTU o de dilatación uretral.

Tras 4 años del tratamiento inicial, las estimaciones para G1, G2 y G3 en cuanto a toxicidad GI en monoterapia frente a la terapia combinada fueron de 80% contra 85%, 18% contra 22% y 8% contra 30%, respectivamente. En este trabajo cabe destacar una alta incidencia acumulada de toxicidad GI rectal en comparación al resto de series o estudios publicados que evalúan este dato. En comparación a los resultados de esta tesis doctoral, donde la toxicidad acumulada tardía GI G3 a los 5 años fue de 4.9%, en el trabajo de Albert et al. esta toxicidad GI claramente superior (30% toxicidad G3 GI tardía).

En trabajos previos a esta publicación se objetivó un descenso en RAO y en clínica obstructiva e irritativa cuando el tratamiento de LDR-BQT se realizaba con el apoyo de RMN como suplemento de la ecografía transrectal (659); en cambio, en el citado estudio no se objetivó apenas toxicidad tardía en cuanto a problemática uretral o afectación de vejiga en el régimen de monoterapia. Ningún paciente preciso de RTU post implante. No se describieron casos de cistitis rádica, puesto que la supervivencia libre de cistitis rádica fue de 100% para el grupo de monoterapia y 95% para el tratamiento combinado (en el cual solamente dos pacientes presentaron cistitis rádica clínicamente significativa).

Se puede concluir que los resultados de este trabajo mostraron datos de importante toxicidad GI en los pacientes del tratamiento combinado en comparación con los pacientes tratados mediante monoterapia; sin embargo, la toxicidad GU fue muy similar en ambos brazos.

Otro trabajo (Serrano et al.) también mostró resultados en cuanto a toxicidad rectal al enfrentar el tratamiento de LDR-BQT en monoterapia frente a la combinación de RTE

con LDR-BQT, con datos desfavorables en cuanto a la toxicidad tardía GI G2 y G3 para el tratamiento combinado (660). Se señaló que el riesgo de realizar toxicidad tardía GI G3 fue 11 veces superior en el brazo combinado.

Continuando con la comparativa de los resultados de esta tesis con trabajos que utilizan LDR-BQT a modo de escalada de dosis, el trabajo de Wong et al. evaluó la eficacia de la sobreimpresión mediante IMRT o LDR-BQT en comparación con la RTC3D (661). Este estudio retrospectivo incluyó 853 pacientes tratados con diferentes técnicas de RT entre mayo 1993 y Julio 2004 en *Mayo Clinic – Arizona - EUA*. Se incluyeron pacientes de todos los grupos de riesgo, con o sin TH concomitante. De estos 853 pacientes, 270 fueron tratados mediante RTC3D a dosis convencional, 314 recibieron tratamiento de IMRT a altas dosis, 225 fueron tratados con LDR-BQT y 44 pacientes con la combinación de RTE y LDR-BQT como sobreimpresión. La LDR-BQT fue administrada mediante técnica preplan con agujas precargadas.

La dosis de irradiación media utilizada fue de 68.4Gy para los pacientes tratados con RTC3D y 75.6 Gy para los tratados con IMRT. Aquellos tratados con LDR-BQT recibieron una prescripción de 144Gy con I125 y 120Gy con Pd103, respectivamente. Los tratados con RTE y sobreimpresión con LDR-BQT recibieron 45 Gy más un boost de LDR-BQT de 110Gy en el caso de I125 y 90Gy cuando el implante se realizaba con Pd103. El TH adyuvante fue administrado a 161 pacientes (28%) cuando fueron tratados con RTC3D o IMRT. La duración media fue del TH fue de nueve meses, pero se modificó en función del grupo de riesgo de cada paciente. Los pacientes de riesgo alto o de niveles de PSA > 20 ng/mL fueron tratados con esquemas de larga duración (2-3 años), tal y como se realiza en este trabajo de investigación. En cambio, 72 pacientes tratados con LDR-BQT fueron tratados con TH. La toxicidad a nivel GU y GI se evaluó mediante la escala RTOG. Los efectos agudos fueron definidos como los ocurridos durante los primeros tres meses tras el tratamiento y los tardíos o crónicos pasados este tiempo. La mediana de seguimiento fue de 58 meses para la cohorte completa, que incluye todas las modalidades de tratamiento. La distribución de los grupos de riesgo entre diferentes modalidades mostró que los pacientes tratados con BQT exclusiva eran generalmente de bajo riesgo (70%). El resto de modalidades tratamiento mostró un reparto más homogéneo.

En cuanto al análisis de la toxicidad, no se registró ninguna toxicidad G4 GU o GI. A pesar de una administración de dosis más altas de RTE, en cuanto a la toxicidad tardía no hubo incremento de toxicidad GI en los pacientes tratados con IMRT en comparación con los tratados mediante RTC3D. Sí se mostró más toxicidad aguda GU G2 en los pacientes tratados altas dosis, pero no hubo diferencias significativas en la toxicidad aguda G3.

En este trabajo el perfil de toxicidad del tratamiento con LDR-BQT en monoterapia fue notablemente diferente al de las modalidades de RTE. La LDR-BQT exclusiva presentó índices de toxicidad aguda y crónica GI mucho menores que con las dos técnicas de RTE. La toxicidad GI G3 ocurrió en el 2% de los pacientes tratados con RTC3D. Por otro lado, la combinación de LDR-BQT con RTE mostró mayor toxicidad crónica GI G2 y G3, a pesar de presentar menor toxicidad aguda a dicho nivel. De estos pacientes, un 5% presentó

toxicidad GI crónica G3, que fueron tratados mediante coagulación con argón y cámara hiperbárica; así, la toxicidad es muy similar y mantiene el mismo perfil a la descrita previamente en este trabajo de investigación. Tanto la LDR-BQT exclusiva como el tratamiento combinado de RTE y LDR-BQT mostraron un aumento significativo de toxicidad G2 y G3 a nivel GU en comparación con las técnicas de RTE. La incidencia acumulada de toxicidad crónica G3 GU fue de 5% para las dos modalidades de RTE y de 18% tanto para la LDR-BQT en monoterapia como para la combinación de técnicas. En el grupo de pacientes de LDR-BQT exclusiva, 25 pacientes precisaron de dilatación uretral y 6 de uretrotomía. Además, 5 pacientes presentaron RAO, de los cuales 4 precisaron de auto cateterismos crónicos y un paciente de preció de RTU con posterior incontinencia urinaria como toxicidad residual. Cuatro pacientes presentaron incontinencia moderada con necesidad de más de dos absorbentes al día. En cambio, en el grupo de pacientes de tratamiento combinado, 8 pacientes precisaron de dilatación uretral y un paciente requirió de uretrotomía.

Con dichos datos, este estudio recalcó la importancia de una correcta selección de los pacientes que van a ser tratados con técnicas de LDR-BQT, puesto que aquellos pacientes que presentan sintomatología obstructiva moderada preoperatoria presentan un elevado riesgo de efectos secundarios GU.

Otro trabajo que recoge experiencia y toxicidad con LDR-BQT como sobreimpresión es el trabajo de Spratt et al., presentado como comunicación oral en el congreso ASTRO 2013, y que comparó control tumoral y toxicidad en pacientes tratados con IMRT a altas dosis o BQT combinada con IMRT (tratamiento combinado) en pacientes diagnosticados de CaP de riesgo intermedio (662). Para ello se evaluaron 880 pacientes (470 en el brazo de IMRT exclusiva y 400 en el brazo combinado) de una misma institución de manera retrospectiva. La LDR-BQT fue utilizada en 260 pacientes; en cambio, 140 pacientes fueron tratados con implantes temporales HDR-BQT. Un total de 349 recibieron TH, normalmente de seis meses de duración y de manera adyuvante; 229 en el brazo de IMRT exclusiva y 120 en el brazo combinado. El tratamiento de IMRT exclusiva se administró hasta los 86.4Gy (definido en el trabajo como dosis ultra-alta); en cambio, el brazo combinado consistía en RTE entre 45-50.4Gy más sobreimpresión con 100Gy en Pd103 o 110Gy en I125. Cuando se utilizó HDR-BQT, los fraccionamientos fueron dispares; 3 fracciones con un total de 16.5Gy (30 pacientes), 18Gy (31 pacientes), 19.5 Gy (21 pacientes), 21Gy (55 pacientes) y 22.5Gy (3 pacientes). Se respetaron 4 horas entre cada una de las fracciones. Tanto en el tratamiento de baja como de alta tasa de dosis, el tratamiento de IMRT posterior no comenzó hasta 3-4 semanas después del implante.

La mediana de seguimiento fue de 5.3 años, muy similar para ambos brazos. La toxicidad aguda GI G2 se objetivó en un 3.8% (18 pacientes) y en un 3.0% (12 pacientes) de los pacientes tratados con IMRT y tratamiento combinado, respectivamente. No hubo toxicidad aguda GI G3 en ninguno de los dos grupos. La toxicidad aguda GU G2 se desarrolló en un 18,5% (87 pacientes) de los pacientes tratados con IMRT y en el 33.8% (135 pacientes) de los pacientes tratados con la modalidad combinada; en cuanto a la

toxicidad GU G3, 0.4% (2 pacientes) y 2.3% (9 pacientes), respectivamente. A excepción de cinco pacientes, la toxicidad GI aguda se resolvió en todos ellos. En cuanto a la toxicidad aguda GU, 231 pacientes mejoraron de su sintomatología (71%). De los 66 que persistieron con sintomatología, 33 se encontraban en un brazo y 33 en el otro.

La toxicidad tardía GI G2 a los siete años fue de 4.6% y 4.1%, y la toxicidad G3 0.4% y 1.4% para el brazo de IMRT y el brazo de tratamiento combinado, respectivamente. En el análisis multivariable, la edad avanzada al inicio del tratamiento y la toxicidad aguda GI G2 o superior predijeron una mayor predisponibilidad a la toxicidad GI G2 tardía. El cuanto a la toxicidad tardía GU a los 7 años, la toxicidad G2 se presentó en un 19.6% de los pacientes tratados con IMRT contra un 21.2% de los pacientes del brazo combinado. La toxicidad GI G3 se objetivó en un 3.1% en el tratamiento de IMRT y 1.4% en el brazo combinado. En el análisis multivariable y tal y como ocurrió con la toxicidad tardía GI, la edad avanzada al inicio del tratamiento y la toxicidad aguda GI G2 o superior predijeron una mayor pre-disponibilidad a la toxicidad G2 GI tardía.

En comparación a este trabajo de investigación, los datos publicados por Spratt et al. muestran una toxicidad tardía GU y GI G3 muy inferior a la descrita en esta tesis doctoral.

En la misma línea para evaluar los tratamientos con sobreimpresión LDR-BQT fue diseñado un ensayo fase 2 (estudio CALGB 99809) para evaluar la eficacia y toxicidad de esta modalidad de tratamiento combinado (663). El TH coadyuvante fue aceptado.

Para este trabajo fueron reclutados un total de 63 pacientes. Se les prescribió seis meses de TH antes de la iniciación de la RTE. La RTE incluía irradiación sobre próstata y vesículas seminales administradas con RTC3D hasta 45 Gy en 25 fracciones. La LDR-BQT era realizada entre dos y 4 semanas después de la finalización del tratamiento de RTE mediante un implante transperineal de I125 o Pd103. La dosis de prescripción fue de 100Gy en el caso de I125 y 90 Gy para el Pd103. El 83% en los pacientes recibió tratamiento con I125. La toxicidad fue evaluada de acuerdo con la segunda versión de *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria* (NCICTC) y la escala RTOG. La toxicidad tardía o crónica fue descrita como aquella sintomatología persistente pasados nueve meses del implante de LDR-BQT. Con una mediana de seguimiento de 73 meses, la toxicidad aguda GU G2 y G3 se dió en un 25% y 7% de los pacientes, respectivamente. En cuanto a las toxicidades agudas G2, la urgencia urinaria (18%), la RAO (7%) y la proctitis (diarrea, sangrado, dolor) (7%) fueron las toxicidades más comunes. Las toxicidades agudas GU G3 fueron disuria (3%), urgencia urinaria (2%) y trombosis (2%). La toxicidad tardía GU G2 y G3 ocurrió en un 20% y 3% de los pacientes, respectivamente. Las toxicidades tardías G2 más comunes fueron aumento de la frecuencia urinaria (7%), RAO (5%), incontinencia urinaria (5%) y proctitis (5%). La toxicidad tardía GU G3 se limitó a dos pacientes que experimentaron disuria crónica y tórpida evolución. En ambos casos la sintomatología se solucionó sin intervención quirúrgica y con muy largo seguimiento.

Otro ensayo fase II diseñado con el mismo objetivo, el estudio RTOG 0019, evaluó la toxicidad tardía en pacientes diagnosticados de CaP y tratados con LDR-BQT en

combinación con RTE (664). Asimismo, se evaluó el control bioquímico de la enfermedad dentro de un marco cooperativo multi-institucional. Como en los trabajos previamente descritos, los pacientes a estudio eran portadores de CaP riesgo intermedio. Para asegurarse de que se trataba de un estudio multi-institucional puro, ninguno de los centros pudo reclutar más de 12 pacientes. El tratamiento de RTE se administró hasta 45 Gy en 25 fracciones y la prescripción de la LDR-BQT fue de 108 Gy al PTV. La escala para la evaluación de la toxicidad fue RTOG/EORTC – toxicidad tardía GI y CTC versión 2.0 para la GU. Como en otros trabajos la toxicidad aguda fue definida como la sintomatología mostrada los primeros 9 meses y la tardía la que se mostraba posteriormente.

El objetivo principal de este trabajo fue estimar la toxicidad tardía G3-5 GU y GI tras el tratamiento combinado. Entre noviembre de 2000 y noviembre de 2001, 138 pacientes fueron reclutados en el estudio y de ellos, 131 fueron evaluados. El control bioquímico fue evaluado mediante la definición ASTRO y los criterios Phoenix. Ningún paciente presentó toxicidad aguda G4 o G5, y todas las toxicidades agudas G3 fueron en la esfera GU (disuria, aumento de frecuencia miccional y RAO). De los 60 pacientes que no recibieron TH, el 22% desarrolló disfunción sexual G3. Diecisiete de los pacientes experimentaron toxicidad tardía G3 y dos pacientes G4. La estimación a ocho años de toxicidades GU/GI G3 o superior fue de 15%. Todas las toxicidades GI G3 fueron proctitis. Entre las toxicidades tardías GU, se encontraban aumento de la frecuencia urinaria, disuria, hematuria e incontinencia. Las dos toxicidades GU severas fueron necrosis en el sistema urinario. No se presentaron toxicidades tardías GI G4. De los 60 pacientes que no fueron tratados con TH, el 42% presentaron impotencia funcional sexual como toxicidad tardía G3. Además, el 20% de pacientes refirió erecciones no satisfactorias.

El estudio concluía que en la modalidad de tratamiento combinada muestra una tasa de control de CaP similar a otras modalidades mono-terapéuticas, pero mostrando unas cifras de toxicidad superiores a otros trabajos con pacientes de similares características.

Las toxicidades GU del estudio ASCENDE-RT, tanto agudas como tardías, concuerdan con los resultados presentados en este trabajo de investigación, dato importante puesto que es uno de los dos estudios fase III realizados hasta la fecha que tiene como modalidad de escalada de dosis la LDR-BQT. El resto de experiencias mencionadas, la mayoría estudios retrospectivos y fase II y con menor seguimiento todos ellos que este trabajo, presentan dispares cifras en cuanto a toxicidad, con una muy alta toxicidad GI tardía en el trabajo de Albert et al. y una cifra cercana al 0 en el estudio CALGB99809.

Otro trabajo japonés (Sutani et al.,) evaluó también la toxicidad tanto GU como GI de la escalada de dosis mediante LDR-BQT en combinación a la RTE enfrentándola a otras técnicas de irradiación (RTC3D, IMRT y LDR-BQT en monoterapia) de manera retrospectiva (665). Para este estudio fueron incluidos 1084 pacientes de todos los grupos de riesgo tratados con las diferentes técnicas citadas entre el año 2006 y 2013. La dosis utilizada para la RTC3D fue de 70Gy y de hasta 80Gy cuando se utilizó técnica IMRT; en cambio la dosis prescrita en monoterapia para la LDR-BQT fue de 160 Gy y de 110Gy cuando la BQT era combinada con la RTE en forma de tratamiento combinado.

Con una mediana de seguimiento de 43 meses, el tratamiento combinado mostró mayor toxicidad GU G2 o superior que la RTC3D y que la IMRT, pero la IMRT mostró mayor toxicidad G2 o superior GI que el tratamiento combinado. Por ello, los autores del trabajo concluyen que la diferencia en toxicidades no puede explicarse por el tratamiento en sí, pero indican que es claramente dosis dependiente al analizar específicamente cada grupo.

Toxicidad con sobreimpresión HDR-BQT:

La otra modalidad de escala de dosis estudiada aquí, la HDR-BQT, ha mostrado en este trabajo de investigación las mismas tasas de curación que la sobreimpresión con LDR-BQT, pero con datos estadísticamente favorables en cuanto a toxicidad G3 GU tardía, con casi un 10% de diferencia a los 10 años (15,7% con HDR-BQT frente a 24,5% con LDR-BQT).

Entre todos los trabajos que utilizan la combinación de HDR-BQT y la RTE de manera combinada, destaca el trabajo de Hoskin et al., un estudio aleatorizado fase 3 que comparó la escalada de dosis con HDR-BQT a la RTE (625) (666). Los primeros resultados de este trabajo fueron publicados en el año 2007 y ya mostraron la superioridad del tratamiento de HDR-BQT en cuanto al control bioquímico en comparación con la RTE tras un seguimiento de 30 meses. Además, se demostró menor toxicidad rectal y una mejora en la calidad de vida en los pacientes tratados con HDR-BQT.

Para el estudio, realizado en exclusiva en *St. James Institute of Oncology*, fueron reclutados pacientes con diagnóstico de CaP estadio T1 a T3, sin evidencia de metástasis, con PSA < 50 ng/mL y aptos tanto para un tratamiento de RTE como para una indicación anestésica. Antes de realizar al tratamiento los pacientes fueron sometidos a TC, GGO, RMN de pelvis, PSA basal y radiografía torácica. Una vez aceptada la participación al estudio, los pacientes fueron aleatorizados entre ambos brazos, en función del estadio tumoral, PSA, Gleason Score y terapia de derivación androgénica; exactamente las mismas covariables que se han utilizado para ejecutar el *propensity score* en esta tesis doctoral.

En el tratamiento RTE se administraron 55Gy en 20 fracciones. En cambio, en el brazo de la HDR-BQT y RTE, se administró primero RTE hasta 35.75Gy en 13 fracciones y posteriormente se realizó la sobreimpresión con HDR-BQT mediante dos fracciones de 8.5Gy en 24 horas. El TH tanto neoadyuvante como adyuvante fue administrado al 76% de los pacientes; en función de la tolerancia al tratamiento, la intención fue tratar durante 6 meses a los pacientes de bajo riesgo, y hasta 3 años a los pacientes con CaP de riesgo intermedio y alto. En este estudio el objetivo principal fue la SLRBQ. Los objetivos secundarios fueron SG, toxicidad GU y GI aguda y tardía, y la calidad de vida de los pacientes tras el tratamiento. La toxicidad fue evaluada utilizando las escalas Dische.

En total, finalizando en agosto del año 2005, 218 pacientes fueron aleatorizados a tratarse mediante RTE o RTE + HDR-BQT. La mediana de seguimiento para ambos brazos fue de 85 meses. A los 5 y 7 años, la incidencia acumulada de pacientes con síntomas urinarios severos fue de 26% y 31% para aquellos tratados con el brazo de RTE exclusiva y 26% y 30% para los tratados con RTE y HDR-BQT, respectivamente. Con estos datos, se objetiva que la toxicidad tardía GU G3 fue casi el doble de las cifras presentadas en este trabajo de investigación a 10 años. La incidencia de toxicidad GI fue considerablemente menor (7% y 6% respectivamente a los 5 y 7 años). Un alto número de pacientes tuvieron síntomas urinarios y rectales transitorios, lo cual se refleja en el estudio de la prevalencia de estos síntomas. A los 8 años del tratamiento en el brazo del tratamiento combinado, la prevalencia más alta fue de 14% y la más baja de 4%, 10% y 0% en el caso del brazo de RTE. La diferencia entre ambos brazos sólo fue significativa a los 5.5 años (14% vs 0%, respectivamente).

El otro estudio aleatorizado que utiliza la HDR-BQT a modo de sobreimpresión, el trabajo de Sathya et al, aleatorizó 104 pacientes clínicamente T2 o T3 en dos brazos (628). Por un lado, en el brazo control, se realizó RTE hasta 66Gy en fracciones diarias de 2Gy. Por el otro lado el brazo experimental se trató con RTE hasta 40Gy y posteriormente 35Gy mediante un implante único de HDR-BQT administrado durante 48 horas como sobreimpresión. Se evaluó como objetivo principal el fallo clínico o bioquímico como resultado del CaP y como objetivo secundario el resultado de la biopsia a los dos años del tratamiento, la toxicidad y la SG. Con un seguimiento medio de 8.2 años no hubo diferencias en cuanto a toxicidad. En cambio, tras ese tiempo la toxicidad aumentó en el brazo experimental sin llegar a ser estadísticamente significativa.

Cabe destacar que en este estudio la toxicidad fue analizada en base a tres momentos: durante el tratamiento, entre los 3 y 18 meses post tratamiento y transcurridos 18 meses. La toxicidad GI G3 o superior del grupo de sobreimpresión con HDR-BQT durante el tratamiento fue de 7.8%, pasados los 3 meses de 3.9% y se mantuvo en la misma cifra una vez pasados los 18 meses. En cambio, para el brazo de RTE exclusiva fue de 3.8%, 1.9% y 1.9%, respectivamente. En cuanto a la toxicidad GI G3 o superior del brazo con HDR-BQT, fue de 3.9%, 2.0% y 13.7% para el momento del tratamiento, tras 3 meses y tras 18 meses, respectivamente y de 5.7%, 3.8% y 3.8% para los citados momentos de evaluación con RTE exclusiva, respectivamente. Como se objetiva, la toxicidad GI G3 o superior fue sensiblemente mayor en el brazo de HDR-BQT, pero no estadísticamente significativa.

Posteriormente se publicó una actualización del estudio con un seguimiento de catorce años, pero en esta actualización de la cohorte no se publicaron datos sobre toxicidad (629). Como puntos débiles del trabajo, cabría mencionar una técnica de implante de HDR-BQT en desuso actualmente que podría traducirse de estar actualizada en una menor toxicidad tanto a nivel GI como GU. Como se ha comentado el estudio anterior, la prescripción hasta 66Gy también en este trabajo se considera a día de hoy sub-óptima, así como la técnica de RTE, al no estar disponible en la época del estudio la RTC3D ni la

técnica IMRT. A esto cabría sumarle la indicación actual de sumar TH de larga duración a los pacientes de este perfil, que no fue utilizado en este trabajo.

Otra experiencia con HDR-BQT como sobreimpresión la recogen en su trabajo Aluwini et al., describiendo el tratamiento de 264 pacientes con CaP de riesgo bajo e intermedio tratados con HDR-BQT y RTE entre el año 2000 y 2007 (667). Los pacientes eran portadores en su mayoría de enfermedad de riesgo bajo y riesgo intermedio, la gran mayoría de ellos Gleason 6 (3+3) con estadio clínico igual o inferior a T2a y con una mediana de PSA de 6.8 ng/mL. La toxicidad fue recogida mediante el cuestionario EORTC-RTOG semanalmente durante las primeras 10 semanas, y posteriormente a los 3, 6 y 12 meses. La RTE fue administrada mediante 3 campos en la mayoría de los pacientes (82.2%), con una dosis total de 45Gy en 25 fracciones de 1.8Gy administradas durante cinco semanas. La dosis total del implante de HDR-BQT fue de 18Gy dividida en 3 fracciones administradas en 24 horas, con un intervalo medio entre las fracciones mínimo de seis horas. La edad media de los pacientes fue de 66 años.

En cuanto a la toxicidad aguda, la perforación vesical fue descrita en 25 pacientes (9%). Siete pacientes (2.5%) precisaron de sondaje vesical durante 4 semanas tras implante por RAO. La incidencia de toxicidad G2 y G3 GU aguda a las 4 semanas fue de 24% y 13% que descendió al 17% y 3% tras tres meses, respectivamente. En cuanto a la toxicidad aguda GI G2, se presentó en un 16% y en un 4% tras 4 y 12 semanas, respectivamente. La toxicidad G3 GI aguda fue de un 3% a los tres meses.

Dos pacientes precisaron de RTU prostática tras la HDR-BQT a los 14 y 17 meses, respectivamente, tras presentar diversos problemas de estirpe obstructiva. Cuatro pacientes precisaron de una única sesión de coagulación en relación a sangrado rectal (1.5%); los 4 fueron tratados en el primer año tras el implante. En cuanto a la toxicidad GU tardía G2 fue de 6.3% a los seis meses, con un 3% G3. La RAO fue descrita en un 2.5% de los pacientes. La toxicidad tardía GI G2 fue registrada en un 3% de los pacientes durante seguimiento y la G3 en un 1%. En general, se describieron niveles bajos de toxicidad tardía sobre todo a nivel GI.

Otro ejemplo de estudio con HDR-BQT a modo de sobreimpresión es el trabajo de Agoston et al., que relató la experiencia sobre 280 pacientes consecutivos tratados desde el año 2001 hasta el 2010 con RTE y sobreimpresión mediante un implante único de HDR-BQT de 10 Gy, publicando posteriormente el resultado de los primeros 100 pacientes tratados (hasta el año 2005, este incluido) (668). Los tratamientos fueron realizados en un mismo centro; el *Instituto Nacional de Oncología en Budapest*, Hungría. Todos los pacientes eran portadores de un CaP de riesgo intermedio o alto, siendo el 61 % de los pacientes de este último grupo. La clasificación D'Amico fue la utilizada para el estadiaje. El tratamiento de RTE fue hasta 46Gy en toda la pelvis y posteriormente mediante campos portales se elevaba la dosis hasta 60Gy en próstata y vesículas seminales. En los pacientes de alto riesgo, se irradiaron también los ganglios linfáticos pélvicos. En todos los pacientes durante las primeras 4 semanas de tratamiento se realizó una sobreimpresión mediante HDR-BQT. La prescripción utilizada fue de 8Gy en 6 pacientes y de 10Gy en 94 pacientes. Por protocolo del centro, todos los pacientes de

riesgo intermedio realizaron TH durante seis meses, siendo superior a dos años en el caso de los pacientes de alto riesgo. La mediana de TH fue de 17.7 meses.

La mediana de seguimiento del trabajo fue de 61 meses desde el fin del tratamiento de la RTE, con un total de 60 pacientes con seguimiento mayor a 5 años. Las complicaciones precoces objetivadas en este trabajo fueron pocas y potencialmente reversibles. La toxicidad GI G2 y G3 ocurrió en 15 y 1 pacientes, respectivamente. En cuanto a la toxicidad GU G2, la toxicidad aguda fue de 37% y la crónica de 3%. Las complicaciones GU G3 a modo de incidencia acumulada a los 5 años fue de 14.4%, 2.1% en el caso de las complicaciones GI, un 5% menos que en esta tesis doctoral. Las complicaciones GU crónicas más frecuentes fueron estenosis uretral (12 pacientes) y la cistitis hemorrágica (2 pacientes). Tras intervenciones como la RTU prostática, 4 pacientes presentaron incontinencia severa como secuela. La mediana de tiempo para la aparición de toxicidad GU G3 fue de 24 meses. Cabe destacar que, en esta serie, 6 de los 14 pacientes que fueron tratados mediante RTU para solventar la estenosis uretral, ya precisaron de tratamiento de RTU antes del tratamiento de RT. Se concluyó también que el riesgo para desarrollar toxicidad tanto GU como GI era igual en los pacientes independientemente de si habían realizado TH o no.

Otro trabajo con un importante número de pacientes tratados fue el publicado por el *Asian Prostate HDR-BT Consortium* en 2017, un trabajo multi-institucional que recogía la experiencia de pacientes tratados con HDR-BQT en 16 hospitales asiáticos, principalmente japoneses (669). El trabajo incluye 3424 pacientes tratados con esta técnica, de todos los grupos de riesgo y de los cuales la mitad (49.5%) recibieron TH neoadyuvante y adyuvante, con una duración media de 27.9 meses. Diferentes esquemas de fraccionamiento y dosis fueron aceptados, incluyendo la irradiación pélvica integrada en la RTE.

Con una mediana de seguimiento de 66 meses, la incidencia acumulada de toxicidad G2 o superior GU y GI a los 10 años fue de 26.8% y 4.1%, respectivamente. En este trabajo el TH fue asociado como factor favorable para prevenir los dos tipos de toxicidades. En definitiva, este trabajo apoya la utilización de larga duración de TH, ya que parece tener impacto tanto en el control oncológico como en una mejoría en toxicidad GU y GI.

Otro ejemplo es el estudio del *Hospital Universitario de Berna*, Suiza, describió los resultados en 64 pacientes tratados mediante 3 implantes de 7Gy de HDR-BQT seguidos de 50Gy administrados con técnica de IMRT (670). El 49.9% de los pacientes eran portadores de un CaP de riesgo intermedio y el 53.1% de riesgo alto. De estos pacientes, el 69% recibieron TH, ya fuera de manera adyuvante o neoadyuvante durante una media de 6 meses.

Todos los pacientes recibieron un único implante HDR-BQT, con 3 fracciones consecutivas de 7Gy cada una, de irradiación diseñada mediante un único plan, hasta alcanzar un total de 24Gy. Hubo un intervalo mínimo de 6 horas entre cada fracción. Antes del tratamiento de HDR-BQT, a los pacientes se les colocaron tres marcadores fiduciales de oro que sirvieron como guía para establecer el posicionamiento antes de

cada fracción. El tratamiento de IMRT se comenzó una o dos semanas después de las aplicaciones de HDR-BQT, administrándose fracciones ambulatorias de 2Gy cada una. En este trabajo, la escala de toxicidad utilizada fue CTCAE versión 3.0.

Tras una mediana de seguimiento de 5.1 años, no se mostró que ningún paciente presentara toxicidad tardía GI G3. Se objetivó toxicidad tardía GI G2 en solamente dos pacientes. En cambio, la toxicidad tardía G3 GU se objetivó en el 10.9% de los pacientes (7 pacientes) y la toxicidad G4 en el 3.1% de los pacientes (2 pacientes). En este trabajo, la supervivencia libre de toxicidad GU G3 o superior fue asociada a un mayor número de catéteres a la hora de realizar el implante de HDR-BQT. De estos 9 pacientes que desarrollaron toxicidad tardía G3 o superior, uno desarrolló disuria severa, uno presentó frecuencia urinaria mayor a una hora y otro paciente presentó síntomas obstructivos severos. Estos dos últimos pacientes fueron tratados mediante RTU a los 1.2 años y 3 años, respectivamente. Los otros 6 pacientes presentaron estenosis a nivel de uretra bulbar, que precisaron de dilataciones, cateterismos y autocateterismos y en un único caso, intervención quirúrgica mediante uretrotomía. Dos pacientes de la serie precisaron de más de una intervención tipo RTU – uretrotomía. La supervivencia libre de toxicidad G3 a los cinco años fue de 92%, y no se encontró relación con ninguna variable dosimétrica. En términos generales, las toxicidades tardías GU severas objetivadas en estos trabajos son similares a los de este trabajo de investigación, y a su vez, similares y concordantes entre sí.

Otro equipo japonés (Liu et al.) también evaluó la eficacia de la HDR-BQT como boost. En este estudio se administraron dos fracciones de 9Gy en un mismo día tras administrar 39Gy con RTC3D en 13 fracciones de 3Gy cada una (671). El trabajo recoge la experiencia de 136 pacientes diagnosticados de CaP de todos los grupos de riesgo clasificados mediante la escala D'Amico, siendo la mayoría de ellos de alto riesgo (73.6%). Casi la totalidad de los pacientes con alto riesgo (86.1%) realizaron TH coadyuvante, siendo este pautado en el 36.1% de los pacientes con riesgo intermedio. Con una mediana de seguimiento de 38 meses, a los 3 años ningún paciente había toxicidad G3 o superior GI o GU aguda. La toxicidad tardía G3 o superior fue de 2.6% a nivel GU y no se desarrolló ninguna toxicidad G3 a nivel GI.

5.3 Objetivos secundarios:

Como objetivos secundarios de esta tesis doctoral se han evaluado diferentes supervivencias, para poder así evaluar el impacto de ambas modalidades de sobreimpresión y compararlas.

-Supervivencia libre de recaída bioquímica (SLRBQ):

La SLRBQ de este estudio, establecida por criterios Phoenix (251) (NADIR PSA + 2ng/mL), fue de 92.9% a los 5 años y 81.5% a los 10 años para el grupo de LDR-BQT. En el que consideramos como principal estudio aleatorizado fase III que utiliza en brazo experimental la sobreimpresión con fuentes de I125, el estudio ASCENDE-RT, con un seguimiento de 6.5 años, la SLRBQ era significativamente favorable al brazo de LDR-BQT comparado con el brazo de RTE exclusiva; a los 5 años fue de 89% contra 84%, a los 7 años 86% contra 75% y a los 9 años 83% contra 62%, respectivamente. En consecuencia, podemos concluir que la SLRBQ reflejada en este trabajo concuerda a la perfección con los resultados obtenidos en ASCENDE-RT (92.9% versus 89% a los 5 años y 81.5% versus 83% a los 10 años, respectivamente). El otro trabajo aleatorizado que presentó como brazo experimental la LDR-BQT, el estudio RTOG 0232, mostró una SLRBQ de 86% a los 5 años tras 5 años de seguimiento, cifra ligeramente inferior a la de este estudio, pero quizá con una población de pacientes que precisó de menor tiempo de TH.

En cuanto a los estudios meramente retrospectivos, en el trabajo de Agoston et al., la tasa de control bioquímico fue de 94% a los 5 años. En el estudio de Spratt et al., a los 7 años de seguimiento la SLRBQ fue de 92%. En el estudio CALGB 99809 a los 6 años de 81,7%. En cambio, en RTOG 0019 la tasa estimada de falló bioquímico a los 8 años fue de 18% por criterio Phoenix y 21% por criterios ASTRO, respectivamente.

En cuanto a la SLRBQ de los pacientes tratados con sobreimpresión HDR-BQT, fue de 91.6% y 85.9% a los 5 y 10 años, respectivamente. En uno de los principales trabajos aleatorizados publicados utilizando esta técnica de sobreimpresión, el trabajo de Hoskin et al., y tras 8 años de seguimiento, las tasas a 5, 7 y 10 años se estimaron en 75%, 66% y 46% en el brazo de HDR-BQT, respectivamente. En la última actualización de este trabajo, publicada en 2021, la SLRBQ fue de 48% a los 12 años de seguimiento. En cuanto al trabajo de Dayes, con la actualización de 14 años de seguimiento, 24 pacientes (47%) realizaron recaída bioquímica en el grupo de boost con HDR-BQT.

En cuanto a los estudios retrospectivos, el equipo de Aluwini et al., publicó que a los siete años la SLRBQ fue del 97%. En el trabajo de Agoston et al., la SLRBQ a los siete años fue de 84.2% para los pacientes de riesgo intermedio y 81.6% para los pacientes de riesgo alto (datos inferiores al resto de series en probable relación a utilizar una fracción de HDR-BQT con prescripción más baja del estándar habitual - 10Gy en un único

implante). Los resultados del *Asian Prostate Consortium* arrojaron con una mediana de seguimiento de 66 meses una SLRBQ de 81.4%. En cuanto al estudio del *Hospital Universitario de Berna*, tras una mediana de seguimiento de 5.1 años, la SLRBQ a los tres y cinco años fue de 95% y 90%, respectivamente. De los 7 pacientes que realizaron fallo bioquímico, un paciente fue del grupo de riesgo intermedio y 6 del grupo de alto riesgo. Finalmente, en el estudio de Liu et al., con una mediana de seguimiento de 38 meses, a los 3 años la SLRBQ fue de 100%, 100% y 96.9% para los pacientes de bajo riesgo, riesgo intermedio y riesgo alto, respectivamente.

Cabe recordar que, a la hora de enfrentar ambos brazos de tratamiento, en este estudio no se observaron diferencias significativas a la hora de evaluar la SLRBQ. A los 5 años, 14 pacientes habían recaído en el grupo de LDR-BQT y a los 10 años, 26 pacientes. En el grupo de HDR-BQT, 15 pacientes habían recaído a los 5 años y 22 pacientes transcurridos los 10 años.

-Supervivencia cáncer-específica (SCE):

En cuanto a la SCE, tampoco se encontraron diferencias significativas entre los grupos estudiados en esta tesis doctoral. Para el grupo de LDR-BQT fue de 98% a los 5 años y del 96.5% a los 10 años. Cuatro pacientes habían fallecido por CaP a los 5 años y 6 a los 10 años. En el estudio ASCENDE-RT, con un seguimiento de 6.5 años, la SCE no mostró diferencias entre brazos; a los 5 años fue de 97% en el brazo del boost con LDR-BQT frente a 97% en el brazo de la RTE, a los 7 años 96% frente a 94% y a los 9 años 95% frente a 92%, respectivamente.

En cuanto a los estudios retrospectivos, en el trabajo RTOG 0019 se informa de que la SCE a los 8 años fue de 98%.

A los 5 y 10 años, la SCE fue de 100% y 96% para el grupo de HDR-BQT, respectivamente. Ningún paciente había fallecido a los 5 años por CaP y 5 lo habían hecho a los 10 años del tratamiento. En el trabajo de Hoskin et al., con una mediana de seguimiento de 85 meses 14 pacientes habían muerto por CaP. La última actualización del trabajo no informa sobre la SCE. Por otro lado, en el trabajo de Dayes et al., con una mediana de seguimiento de 14 años el 17% de los pacientes había fallecido por CaP (un total de 9 pacientes). En cuanto a las series retrospectivas, en el trabajo de Agoston et al., a los 5 años la SCE fue de 99% y del 97% en el estudio del *Asian Prostate Consortium* con una mediana de seguimiento de 66 meses.

-Supervivencia libre de metástasis (SLM):

No existen diferencias significativas en cuanto a SLM cuando enfrentamos ambas modalidades de sobreimpresión en este trabajo. A los 5 y 10 años, la SLM para el grupo de LDR-BQT fue de 97.4% y 92.1%, respectivamente; 5 pacientes resultaron

metastásicos a los 5 años y 11 a los 10 años. En el estudio ASCENDE-RT, con una mediana de seguimiento de 6.5 años, la SLM no mostró datos favorables del brazo de LDR-BQT comparado con el brazo de RTE exclusiva; a los 5 años fue de 89% contra 84%, a los 7 años 86% contra 75% y a los 9 años 83% contra 62%, respectivamente.

En cuanto a las series retrospectivas, en el trabajo de Agoston et al., a los 5 años la SLM fue de 95% y en trabajo de Spratt et al., de 97.2% a los 7 años del tratamiento. En este último estudio se subrayó que la utilización de TH no impactó en el desarrollo de enfermedad distancia.

En cuanto al grupo de HDR-BQT, a los 5 años la SLM fue de 96,5% y a los 10 años, del 92.7%; 6 pacientes habían realizado metástasis a los 5 años y 10 a los 10 años. La última actualización del trabajo de Hoskin et al., el brazo de HDR-BQT mostró una SLM de 88% a los 6 años y de 83% a los 12 años, respectivamente. Asimismo, el trabajo de Dayes et al., no mostró diferencias entre los brazos comparados en cuanto a la SLM, desarrollando enfermedad metastásica el 20% de los pacientes a estudio en la última actualización.

De los trabajos retrospectivos, destaca que en el trabajo de Aluwini et al., solamente 2 pacientes fallecieron por enfermedad metastásica con una mediana de seguimiento de 74.5 meses. Asimismo, en el trabajo de Agoston et al., 12 paciente realizaron diseminación ósea a los 5 años del tratamiento.

-Supervivencia global (SG):

No existen diferencias significativas a la hora de comparar la SG de ambas cohortes en esta tesis doctoral. La SG fue de 90% a los 5 años y de 77.3% a los 10 años en el grupo de LDR-BQT, habiendo fallecido 20 pacientes a los 5 años del tratamiento y 40 a los 10. En el estudio ASCENDE-RT, con un seguimiento de 6.5 años, la SG no mostró datos significativamente favorables a favor del brazo de LDR-BQT comparado con el brazo de RTE exclusiva; a los 5 años fue de 91% contra 88%, a los 7 años 85% contra 81% y a los 9 años 78% contra 73%, respectivamente. La SG no ha sido mostrada en los resultados que se conocen hasta ahora en el estudio RTOG 0232.

Analizando series retrospectivas, la SG a cinco años para la cohorte entera fue de 97% en el trabajo de Agoston et al., y en el estudio RTOG 0019 la SG a los ocho años fue de 81%.

En cambio, en cuanto a la HDR-BQT la SG a los 5 y 10 años fue de 94% y 78.4%, respectivamente; habían fallecido 11 pacientes a los 5 años y 33 pacientes a los 10 años. En la última actualización del trabajo de Hoskin et al., la SG con HDR-BQT fue a los 6 años del 86% a los 12 años del 64%, sin mostrar diferencias significativas respecto al brazo control. La principal causa de fallecimiento fue la enfermedad metastásica (14 pacientes), seguida de enfermedad cardiovascular (9 pacientes), enfermedad

respiratoria (4 pacientes), cerebrovascular (4 pacientes), causa mixta (3 pacientes) y neurológica (un paciente).

Tampoco se mostraron diferencias estadísticamente significativas respecto al brazo control con HDR-BQT en el trabajo de Dayes et al., habiendo 34 muertes (67%) en el brazo del boost con HDR-BQT y 41 fallecimientos (77%) en el brazo control.

En cuanto a los estudios retrospectivos, el grupo de Aluwini a los 7 años la SG fue 91%, falleciendo durante el seguimiento un total de 30 pacientes (11.4%). De estos pacientes, 13 fallecieron por causa de un segundo tumor (43.3%) y 10 por causas cardiovasculares. En general, cifras de SG y progresión tumoral que se superponen a las de este trabajo de investigación. En el trabajo de Agoston et al., a los 5 años la SG fue de 93.3%. Finalmente, en el estudio de *Prostate Asian Consortum* la SG a los 66 meses de 85.6% y en el estudio de Liu et al., con una mediana de seguimiento de 38 meses, la SG de 100%, 100% y 93.7% para los pacientes de bajo riesgo, riesgo intermedio y riesgo alto, respectivamente.

5.4 Further refinements:

5.4.1 Planificación Intraoperatoria (Real – Time).

La planificación intraoperatoria ha supuesto un gran avance para la BQT, puesto que permite realizar un plan de irradiación durante el mismo acto, con capacidad de evaluar la calidad del implante durante el procedimiento y poder así corregirlo y compensarlo si es preciso (672). La planificación intraoperatoria se realiza tanto en la LDR-BQT como en la HDR-BQT. Dadas sus características parte en ventaja respecto al resto de modalidades de BQT en cuanto a control de posibles toxicidades, puesto que la dosimetría es capaz de adaptarse mejor a la glándula prostática y diseñar un plan ajustado in vivo a la forma anatómica de la próstata en el momento del implante (673); se evitan así las deformaciones en próstata, desviación de las agujas y ciertas incertidumbres dosimétricas en cuanto a zonas calientes y frías (674) (675). En los implantes de HDR-BQT que no utilizan planificación intraoperatoria y tiene más de una fracción por implante, se pueden objetivar movimientos de los catéteres entre una fracción y otra, que pueden llegar a ser de hasta 11mm, con el consecuente impacto en la dosimetría (676).

Se han publicado datos de toxicidades muy bajas a largo plazo, como es ejemplo el trabajo de Buscher et al., del *Hospital Universitario de Cruces* en Barakaldo (677). En este trabajo se describe la experiencia de 210 pacientes tratados mediante una fracción única de 15Gy con HDR-BQT a los que posteriormente se les añadió 37.5Gy mediante RTE hipofraccionada. Con una mediana seguimiento de 41 meses, la toxicidad tardía G3 GU y GI fue de 0% y 1%, respectivamente. La toxicidad tardía G2 GU y GI fue de 14.8% y 5.2%, respectivamente. Es por ello que la realización de tratamientos con HDR-BQT en tiempo real podría mejorar todavía más los resultados en cuanto a toxicidad, tal y como se demuestra en este trabajo.

Otro trabajo similar al previo pero con menor seguimiento en un trabajo francés que evaluó el mismo esquema utilizando HDR-BQT en tiempo real (678). En este trabajo se evaluaron las toxicidades de 126 pacientes tratados con esta combinación a los 4 y 12 meses de haberse realizado el tratamiento. Con una mediana de seguimiento de 10 meses, ningún paciente presentó toxicidad mayor a G2 ni GU ni GI. Además, solamente 2 pacientes en toda la serie presentaron fallo bioquímico.

Morton et al. también utilizaron el mismo fraccionamiento sobre 124 pacientes para posteriormente analizar la calidad de vida de los pacientes y evaluar toxicidades (679). Con una mediana de seguimiento de 24 meses, la toxicidad GU G2 fue de 23% y la G2 GI de 5%, no mostrándose ninguna toxicidad G3 tardía.

Otro trabajo que utilizó la HDR-BQT como sobreimpresión utilizando planificación en tiempo real también mostró toxicidad G3 o superior muy baja tras 71.6 meses de mediana de seguimiento (680). La mayoría de los pacientes de esta cohorte realizó TH (92.7%), con una duración media de 12 meses. El tratamiento fue realizado mediante

dos implantes de HDR-BQT a 10.5Gy cada uno, con una posterior irradiación mediante RTC3D a 45Gy en próstata y vesículas seminales. A los 7 años del tratamiento, la SG, la SLRBQ y la SLM fue de 85.7%, 88.3% y 93.8%, respectivamente (Ilustración 41). La toxicidad tardía GI G2, G3 y G4 fue de 15.3%, 2.2% y 0.3%, respectivamente. En cambio, la toxicidad tardía GI G2 fue de 0.3%, no presentándose ninguna complicación GI G3 o superior.

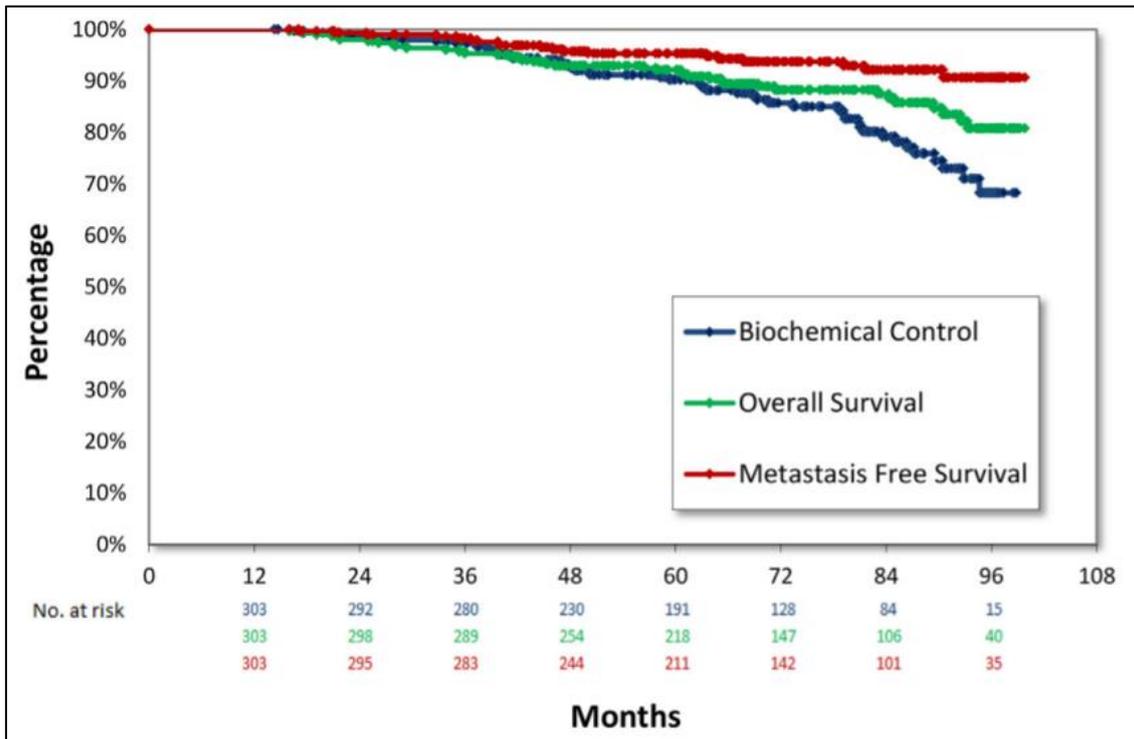


Ilustración 41. Strouthos I, et al. Combined high dose rate brachytherapy and external beam radiotherapy for clinically localised prostate cancer.

5.4.2 Dosimetría “in vivo”.

Como se he descrito previamente a lo largo de este trabajo, los tratamientos de BQT se basan en múltiples pasos o secuencias que pueden estar potencialmente asociadas a incertidumbres dosimétricas ya sea por error humano o por error del equipamiento utilizado a la hora de realizar el implante (681). Estos pasos incluyen la inserción de las agujas, la adquisición de las imágenes, la delimitación de los volúmenes, la planificación y la administración del tratamiento. Dado que en los tratamientos de HDR-BQT se administra una alta dosis en un solo procedimiento, interesa minimizar al máximo las desviaciones dosimétricas sobre el plan establecido, y ahí es donde desempeña un rol importante la dosimetría en vivo (682).

Como ejemplo de ello, en la HDR-BQT cabe la posibilidad de realizar dosimetrías en vivo mediante la utilización del sistema MOSFET, que ha demostrado exactitud y alta fiabilidad de a la hora de administrar tratamientos mediante HDR-BQT (Ilustración 42)

(683). Otros sistemas de dosimetría in vivo son capaces de comprobar la exactitud de las posiciones de parada de la fuente de HDR-BQT, y poder así corregir errores (684). Además, es sabido que una planificación intraoperatoria óptima permite no realizar la dosimetría post implante al mes del tratamiento para la evaluación de la calidad del implante de BQT (685).

La dosimetría in vivo también ha sido utilizada para mejorar el rendimiento de la HDR-BQT a la hora de evaluar la toxicidad en pared anterior de recto (686). Mediante la utilización de dosímetros trans-rectales apodados como MOSkin se ha determinado que existe un margen de 0,3% hasta 11,6% de diferencia entre la dosimetría prevista a nivel de pared anterior de recto y la adquirida por estos dosímetros durante la administración de la fracción de BQT (687).

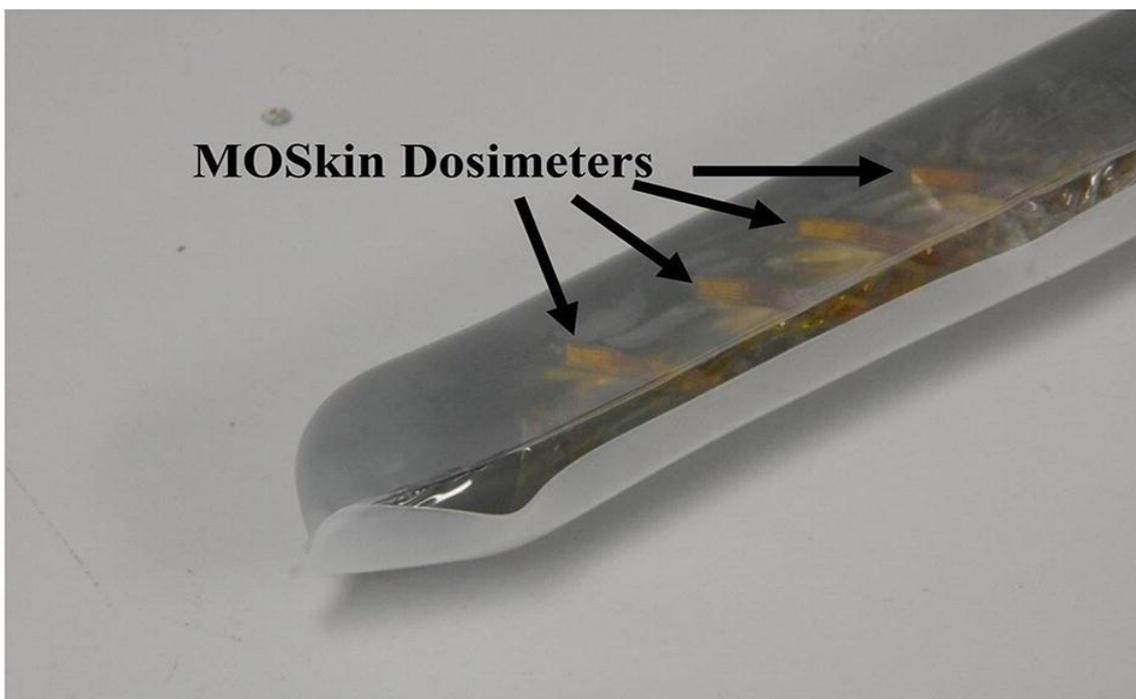


Ilustración 42. Fotografía de *Moskin Dosimeters*.

5.4.3 Resonancia Magnética Multiparamétrica.

Es ampliamente aceptado que la RMN es una prueba diagnóstica de importancia capital en el diagnóstico y seguimiento del CaP (203). La maduración de la tecnología ha traído avances tanto en la realización de la técnica como en la interpretación de los resultados, que han alcanzado su climax con la implementación en la rutina diagnóstica del CaP de la RMmp. La RMmp se ha convertido en una pieza clave en el diagnóstico de CaP: por un lado, ofrece calidad diagnóstica a la hora de localizar el foco tumoral (204); por otro lado, con las secuencias de imagen más vanguardistas permite identificar la agresividad del tumor con una alta sensibilidad (205).

La precisión la RMmp ha sido comparada y enfrentada en diferentes trabajos a las biopsias obtenidas de manera sistemática. En un meta-análisis de 50 trabajos seleccionados, se concluye que ambas modalidades detectan el CaP en un porcentaje similar (43%), concluyendo que tras la realización de una RMmp se podría haber evitado la realización de biopsias a un alto porcentaje de pacientes, lo que se traduce en una eficiencia muy superior para la RMmp (70% frente a 40%) (224). Otros trabajos que han realizado comparaciones similares, hallaron que la biopsia RMM/TRUS-fusión dirigida detectó mayor número de CaP clínicamente significativo y menor CaP clínicamente no significativo cuando se compara con la biopsia transrectal dirigida de 12 cilindros (225).

La precisión de la RMmp puede ser útil asimismo en aquellos pacientes con sospecha persistente de CaP y biopsias negativas previas. La RMmp permite dirigir la biopsia a regiones prostáticas normalmente mal evaluadas por la biopsia sistémica y al mismo tiempo, dado su alto VPN, evitar rebiopsiar casos innecesarios (226) (227). En un estudio que valoró esta utilidad, se obtuvo una tasa de detección del CaP del 41%, siendo en su mayoría tumores clínicamente significativos (87%) (228). Otro trabajo que valoró 150 pacientes con biopsia negativa y PSA mayor de 4 ng/mL, se concluyó que la RMmp es un predictor independiente para la positividad de la segunda biopsia, principalmente en próstatas pequeñas (229).

Está asimismo demostrado que la RMmp posee una rentabilidad diagnóstica alta cuando las lesiones son de mayor tamaño y poseen células más indiferenciadas, tal como suele ser en la lesión index o DIL; es por ello que esta técnica parece idónea para la identificación de dichas lesiones (242). Con técnicas de alta conformación, el aumento de dosis sobre la DIL también ha demostrado resultados en cuanto al control tumoral en el CaP (Ilustración 43). En estudio fase III FLAME (*Focal Lesion Ablative Microboost in Prostate Cancer Trial*), 571 pacientes con diagnóstico de CaP riesgo intermedio y alto fueron aleatorizados a recibir 77Gy en fracciones de 2.2Gy o al mismo tratamiento más una sobreimpresión hasta 95Gy (2.7Gy fracción) sobre la DIL objetivada por RMNmp (688). El objetivo primario fue la SLRBQ a los 5 años, y los objetivos secundarios fueron la SLM, SCE, SG y toxicidad, así como la calidad de vida de los pacientes. Con una mediana de seguimiento de 72 meses, la SLRBQ fue significativamente favorable para el brazo de la sobreimpresión a 95Gy en comparación con el brazo estándar (a los 5 años, 92% frente a 85%, respectivamente). No se objetivaron diferencias en cuanto a SCE y SG. Las diferencias en cuanto a toxicidad GI y GU no fueron estadísticamente significativas entre ambas modalidades de tratamiento, tampoco las diferencias en cuanto a calidad de vida. Cabe destacar, sin embargo, que en un trabajo posterior donde se analizó la dosimetría ano-rectal de los pacientes con sobreimpresión sobre la DIL, hubo un incremento estadísticamente significativo de toxicidad GI en un subgrupo de pacientes, principalmente en aquellos con volúmenes muy grandes o muy pequeños sobre el recto (689).

La viabilidad de esta modalidad de tratamiento con aumento de dosis sobre DIL también se ha plasmado en otro trabajo de Reino Unido denominado DELINEATE (690). En este trabajo se investigó la posibilidad de realizar sobreimpresión integrada sobre la DIL

utilizando fraccionamientos estándar y de hipofraccionamiento moderado. En un primer análisis interino, se objetiva que no existen diferencias en cuanto a toxicidad entre los brazos del tratamiento. En una publicación posterior, se confirma que los datos se mantienen en la misma línea tras 5 años de seguimiento (691).

La continuación de la filosofía del estudio FLAME, el estudio Hypo-FLAME, es un trabajo Fase II que recientemente ha publicado los primeros resultados (692). En este trabajo pacientes diagnosticados de CaP de riesgo intermedio y alto fueron tratados con un esquema de hipofraccionamiento extremo de 5Gy semanales hasta 35Gy en la glándula prostática con una sobreimpresión sobre la DIL hasta alcanzar los 50Gy. En los resultados mostrados hasta la fecha no se ha detectado ninguna toxicidad G3 o superior.

El aumento de dosis sobre la DIL también ha sido testado con HDR-BQT en regímenes de monoterapia, pero con dispar resultado. Un trabajo de Armstrong et al., mostró resultados de 50 pacientes tratados con una mono-fracción de HDR-BQT con aumento de dosis en DIL hasta los 21Gy (693). Además, se realizó una desescalada de dosis con otros dos fraccionamientos más bajos al resto de la próstata (25 pacientes con V19Gy <75% y otros 25 pacientes V19Gy <50%). Con una mediana de seguimiento de 70.6 meses, los resultados en cuanto a control bioquímico fueron desfavorables para el grupo V19Gy <50% a los 5 años (92% y 84%, respectivamente). No hubo diferencias en cuanto a toxicidad GI y GU entre ambos fraccionamientos. En definitiva, el aumento de dosis a 21Gy a la DIL con una prescripción de 19Gy al resto de la próstata no mejoró la SLRBQ, quizá porque la dosis prescrita no era suficientemente ablativa.

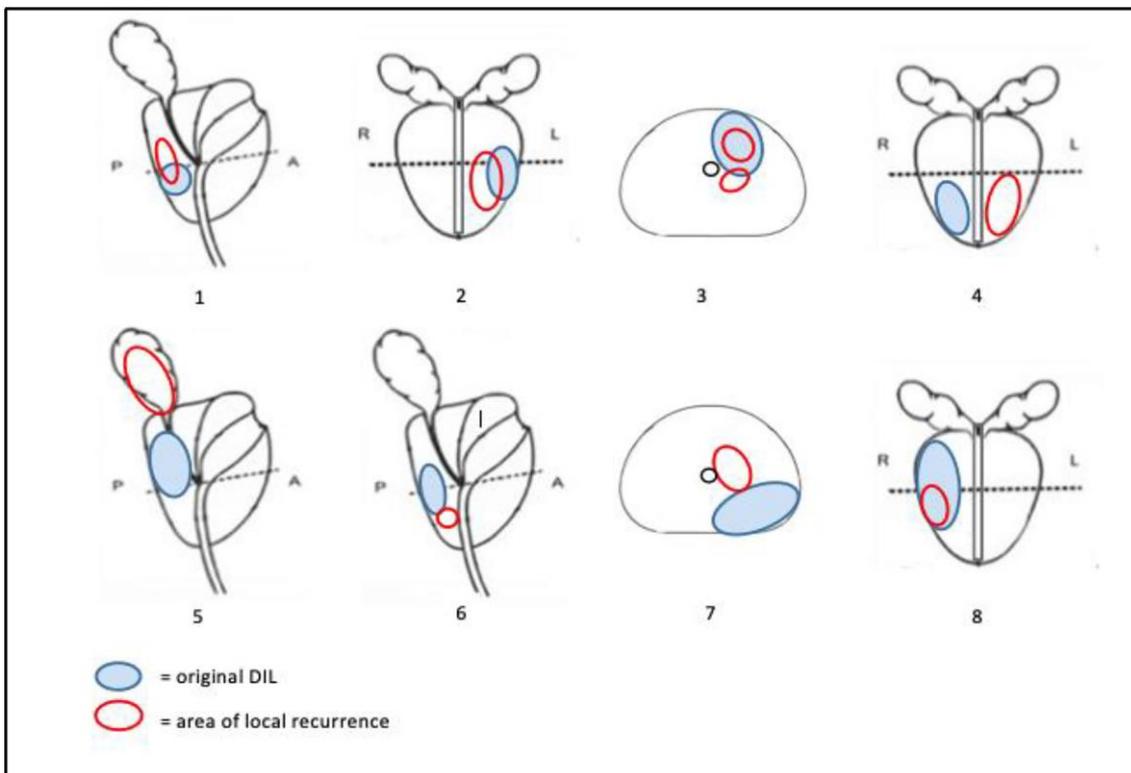


Ilustración 43. Relación entre DIL y recurrencia local tras tratamiento de RT.

5.4.4 Novel Generation Imaging y su impacto en la práctica clínica.

Desde hace más de dos décadas se viene objetivando un salto cualitativo en el diagnóstico del CaP mediante la utilización del conocido como diagnóstico metabólico. La PET-TC es una técnica de imagen no invasiva para el estudio del CaP cuya primera publicación con utilización de 11-Colina data de 1997 (694). Esta molécula es el sustrato para la síntesis de la fosfatidilcolina, que es el mayor fosfolípido de la membrana celular. Actualmente existe un amplio acceso a esta técnica en el país.

Por otro lado, el estudio del CaP con incremento de la expresión del antígeno prostático específico de membrana (*prostate-specific membrane antigen*, PSMA) mediante PET-TC se denomina PET-PSMA. El PSMA es una proteína transmembrana presente en todos los tejidos prostáticos. El incremento de la expresión de PSMA está presente en varios tumores, aunque su concentración es más elevada en el CaP. La mayoría de los adenocarcinomas de próstata muestran expresión de PSMA en la mayoría de las lesiones, tanto primarias como metastásicas. Más aún, el nivel de expresión del PSMA tiene un valor pronóstico para la evolución de la enfermedad (695).

El desarrollo de técnicas diagnósticas metabólicas como el PET-PSMA ya han demostrado impactar tanto en el diagnóstico como en el manejo de los pacientes con CaP. En un trabajo publicado por Han et al., en *European Urology* en 2018, se demostró que la actitud terapéutica cambiaba hasta en la mitad de los pacientes cuando se sometían a PET-PSMA de rutina (696). Para ello, se realizó un metanálisis de diferentes estudios incluyendo un total de 1136 pacientes. La actitud terapéutica cambió en un 54% en los pacientes estudiados; para los pacientes con recaída bioquímica, las indicaciones de RT, cirugía, terapia focal y multimodal aumentaron mientras que las indicaciones de tratamiento sistémico y de abstención terapéutica se redujeron.

Otro metanálisis publicado en la misma revista más recientemente destacó la importancia de la realización de PET-PSMA con valores de PSA post tratamiento inferiores a 0.5ng/mL (697). En este trabajo, y tras analizar 47901 pacientes, se indica que en contexto de recaída bioquímica esta prueba es capaz de diagnosticar recaída metastásica en el 33% de las ocasiones cuando el PSA es menor e 0.2ng/mL y el 45% de las ocasiones cuando el PSA se encuentra en rango de 0.2-0.5ng/mL.

En comparación a otras técnicas y a la hora de evaluar enfermedad a nivel óseo, PET-PSMA muestra mayor sensibilidad y especificidad que el resto de estudios. PET-PSMA mostró mayor especificidad que la GGO y, además, mayor sensibilidad que la RMNmp y el PET-Colina (698).

La superioridad de este isótopo frente a otros utilizados en PET también ha sido demostrada con comparación directa; se han publicado trabajos que compararon PET-PSMA y PET-FDG realizando la misma prueba a los pacientes con recaída de CaP con un máximo de 30 días entre ambas pruebas (699). Como resultado, de los 78 pacientes

analizados en el estudio 32 fueron diagnosticados de enfermedad metastásica utilizando PET-PSA y 26 utilizando PET-FDG. Se concluye así que con niveles bajos de PSA sérico en recaída, la PET-PSA es una prueba más fiable. A la hora de detectar enfermedad local en próstata, la RMNmp continúa siendo una prueba superior frente a los estudios metabólicos (700).

El desarrollo de las técnicas de imagen junto a la nueva tecnología implementada desde hace relativamente pocos años en los Sº de Oncología Radioterápica ha creado un nuevo paradigma en la oncología, el tratamiento de la enfermedad oligometastásica. La posibilidad de ofrecer a las pacientes terapias de RT dirigidas a las lesiones metastásicas ya sea a título radical o para frenar la progresión neoplásica ha aumentado exponencialmente los tratamientos dirigidos, mediante técnica de alta conformación como la SBRT o SABR. Estos tratamientos han sido definidos por sus altas dosis por fracción en un máximo de 8 fracciones, y ya existen varios estudios aleatorizados que demuestran su eficacia y seguridad (701).

Uno de los primeros trabajos publicados que demostró la eficacia de la terapia dirigida fue un ensayo fase II que reclutó un total de 68 pacientes entre 2012 y 2015 (702). Los pacientes fueron aleatorizados a observación o a tratamiento ablativo sobre las localizaciones metastásicas. Con una mediana de seguimiento de 3 años, la mediana hasta la instauración de TH fue de 13 meses en el grupo de observación frente a los 21 meses en el grupo del tratamiento dirigido. La calidad de vida y la toxicidad fue similar en ambos grupos.

Otro trabajo que ha explorado los tratamientos dirigidos es el estudio ORIOLE (703). En este estudio, entre mayo de 2016 y marzo de 2018 se reclutaron 54 pacientes con CaP hormonosensible y 1-3 lesiones metastásicas (objetivadas por PET-PSMA) que fueron aleatorizados a terapia dirigida (metástasis – dirigida) o a observación. A los 6 meses, se objetivó progresión tumoral en 7 de 37 pacientes tratados con SABR (19%) y 11 de 18 pacientes (61%) del brazo de observación (704) (Ilustración 44).

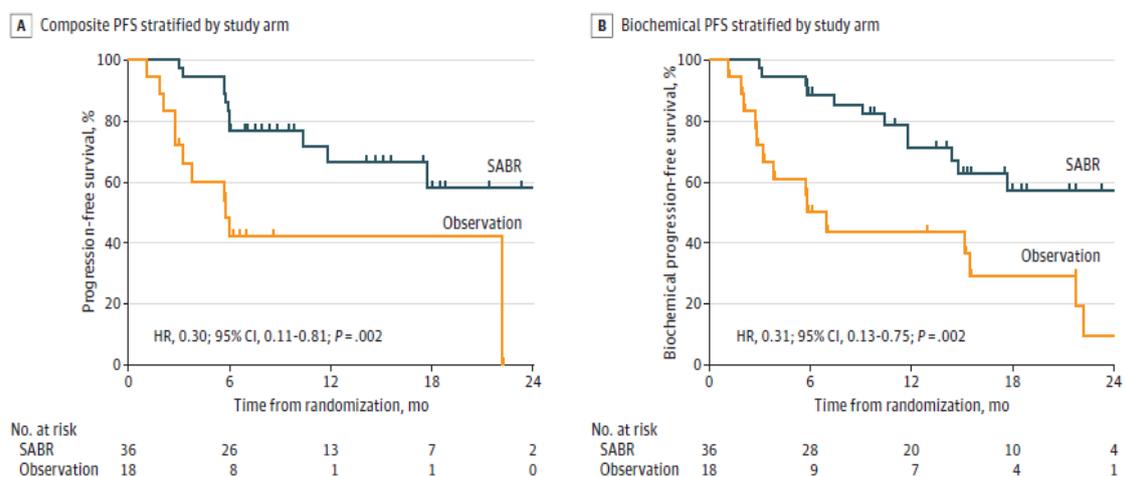


Ilustración 44. Phillips R, et al. Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer: The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial.

Se está explorando asimismo si existe un plan terapéutico superior a la irradiación exclusiva de las lesiones metastásicas del CaP oligometastásico. El estudio PEACE V – STORM aleatoriza a pacientes a realizar irradiación con SABR más TH frente a la realización el mismo esquema con la suma de irradiación de toda la pelvis (705). Mediante la irradiación pélvica se pretende alargar la SLRBQ dado que los pacientes recaen en otras áreas ganglionares cercanas (Ilustración 45).

Los tratamientos dirigidos a las lesiones metastásicas también parecen impactar en otras patologías tumorales como mama, colon y pulmón (706). Actualmente se están realizando estudios fase III para ver el impacto de estas técnicas a largo plazo (707). Además, existen equipos evaluando si los datos favorables a las terapias dirigidas se mantienen cuando el número de las lesiones metastásicas a tratar es mayor a 3 localizaciones (708).

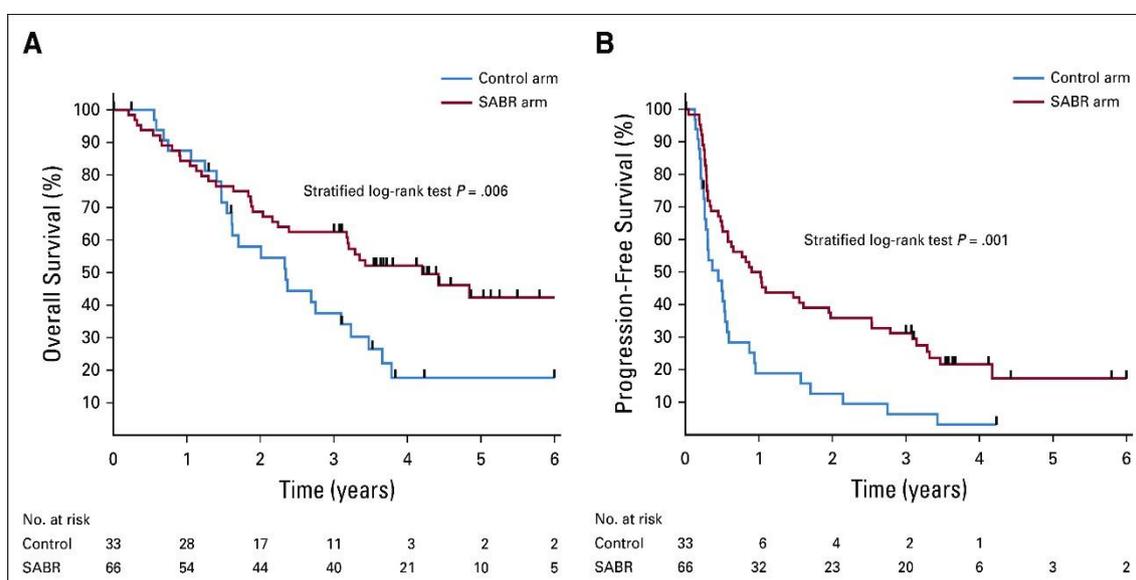


Ilustración 45. De Bruycker A, et al. PEACE V - Salvage Treatment of OligoRecurrent nodal prostate cancer Metastases (STORM): a study protocol for a randomized controlled phase II trial.

Dada la dificultad actual de acceso actual al PET-PSMA, el PET-COLINA parece ser la mejor prueba disponible para evaluar la respuesta al tratamiento de SBRT (709). A pesar de ello, previa realización de la SABR los pacientes estudiados y planificados con PET-PSMA tiene resultados oncológicos superiores a los estudiados con PET-COLINA, dado que se realizan infradiagnósticos con esta última técnica (710).

5.5 Tablas:

| SOBREIMPRESIÓN LDR-BQT | | | |
|-------------------------------|-----|------------------------|------------------------|
| MEDIANA DE SEGUIMIENTO (AÑOS) | | TOX. TARDÍA GU ≥G3 (%) | TOX. TARDÍA GI ≥G3 (%) |
| GOÑI | 8.1 | 24.5 | 5.4 |
| ASCENDE-RT | 6.5 | 18.4 | 8.1 |
| RTOG 0232 | 5.0 | 12 | 7.1 |
| Albert et al | 2.8 | - | 30 |
| Wong et al | 4.8 | 18 | 5 |
| Spratt et al | 5.3 | 1.4 | 1.4 |
| CALGB 99809 | 6.0 | 3 | 0 |
| RTOG 0019 | 8.2 | 15 | 15 |
| Sutani et al | 3.6 | 0.6 | 0.8 |

Tabla 24. Comparación entre cohortes (toxicidad tardía GU y GI ≥G3) con LDR-BDT.

| SOBREIMPRESIÓN HDR-BQT | | | |
|----------------------------------|-----|-----------------------------------|-----------------------------------|
| MEDIANA DE SEGUIMIENTO (AÑOS) | | TOX. TARDÍA GU ≥G3 (%) | TOX. TARDÍA GI ≥G3 (%) |
| GOÑI | 8.1 | 15.7 | 2.5 |
| Hoskin et al | 12 | 42 | 8 |
| Sathya et al | 8.2 | 13.7 | 3.9 |
| Aluwini et al | 6.2 | 4 | 1 |
| Agoston et al | 5.2 | 14 | 2 |
| Ghadjar et al | 5.1 | 10.9 | 0 |
| Asian BQT C. | 5.5 | 26.8 | 4.1 |
| Liu et al | 3.2 | 2.6 | 0 |
| Buscher et al | 3.4 | 0 | 1 |
| Morton et al | 2 | 0 | 0 |
| Strouthos et al | 6 | 2.5 | 0 |

Tabla 25. Comparación entre cohortes (toxicidad tardía GU y GI ≥G3) con HDR-BDT.

| ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIAS | | | | | | |
|----------------------------|--------------|------------------|--|--------------------------------------|--|--|
| <i>ESTUDIO</i> | | TIEMPO (AÑOS) | SLRBQ | SCE | SLM | SG |
| LDR-BQT | HDR-BQT | | | | | |
| Goñi | | 10 | LDR-BQT: 81.5% HDR-BQT: 85.9% | LDR-BQT: 96.5% HDR-BQT: 96% | LDR-BQT: 92.1% HDR-BQT: 92.7% | LDR-BQT: 77.3% HDR-BQT: 78.4% |
| ASCENDE-RT | | 9 | 83% | 95% | 83% | 78% |
| RTOG 0232 | | 5 | 86% | - | - | - |
| | Hoskin et al | 12 | 48% | - | 83% | 64% |
| | Shatya et al | 14 | 53% | 83% | 80% | 67% |

Tabla 26. Comparación de supervivencias entre este estudio y trabajos aleatorizados con sobreimpresión LDR-BQT y HDR-BQT.

6. CONCLUSIONES

Del trabajo de investigación realizado en la presente tesis doctoral se han obtenido las siguientes conclusiones:

Objetivos primarios:

-No se han encontrado diferencias significativas en términos de toxicidad aguda GU y GI grado 2 o superior entre la sobreimpresión con LDR-BQT y HDR-BQT.

-Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la toxicidad crónica GU. La toxicidad crónica grado 3 o superior es mayor en pacientes que reciben tratamiento de sobreimpresión con LDR-BQT, con tasas de 22.5% para los pacientes tratados con LDR-BQT, y de 14.2% para los tratados con HDR-BQT, siendo estadísticamente desfavorable para la primera técnica. Estas diferencias aparecen a partir de los 90 meses de seguimiento y persisten transcurridos 120 meses.

-En cuanto a la toxicidad GI crónica grado 3 o superior, no se han encontrado diferencias significativas entre ambas cohortes.

Objetivos secundarios:

-En términos de control bioquímico, se concluye que no existen diferencias significativas entre ambas técnicas. La SLRBQ fue de 92.9% a los 5 años y 81.5% a los 10 años para el grupo de LDR-BQT, y de 91.6% y 85.9% a los 5 y 10 años para el grupo de HDR-BQT, respectivamente.

-En cuanto al impacto de la HDR-BQT y LDR-BQT en la SG de los pacientes, se concluye que no existen diferencias significativas entre ambas técnicas de sobreimpresión. La SG fue de 90% a los 5 años y de 77.3% a los 10 años en el grupo de LDR-BQT. En el grupo de HDR-BQT las tasas de SG a los 5 y 10 años fueron de 94% y 78.4%, respectivamente.

-No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ambas técnicas de sobreimpresión a la hora analizar los resultados de SCE. El grupo de LDR-BQT presentó tasas del 98% a los 5 años y del 96.5% a los 10 años, mientras que la SCE del grupo de HDR-BQT a los 5 y 10 años fue de 100% y 96%, respectivamente.

-Finalmente, se ha evaluado la eficacia de la HDR-BQT y LDR-BQT como técnica de sobreimpresión en cuanto a SLM, concluyendo que no existen diferencias significativas entre ambas técnicas. A los 5 y 10 años, la SLM para el grupo de LDR-BQT fue de 97.4% y 92.1%, respectivamente. En cuanto al grupo de HDR-BQT, a los 5 años la SLM fue de 96.5% y a los 10 años del 92.7%.

Otros objetivos:

-En cuanto a la evaluación de la eficacia de la HDR-BQT y LDR-BQT como técnicas de sobreimpresión en cuanto a SLRBQ y SG en función de la secuencia terapéutica BQT-RTE utilizada, se concluye que no existen diferencias significativas entre realizar primero la sobreimpresión con BQT o la RTE.

7. REFERENCIAS - BIBLIOGRAFÍA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* noviembre de 2018;68(6):394-424.
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Pineros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer.* 15 de abril de 2019;144(8):1941-53.
3. Shao YH, Demissie K, Shih W, Mehta AR, Stein MN, Roberts CB, et al. Contemporary risk profile of prostate cancer in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 16 de septiembre de 2009;101(18):1280-3.
4. Hayes JH, Barry MJ. Screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test: a review of current evidence. *JAMA.* 19 de marzo de 2014;311(11):1143-9.
5. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Bibbins-Domingo K, Caughey AB, Davidson KW, et al. Screening for Prostate Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 8 de mayo de 2018;319(18):1901-13.
6. Wallis CJD, Saskin R, Choo R, Herschorn S, Kodama RT, Satkunasivam R, et al. Surgery Versus Radiotherapy for Clinically-localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* julio de 2016;70(1):21-30.
7. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 13 de octubre de 2016;375(15):1415-24.
8. Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM, et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de enero de 2004;58(1):25-33.
9. Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Walsh E, et al. Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 13 de octubre de 2016;375(15):1425-37.
10. Resnick MJ, Koyama T, Fan KH, Albertsen PC, Goodman M, Hamilton AS, et al. Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 31 de enero de 2013;368(5):436-45.
11. Punnen S, Cowan JE, Chan JM, Carroll PR, Cooperberg MR. Long-term health-related quality of life after primary treatment for localized prostate cancer: results from the CaPSURE registry. *Eur Urol.* octubre de 2015;68(4):600-8.
12. Johansson E, Steineck G, Holmberg L, Johansson JE, Nyberg T, Ruutu M, et al. Long-term quality-of-life outcomes after radical prostatectomy or watchful waiting: the Scandinavian Prostate Cancer Group-4 randomised trial. *Lancet Oncol.* septiembre de 2011;12(9):891-9.
13. Mohler JL, Antonarakis ES, Armstrong AJ, D'Amico AV, Davis BJ, Dorff T, et al. Prostate Cancer, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN.* 1 de mayo de 2019;17(5):479-505.

14. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 16 de septiembre de 1998;280(11):969-74.
15. Zelefsky MJ, Yamada Y, Fuks Z, Zhang Z, Hunt M, Cahlon O, et al. Long-term results of conformal radiotherapy for prostate cancer: impact of dose escalation on biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 de julio de 2008;71(4):1028-33.
16. Hoskin P. High dose rate brachytherapy for prostate cancer. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol*. noviembre de 2008;12(6-7):512-4.
17. Hannoun-Levi JM, Hannoun A. Brachytherapy boost for prostate cancer: A potential conflict of disinterest. *Brachytherapy*. octubre de 2017;16(5):1081-2.
18. McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am J Surg Pathol*. diciembre de 1988;12(12):897-906.
19. McNeal JE. Origin and development of carcinoma in the prostate. *Cancer*. enero de 1969;23(1):24-34.
20. McNeal JE, Price HM, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Stage A versus stage B adenocarcinoma of the prostate: morphological comparison and biological significance. *J Urol*. enero de 1988;139(1):61-5.
21. Jewett HJ. The present status of radical prostatectomy for stages A and B prostatic cancer. *Urol Clin North Am*. febrero de 1975;2(1):105-24.
22. Bostwick DG, Shan A, Qian J, Darson M, Maihle NJ, Jenkins RB, et al. Independent origin of multiple foci of prostatic intraepithelial neoplasia: comparison with matched foci of prostate carcinoma. *Cancer*. 1 de noviembre de 1998;83(9):1995-2002.
23. Byar DP, Mostofi FK. Carcinoma of the prostate: prognostic evaluation of certain pathologic features in 208 radical prostatectomies. Examined by the step-section technique. *Cancer*. julio de 1972;30(1):5-13.
24. Greene LF, Farrow GM, Ravits JM, Tomera FM. Prostatic adenocarcinoma of ductal origin. *J Urol*. marzo de 1979;121(3):303-5.
25. Qian J, Wollan P, Bostwick DG. The extent and multicentricity of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in clinically localized prostatic adenocarcinoma. *Hum Pathol*. febrero de 1997;28(2):143-8.
26. Steurer S, Rico SD, Simon R, Minner S, Tsourlakis MC, Krech T, et al. High concordance of findings obtained from transgluteal magnetic resonance imaging - and transrectal ultrasonography-guided biopsy as compared with prostatectomy specimens. *BJU Int*. septiembre de 2017;120(3):365-76.
27. Noguchi M, Stamey TA, Neal JE, Yemoto CE. An analysis of 148 consecutive transition zone cancers: clinical and histological characteristics. *J Urol*. junio de 2000;163(6):1751-5.
28. Epstein JI, Pizov G, Walsh PC. Correlation of pathologic findings with progression after radical retropubic prostatectomy. *Cancer*. 1 de junio de 1993;71(11):3582-93.

29. Narayan P, Gajendran V, Taylor SP, Tewari A, Presti JCJ, Leidich R, et al. The role of transrectal ultrasound-guided biopsy-based staging, preoperative serum prostate-specific antigen, and biopsy Gleason score in prediction of final pathologic diagnosis in prostate cancer. *Urology*. agosto de 1995;46(2):205-12.
30. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA*. 14 de mayo de 1997;277(18):1445-51.
31. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Schnall M, Tomaszewski JE, et al. A multivariate analysis of clinical and pathological factors that predict for prostate specific antigen failure after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol*. julio de 1995;154(1):131-8.
32. Ohori M, Scardino PT, Lapin SL, Seale-Hawkins C, Link J, Wheeler TM. The mechanisms and prognostic significance of seminal vesicle involvement by prostate cancer. *Am J Surg Pathol*. diciembre de 1993;17(12):1252-61.
33. Lane Z, Epstein JI, Ayub S, Netto GJ. Prostatic adenocarcinoma in colorectal biopsy: clinical and pathologic features. *Hum Pathol*. abril de 2008;39(4):543-9.
34. Fowler JEJ, Whitmore WFJ. The incidence and extent of pelvic lymph node metastases in apparently localized prostatic cancer. *Cancer*. 15 de junio de 1981;47(12):2941-5.
35. Pisansky TM, Zincke H, Suman VJ, Bostwick DG, Earle JD, Oesterling JE. Correlation of pretherapy prostate cancer characteristics with histologic findings from pelvic lymphadenectomy specimens. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de enero de 1996;34(1):33-9.
36. Ohori M, Wheeler TM, Dunn JK, Stamey TA, Scardino PT. The pathological features and prognosis of prostate cancer detectable with current diagnostic tests. *J Urol*. noviembre de 1994;152(5 Pt 2):1714-20.
37. Narayan P, Gajendran V, Taylor SP, Tewari A, Presti JCJ, Leidich R, et al. The role of transrectal ultrasound-guided biopsy-based staging, preoperative serum prostate-specific antigen, and biopsy Gleason score in prediction of final pathologic diagnosis in prostate cancer. *Urology*. agosto de 1995;46(2):205-12.
38. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology*. diciembre de 2001;58(6):843-8.
39. Partin AW, Yoo J, Carter HB, Pearson JD, Chan DW, Epstein JI, et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol*. julio de 1993;150(1):110-4.
40. Roach M 3rd. Re: The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol*. diciembre de 1993;150(6):1923-4.
41. Cho KR, Epstein JI. Metastatic prostatic carcinoma to supradiaphragmatic lymph nodes. A clinicopathologic and immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol*. junio de 1987;11(6):457-63.

42. Briganti A, Suardi N, Gallina A, Abdollah F, Novara G, Ficarra V, et al. Predicting the risk of bone metastasis in prostate cancer. *Cancer Treat Rev.* febrero de 2014;40(1):3-11.
43. Rucci N, Angelucci A. Prostate cancer and bone: the elective affinities. *BioMed Res Int.* 2014;2014:167035.
44. Varkarakis MJ, Winterberger AR, Gaeta J, Moore RH, Murphy GP. Lung metastases in prostatic carcinoma. Clinical significance. *Urology.* abril de 1974;3(4):447-52.
45. Hess KR, Varadhachary GR, Taylor SH, Wei W, Raber MN, Lenzi R, et al. Metastatic patterns in adenocarcinoma. *Cancer.* 1 de abril de 2006;106(7):1624-33.
46. Moreno V, González JR, Soler M, Bosch FX, Kogevinas M, Borràs JM. Estimación de la incidencia de cáncer en España: período 1993–1996. *Gac Sanit.* 2001;15(5):380-8.
47. Appleton L, Wyatt D, Perkins E, Parker C, Crane J, Jones A, et al. The impact of prostate cancer on men's everyday life. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2015;24(1):71-84.
48. Smith RA, Andrews KS, Brooks D, Fedewa SA, Manassaram-Baptiste D, Saslow D, et al. Cancer screening in the United States, 2017: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin.* marzo de 2017;67(2):100-21.
49. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* enero de 2018;68(1):7-30.
50. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* abril de 2005;55(2):74-108.
51. Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, Lutz JM, De Angelis R, Capocaccia R, et al. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *Lancet Oncol.* agosto de 2008;9(8):730-56.
52. Matsuda T, Matsuda A. Time trends in prostate cancer mortality between 1950 and 2008 in Japan, the USA and Europe based on the WHO mortality database. *Jpn J Clin Oncol.* diciembre de 2011;41(12):1389.
53. Evans S, Metcalfe C, Ibrahim F, Persad R, Ben-Shlomo Y. Investigating Black-White differences in prostate cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 15 de julio de 2008;123(2):430-5.
54. Taitt HE. Global Trends and Prostate Cancer: A Review of Incidence, Detection, and Mortality as Influenced by Race, Ethnicity, and Geographic Location. *Am J Mens Health.* noviembre de 2018;12(6):1807-23.
55. Collin SM, Martin RM, Metcalfe C, Gunnell D, Albertsen PC, Neal D, et al. Prostate-cancer mortality in the USA and UK in 1975-2004: an ecological study. *Lancet Oncol.* mayo de 2008;9(5):445-52.
56. Stephenson AJ, Eastham JA. Role of salvage radical prostatectomy for recurrent prostate cancer after radiation therapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 de noviembre de 2005;23(32):8198-203.
57. Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. *BJU Int.* julio de 2002;90(2):162-73.

58. Tarone RE, Chu KC, Brawley OW. Implications of stage-specific survival rates in assessing recent declines in prostate cancer mortality rates. *Epidemiol Camb Mass*. marzo de 2000;11(2):167-70.
59. Walsh PC. Radical prostatectomy for localized prostate cancer provides durable cancer control with excellent quality of life: a structured debate. *J Urol*. junio de 2000;163(6):1802-7.
60. Borrás J, Marcos-Gragera R, Torres A, Espinas JA. [Analysis of cancer incidence, survival and mortality according to the main tumoral localizations, 1985-2019: prostate cancer]. *Med Clin (Barc)*. octubre de 2008;131 Suppl 1:63-6.
61. 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 Urol Esp*. 2013;37(1):12-9.
62. Martínez-Jabaloyas JM, Castello-Porcar A, Gonzalez-Baena AC, Cozar-Olmo JM, Minana-Lopez B, Gomez-Veiga F, et al. Influence of demographic and tumour variables on prostate cancer treatment with curative intent in Spain. Results of the 2010 national prostate cancer registry. *Actas Urol Esp*. octubre de 2016;40(8):485-91.
63. de la Orden SG, Requejo CS, Viqueira AQ. Situación epidemiológica del cáncer de próstata en España. *Actas Urol Esp*. 2006;30(6):574-82.
64. Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A, Esteve J, Sant M, Storm H, et al. EURO CARE-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2003;14 Suppl 5:v128-149.
65. Patel AR, Klein EA. Risk factors for prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol*. febrero de 2009;6(2):87-95.
66. Hussein S, Satturwar S, Van der Kwast T. Young-age prostate cancer. *J Clin Pathol*. julio de 2015;68(7):511-5.
67. Buyyounouski MK, Choyke PL, McKenney JK, Sartor O, Sandler HM, Amin MB, et al. Prostate cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 6 de mayo de 2017;67(3):245-53.
68. Mahal BA, Berman RA, Taplin ME, Huang FW. Prostate Cancer-Specific Mortality Across Gleason Scores in Black vs Nonblack Men. *JAMA*. 18 de diciembre de 2018;320(23):2479-81.
69. Smith ZL, Eggener SE, Murphy AB. African-American Prostate Cancer Disparities. *Curr Urol Rep*. 14 de agosto de 2017;18(10):81.
70. WOLF CM. An investigation of the familial aspects of carcinoma of the prostate. *Cancer*. agosto de 1960;13:739-44.
71. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC. Family history and the risk of prostate cancer. *The Prostate*. 1990;17(4):337-47.
72. Narod SA, Dupont A, Cusan L, Diamond P, Gomez JL, Suburu R, et al. The impact of family history on early detection of prostate cancer. *Nat Med*. febrero de 1995;1(2):99-101.
73. Eeles R, Goh C, Castro E, Bancroft E, Guy M, Al Olama AA, et al. The genetic epidemiology of prostate cancer and its clinical implications. *Nat Rev Urol*. enero de 2014;11(1):18-31.

74. Zeegers MPA, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer*. 15 de abril de 2003;97(8):1894-903.
75. Spitz MR, Currier RD, Fueger JJ, Babaian RJ, Newell GR. Familial patterns of prostate cancer: a case-control analysis. *J Urol*. noviembre de 1991;146(5):1305-7.
76. Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 15 de abril de 1992;89(8):3367-71.
77. Li H, Tai BC. RNASEL gene polymorphisms and the risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 de octubre de 2006;12(19):5713-9.
78. Gronberg H, Isaacs SD, Smith JR, Carpten JD, Bova GS, Freije D, et al. Characteristics of prostate cancer in families potentially linked to the hereditary prostate cancer 1 (HPC1) locus. *JAMA*. 15 de octubre de 1997;278(15):1251-5.
79. Taylor RA, Fraser M, Rebello RJ, Boutros PC, Murphy DG, Bristow RG, et al. The influence of BRCA2 mutation on localized prostate cancer. *Nat Rev Urol*. mayo de 2019;16(5):281-90.
80. Stone L. The IMPACT of BRCA2 in prostate cancer. *Nat Rev Urol*. noviembre de 2019;16(11):639.
81. Schmutte C, Jones PA. Involvement of DNA methylation in human carcinogenesis. *Biol Chem*. mayo de 1998;379(4-5):377-88.
82. Millar DS, Ow KK, Paul CL, Russell PJ, Molloy PL, Clark SJ. Detailed methylation analysis of the glutathione S-transferase pi (GSTP1) gene in prostate cancer. *Oncogene*. 11 de febrero de 1999;18(6):1313-24.
83. Nelson WG, De Marzo AM, DeWeese TL, Isaacs WB. The role of inflammation in the pathogenesis of prostate cancer. *J Urol*. noviembre de 2004;172(5 Pt 2):S6-11; discussion S11-12.
84. Peisch SF, Van Blarigan EL, Chan JM, Stampfer MJ, Kenfield SA. Prostate cancer progression and mortality: a review of diet and lifestyle factors. *World J Urol*. junio de 2017;35(6):867-74.
85. Muir CS, Nectoux J, Staszewski J. The epidemiology of prostatic cancer. Geographical distribution and time-trends. *Acta Oncol Stockh Swed*. 1991;30(2):133-40.
86. Hill P, Wynder EL, Garbaczewski L, Garnes H, Walker AR. Diet and urinary steroids in black and white North American men and black South African men. *Cancer Res*. diciembre de 1979;39(12):5101-5.
87. Mettlin C, Selenskas S, Natarajan N, Huben R. Beta-carotene and animal fats and their relationship to prostate cancer risk. A case-control study. *Cancer*. 1 de agosto de 1989;64(3):605-12.
88. Bairati I, Meyer F, Fradet Y, Moore L. Dietary fat and advanced prostate cancer. *J Urol*. abril de 1998;159(4):1271-5.
89. Dennis LK, Snetselaar LG, Smith BJ, Stewart RE, Robbins MEC. Problems with the assessment of dietary fat in prostate cancer studies. *Am J Epidemiol*. 1 de septiembre de 2004;160(5):436-44.

90. Chan R, Lok K, Woo J. Prostate cancer and vegetable consumption. *Mol Nutr Food Res*. febrero de 2009;53(2):201-16.
91. Xu X, Li J, Wang X, Wang S, Meng S, Zhu Y, et al. Tomato consumption and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 14 de noviembre de 2016;6:37091.
92. Mills PK, Beeson WL, Phillips RL, Fraser GE. Cohort study of diet, lifestyle, and prostate cancer in Adventist men. *Cancer*. 1 de agosto de 1989;64(3):598-604.
93. Fair WR, Fleshner NE, Heston W. Cancer of the prostate: a nutritional disease? *Urology*. diciembre de 1997;50(6):840-8.
94. Chan JM, Gann PH, Giovannucci EL. Role of diet in prostate cancer development and progression. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 de noviembre de 2005;23(32):8152-60.
95. Heinonen OP, Albanes D, Virtamo J, Taylor PR, Huttunen JK, Hartman AM, et al. Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in a controlled trial. *J Natl Cancer Inst*. 18 de marzo de 1998;90(6):440-6.
96. Klein EA, Thompson IMJ, 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*. 12 de octubre de 2011;306(14):1549-56.
97. Sesso HD, Paffenbarger RSJ, Lee IM. Alcohol consumption and risk of prostate cancer: The Harvard Alumni Health Study. *Int J Epidemiol*. agosto de 2001;30(4):749-55.
98. Rohrmann S, Linseisen J, Key TJ, Jensen MK, Overvad K, Johnsen NF, et al. Alcohol consumption and the risk for prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. mayo de 2008;17(5):1282-7.
99. Wilson KM, Kasperzyk JL, Rider JR, Kenfield S, van Dam RM, Stampfer MJ, et al. Coffee consumption and prostate cancer risk and progression in the Health Professionals Follow-up Study. *J Natl Cancer Inst*. 8 de junio de 2011;103(11):876-84.
100. Yang B, Campbell PT, Gapstur SM, Jacobs EJ, Bostick RM, Fedirko V, et al. Calcium intake and mortality from all causes, cancer, and cardiovascular disease: the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Am J Clin Nutr*. marzo de 2016;103(3):886-94.
101. Shiota M, Ushijima M, Imada K, Kashiwagi E, Takeuchi A, Inokuchi J, et al. Cigarette smoking augments androgen receptor activity and promotes resistance to antiandrogen therapy. *The Prostate*. julio de 2019;79(10):1147-55.
102. Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, Euling S, Ho S mei, Landolph J, et al. Human prostate cancer risk factors. *Cancer*. 15 de noviembre de 2004;101(10 Suppl):2371-490.
103. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of comorbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 25 de marzo de 2009;9:88.
104. Gong Z, Neuhauser ML, Goodman PJ, Albanes D, Chi C, Hsing AW, et al. Obesity, diabetes, and risk of prostate cancer: results from the prostate cancer prevention trial. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. octubre de 2006;15(10):1977-83.

105. Rodriguez C, Freedland SJ, Deka A, Jacobs EJ, McCullough ML, Patel AV, et al. Body mass index, weight change, and risk of prostate cancer in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* enero de 2007;16(1):63-9.
106. Ngo TH, Barnard RJ, Leung PS, Cohen P, Aronson WJ. Insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF binding protein-1 modulate prostate cancer cell growth and apoptosis: possible mediators for the effects of diet and exercise on cancer cell survival. *Endocrinology.* junio de 2003;144(6):2319-24.
107. Wilson JD, Roehrborn C. Long-term consequences of castration in men: lessons from the Skoptzy and the eunuchs of the Chinese and Ottoman courts. *J Clin Endocrinol Metab.* diciembre de 1999;84(12):4324-31.
108. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med.* 1 de abril de 2010;362(13):1192-202.
109. Thompson IMJ, Goodman PJ, Tangen CM, Parnes HL, Minasian LM, Godley PA, et al. Long-term survival of participants in the prostate cancer prevention trial. *N Engl J Med.* 15 de agosto de 2013;369(7):603-10.
110. Sarma AV, McLaughlin JC, Wallner LP, Dunn RL, Cooney KA, Schottenfeld D, et al. Sexual behavior, sexually transmitted diseases and prostatitis: the risk of prostate cancer in black men. *J Urol.* septiembre de 2006;176(3):1108-13.
111. Huang WY, Hayes R, Pfeiffer R, Viscidi RP, Lee FK, Wang YF, et al. Sexually transmissible infections and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* septiembre de 2008;17(9):2374-81.
112. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a Human Prostate Specific Antigen. *J Urol.* febrero de 2017;197(2S):S148-52.
113. Papsidero LD, Kuriyama M, Wang MC, Horoszewicz J, Leong SS, Valenzuela L, et al. Prostate antigen: a marker for human prostate epithelial cells. *J Natl Cancer Inst.* enero de 1981;66(1):37-42.
114. Elgamal AA, Ectors NL, Sunardhi-Widyaputra S, Van Poppel HP, Van Damme BJ, Baert LV. Detection of prostate specific antigen in pancreas and salivary glands: a potential impact on prostate cancer overestimation. *J Urol.* agosto de 1996;156(2 Pt 1):464-8.
115. Ilic D, Djulbegovic M, Jung JH, Hwang EC, Zhou Q, Cleves A, et al. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 5 de septiembre de 2018;362:k3519.
116. Buys SS, Partridge E, Black A, Johnson CC, Lamerato L, Isaacs C, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 8 de junio de 2011;305(22):2295-303.
117. Pinsky PF, Prorok PC, Yu K, Kramer BS, Black A, Gohagan JK, et al. Extended mortality results for prostate cancer screening in the PLCO trial with median follow-up of 15 years. *Cancer.* 15 de febrero de 2017;123(4):592-9.
118. Schroder FH. European randomized study of screening for prostate cancer. *Cancer.* 1995;76:129-34.

119. Hugosson J, Roobol MJ, Mansson M, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, et al. A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol.* julio de 2019;76(1):43-51.
120. Powell IJ, Meyskens FLJ. African American men and hereditary/familial prostate cancer: Intermediate-risk populations for chemoprevention trials. *Urology.* abril de 2001;57(4 Suppl 1):178-81.
121. Thompson IM, Pauler Ankerst D, Chi C, Goodman PJ, Tangen CM, Lippman SM, et al. Prediction of prostate cancer for patients receiving finasteride: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 de julio de 2007;25(21):3076-81.
122. Thompson IM, Chi C, Ankerst DP, Goodman PJ, Tangen CM, Lippman SM, et al. Effect of finasteride on the sensitivity of PSA for detecting prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 16 de agosto de 2006;98(16):1128-33.
123. Thompson IMJ, Goodman PJ, Tangen CM, Parnes HL, Minasian LM, Godley PA, et al. Long-term survival of participants in the prostate cancer prevention trial. *N Engl J Med.* 15 de agosto de 2013;369(7):603-10.
124. McNeal JE, Bostwick DG, Kindrachuk RA, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Patterns of progression in prostate cancer. *Lancet Lond Engl.* 11 de enero de 1986;1(8472):60-3.
125. Epstein JI, Grignon DJ, Humphrey PA, McNeal JE, Sesterhenn IA, Troncoso P, et al. Interobserver reproducibility in the diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol.* agosto de 1995;19(8):873-86.
126. Humphrey PA. Histological variants of prostatic carcinoma and their significance. *Histopathology.* enero de 2012;60(1):59-74.
127. Brinker DA, Potter SR, Epstein JI. Ductal adenocarcinoma of the prostate diagnosed on needle biopsy: correlation with clinical and radical prostatectomy findings and progression. *Am J Surg Pathol.* diciembre de 1999;23(12):1471-9.
128. Parwani AV, Kronz JD, Genega EM, Gaudin P, Chang S, Epstein JI. Prostate carcinoma with squamous differentiation: an analysis of 33 cases. *Am J Surg Pathol.* mayo de 2004;28(5):651-7.
129. Osunkoya AO, Adsay NV, Cohen C, Epstein JI, Smith SL. MUC2 expression in primary mucinous and nonmucinous adenocarcinoma of the prostate: an analysis of 50 cases on radical prostatectomy. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* julio de 2008;21(7):789-94.
130. Gleason DF. Histologic grade, clinical stage, and patient age in prostate cancer. *NCI Monogr Publ Natl Cancer Inst.* 1988;(7):15-8.
131. Gleason DF. The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group. Histological grading and clinical staging of prostatic carcinoma. *Urol Pathol Prostate.* 1977;171-98.
132. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol.* 1974;111(1):58-64.
133. Cintra ML, Billis A. Histologic grading of prostatic adenocarcinoma: intraobserver reproducibility of the Mostofi, Gleason and Bocking grading systems. *Int Urol Nephrol.* 1991;23(5):449-54.

134. Allsbrook WCJ, Mangold KA, Johnson MH, Lane RB, Lane CG, Amin MB, et al. Interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma: urologic pathologists. *Hum Pathol.* enero de 2001;32(1):74-80.
135. Johnstone PA, Riffenburgh R, Saunders EL, Willison FW. Grading inaccuracies in diagnostic biopsies revealing prostatic adenocarcinoma: implications for definitive radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 de mayo de 1995;32(2):479-82.
136. Cookson MS, Fleshner NE, Soloway SM, Fair WR. Correlation between Gleason score of needle biopsy and radical prostatectomy specimen: accuracy and clinical implications. *J Urol.* febrero de 1997;157(2):559-62.
137. Gregori A, Vieweg J, Dahm P, Paulson DF. Comparison of ultrasound-guided biopsies and prostatectomy specimens: predictive accuracy of Gleason score and tumor site. *Urol Int.* 2001;66(2):66-71.
138. D'Amico AV, Renshaw AA, Schultz D, Rocha S, Richie JP. The impact of the biopsy Gleason score on PSA outcome for prostate cancer patients with PSA \leq 10 ng/ml and T1c,2a: implications for patient selection for prostate-only therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de noviembre de 1999;45(4):847-51.
139. Epstein JI, Pizov G, Walsh PC. Correlation of pathologic findings with progression after radical retropubic prostatectomy. *Cancer.* 1 de junio de 1993;71(11):3582-93.
140. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Silver B, Henry L, et al. Clinical utility of percent-positive prostate biopsies in predicting biochemical outcome after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *Mol Urol.* Fall de 2000;4(3):171-175;discussion 177.
141. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Fondurulia J, Chen MH, et al. Clinical utility of the percentage of positive prostate biopsies in defining biochemical outcome after radical prostatectomy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* marzo de 2000;18(6):1164-72.
142. Cheng L, Slezak J, Bergstralh EJ, Cheville JC, Sweat S, Zincke H, et al. Dedifferentiation in the metastatic progression of prostate carcinoma. *Cancer.* 15 de agosto de 1999;86(4):657-63.
143. Epstein JI, Allsbrook WCJ, Amin MB, Egevad LL. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* septiembre de 2005;29(9):1228-42.
144. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol.* marzo de 2016;69(3):428-35.
145. Totaro A. Is digital rectal examination still useful in prostate cancer diagnosis? NO! *Urologia.* febrero de 2019;86(1):32-3.
146. Brawer MK. Prostate specific antigen. A review. *Acta Oncol Stockh Swed.* 1991;30(2):161-8.
147. Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS, Catalona WJ, Ratliff TL. Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol.* agosto de 1995;154(2 Pt 1):407-13.

148. Wang MC, Papsidero LD, Kuriyama M, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Prostate antigen: a new potential marker for prostatic cancer. *The Prostate*. 1981;2(1):89-96.
149. Oesterling JE, Martin SK, Bergstralh EJ, Lowe FC. The use of prostate-specific antigen in staging patients with newly diagnosed prostate cancer. *JAMA*. 6 de enero de 1993;269(1):57-60.
150. Oesterling JE, Cooner WH, Jacobsen SJ, Guess HA, Lieber MM. Influence of patient age on the serum PSA concentration. An important clinical observation. *Urol Clin North Am*. noviembre de 1993;20(4):671-80.
151. Morgan TO, Jacobsen SJ, McCarthy WF, Jacobson DJ, McLeod DG, Moul JW. Age-specific reference ranges for serum prostate-specific antigen in black men. *N Engl J Med*. 1 de agosto de 1996;335(5):304-10.
152. Henttu P, Vihko P. Steroids inversely affect the biosynthesis and secretion of human prostatic acid phosphatase and prostate-specific antigen in the LNCaP cell line. *J Steroid Biochem Mol Biol*. marzo de 1992;41(3-8):349-60.
153. Morgentaler A, Bruning CO 3rd, DeWolf WC. Occult prostate cancer in men with low serum testosterone levels. *JAMA*. 18 de diciembre de 1996;276(23):1904-6.
154. Roehrborn CG. Are all alpha-blockers created equal? An update. *Urology*. febrero de 2002;59(2 Suppl 1):3-6.
155. Lilja H, Vickers A, Scardino P. Measurements of proteases or protease system components in blood to enhance prediction of disease risk or outcome in possible cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 de febrero de 2007;25(4):347-8.
156. Fang J, Metter EJ, Landis P, Chan DW, Morrell CH, Carter HB. Low levels of prostate-specific antigen predict long-term risk of prostate cancer: results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Urology*. septiembre de 2001;58(3):411-6.
157. Andriole GL. Prostate specific antigen based prostate cancer screening: accumulating evidence of efficacy but persistent uncertainty. *J Urol*. agosto de 2005;174(2):413-4.
158. Mueller EJ, Crain TW, Thompson IM, Rodriguez FR. An evaluation of serial digital rectal examinations in screening for prostate cancer. *J Urol*. diciembre de 1988;140(6):1445-7.
159. Chodak GW. Early detection and screening for prostatic cancer. *Urology*. octubre de 1989;34(4 Suppl):10-2; discussion 46-56.
160. Hoedemaeker RF, Rietbergen JB, Kranse R, Schroder FH, van der Kwast TH. Histopathological prostate cancer characteristics at radical prostatectomy after population based screening. *J Urol*. agosto de 2000;164(2):411-5.
161. Eastham JA, Riedel E, Scardino PT, Shike M, Fleisher M, Schatzkin A, et al. Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. *JAMA*. 28 de mayo de 2003;289(20):2695-700.
162. 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 $<$ or $=$ 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med*. 27 de mayo de 2004;350(22):2239-46.
163. Prostate cancer early detection. Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. mayo de 2004;2(3):190-207.

164. Geary ES, Stamey TA. Pathological characteristics and prognosis of nonpalpable and palpable prostate cancers with a Hybritech prostate specific antigen of 4 to 10 ng./ml. *J Urol.* septiembre de 1996;156(3):1056-8.
165. Teahan SJ, Klotz LH. Current role of prostate-specific antigen kinetics in managing patients with prostate cancer. *BJU Int.* marzo de 2006;97(3):451-5.
166. D'Amico AV, Renshaw AA, Sussman B, Chen MH. Pretreatment PSA velocity and risk of death from prostate cancer following external beam radiation therapy. *JAMA.* 27 de julio de 2005;294(4):440-7.
167. D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med.* 8 de julio de 2004;351(2):125-35.
168. Naji L, Randhawa H, Sohani Z, Dennis B, Lautenbach D, Kavanagh O, et al. Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Screening in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Fam Med.* marzo de 2018;16(2):149-54.
169. Schroder FH, van der Maas P, Beemsterboer P, Kruger AB, Hoedemaeker R, Rietbergen J, et al. Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2 de diciembre de 1998;90(23):1817-23.
170. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med.* 25 de abril de 1991;324(17):1156-61.
171. Okotie OT, Roehl KA, Han M, Loeb S, Gashti SN, Catalona WJ. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology.* diciembre de 2007;70(6):1117-20.
172. Galetti TP. Is digital rectal examination still useful in prostate cancer diagnosis? YES! *Urologia.* febrero de 2019;86(1):34.
173. Chodak GW, Wald V, Parmer E, Watanabe H, Ohe H, Saitoh M. Comparison of digital examination and transrectal ultrasonography for the diagnosis of prostatic cancer. *J Urol.* mayo de 1986;135(5):951-4.
174. Mitterberger M, Pinggera GM, Pallwein L, Gradl J, Frauscher F, Bartsch G, et al. The value of three-dimensional transrectal ultrasonography in staging prostate cancer. *BJU Int.* julio de 2007;100(1):47-50.
175. Rifkin MD, Zerhouni EA, Gatsonis CA, Quint LE, Paushter DM, Epstein JI, et al. Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography in staging early prostate cancer. Results of a multi-institutional cooperative trial. *N Engl J Med.* 6 de septiembre de 1990;323(10):621-6.
176. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA.* 22 de abril de 1992;267(16):2215-20.
177. Hayes JH, Barry MJ. Screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test: a review of current evidence. *JAMA.* 19 de marzo de 2014;311(11):1143-9.

178. Lee A, Chia SJ. Contemporary outcomes in the detection of prostate cancer using transrectal ultrasound-guided 12-core biopsy in Singaporean men with elevated prostate specific antigen and/or abnormal digital rectal examination. *Asian J Urol.* octubre de 2015;2(4):187-93.
179. Wang Y, Gao X, Yang Q, Wang H, Shi T, Chang Y, et al. Three-dimensional printing technique assisted cognitive fusion in targeted prostate biopsy. *Asian J Urol.* octubre de 2015;2(4):214-9.
180. Kim JW, Lee HY, Hong SJ, Chung BH. Can a 12 core prostate biopsy increase the detection rate of prostate cancer versus 6 core?: a prospective randomized study in Korea. *Yonsei Med J.* 31 de agosto de 2004;45(4):671-5.
181. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.* abril de 2017;71(4):618-29.
182. Sazuka T, Imamoto T, Namekawa T, Utsumi T, Yanagisawa M, Kawamura K, et al. Analysis of preoperative detection for apex prostate cancer by transrectal biopsy. *Prostate Cancer.* 2013;2013:705865.
183. Cohen MS, Hanley RS, Kurteva T, Ruthazer R, Silverman ML, Sorcini A, et al. Comparing the Gleason prostate biopsy and Gleason prostatectomy grading system: the Lahey Clinic Medical Center experience and an international meta-analysis. *Eur Urol.* agosto de 2008;54(2):371-81.
184. Miller J, Perumalla C, Heap G. Complications of transrectal versus transperineal prostate biopsy. *ANZ J Surg.* febrero de 2005;75(1-2):48-50.
185. Grummet JP, Weerakoon M, Huang S, Lawrentschuk N, Frydenberg M, Moon DA, et al. Sepsis and «superbugs»: should we favour the transperineal over the transrectal approach for prostate biopsy? *BJU Int.* septiembre de 2014;114(3):384-8.
186. Wolf JSJ, Bennett CJ, Dmochowski RR, Hollenbeck BK, Pearle MS, Schaeffer AJ. Best practice policy statement on urologic surgery antimicrobial prophylaxis. *J Urol.* abril de 2008;179(4):1379-90.
187. Emiliozzi P, Corsetti A, Tassi B, Federico G, Martini M, Pansadoro V. Best approach for prostate cancer detection: a prospective study on transperineal versus transrectal six-core prostate biopsy. *Urology.* mayo de 2003;61(5):961-6.
188. Di Franco CA, Jallous H, Porru D, Giliberto GL, Cebrelli T, Tinelli C, et al. A retrospective comparison between transrectal and transperineal prostate biopsy in the detection of prostate cancer. *Arch Ital Urol Androl Organo Uff Soc Ital Ecogr Urol E Nefrol.* 31 de marzo de 2017;89(1):55-9.
189. Xiang J, Yan H, Li J, Wang X, Chen H, Zheng X. Transperineal versus transrectal prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 13 de febrero de 2019;17(1):31.
190. Wolf JSJ, Cher M, Dall'era M, Presti JCJ, Hricak H, Carroll PR. The use and accuracy of cross-sectional imaging and fine needle aspiration cytology for detection of pelvic lymph node metastases before radical prostatectomy. *J Urol.* marzo de 1995;153(3 Pt 2):993-9.
191. Roach M 3rd, Faillace-Akazawa P, Malfatti C, Holland J, Hricak H. Prostate volumes defined by magnetic resonance imaging and computerized tomographic scans for three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 de julio de 1996;35(5):1011-8.

192. Kagawa K, Lee WR, Schultheiss TE, Hunt MA, Shaer AH, Hanks GE. Initial clinical assessment of CT-MRI image fusion software in localization of the prostate for 3D conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de mayo de 1997;38(2):319-25.
193. Flanigan RC, McKay TC, Olson M, Shankey TV, Pyle J, Waters WB. Limited efficacy of preoperative computed tomographic scanning for the evaluation of lymph node metastasis in patients before radical prostatectomy. *Urology.* septiembre de 1996;48(3):428-32.
194. Rees MA, McHugh TA, Dorr RP, Solomon MH, Lee F, Littrup P, et al. Assessment of the utility of bone scan, CT scan and lymph node dissection in staging of patients with newly diagnosed prostate cancer. *J Urol.* 1995;153(495):355A.
195. Tiguert R, Gheiler EL, Tefilli MV, Oskanian P, Banerjee M, Grignon DJ, et al. Lymph node size does not correlate with the presence of prostate cancer metastasis. *Urology.* febrero de 1999;53(2):367-71.
196. Burcombe RJ, Ostler PJ, Ayoub AW, Hoskin PJ. The role of staging CT scans in the treatment of prostate cancer: a retrospective audit. *Clin Oncol R Coll Radiol G B.* 2000;12(1):32-5.
197. Terris MK, Klonecke AS, McDougall IR, Stamey TA. Utilization of bone scans in conjunction with prostate-specific antigen levels in the surveillance for recurrence of adenocarcinoma after radical prostatectomy. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* septiembre de 1991;32(9):1713-7.
198. Chybowski FM, Keller JJ, Bergstralh EJ, Oesterling JE. Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed, untreated prostate cancer: prostate specific antigen is superior to all other clinical parameters. *J Urol.* febrero de 1991;145(2):313-8.
199. Huncharek M, Muscat J. Serum prostate-specific antigen as a predictor of radiographic staging studies in newly diagnosed prostate cancer. *Cancer Invest.* 1995;13(1):31-5.
200. Mohler JL. The 2010 NCCN clinical practice guidelines in oncology on prostate cancer. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN.* febrero de 2010;8(2):145.
201. Riccabona G. Nuclear medicine in diagnosis and therapy of bone and joint diseases. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 1999;2(1):42-52.
202. Falchook AD, Salloum RG, Hendrix LH, Chen RC. Use of bone scan during initial prostate cancer workup, downstream procedures, and associated Medicare costs. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de junio de 2014;89(2):243-8.
203. Tempany CM, Zhou X, Zerhouni EA, Rifkin MD, Quint LE, Piccoli CW, et al. Staging of prostate cancer: results of Radiology Diagnostic Oncology Group project comparison of three MR imaging techniques. *Radiology.* julio de 1994;192(1):47-54.
204. Scheenen TWJ, Rosenkrantz AB, Haider MA, Futterer JJ. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in Prostate Cancer Management: Current Status and Future Perspectives. *Invest Radiol.* septiembre de 2015;50(9):594-600.
205. Donati OF, Afaq A, Vargas HA, Mazaheri Y, Zheng J, Moskowitz CS, et al. Prostate MRI: evaluating tumor volume and apparent diffusion coefficient as surrogate biomarkers for predicting tumor Gleason score. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 de julio de 2014;20(14):3705-11.
206. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, et al. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol.* enero de 2016;69(1):16-40.

207. Kurhanewicz J, Vigneron DB, Males RG, Swanson MG, Yu KK, Hricak H. The prostate: MR imaging and spectroscopy. Present and future. *Radiol Clin North Am.* enero de 2000;38(1):115-38, viii-ix.
208. Yu KK, Hricak H, Alagappan R, Chernoff DM, Bacchetti P, Zaloudek CJ. Detection of extracapsular extension of prostate carcinoma with endorectal and phased-array coil MR imaging: multivariate feature analysis. *Radiology.* marzo de 1997;202(3):697-702.
209. Wefer AE, Wefer J, Frericks B, Truss MC, Galanski M. Advances in uroradiological imaging. *BJU Int.* marzo de 2002;89(5):477-87; Quiz i-iii.
210. Kurhanewicz J, Vigneron DB, Nelson SJ. Three-dimensional magnetic resonance spectroscopic imaging of brain and prostate cancer. *Neoplasia N Y N.* abril de 2000;2(1-2):166-89.
211. Barrett T, Turkbey B, Choyke PL. PI-RADS version 2: what you need to know. *Clin Radiol.* noviembre de 2015;70(11):1165-76.
212. White S, Hricak H, Forstner R, Kurhanewicz J, Vigneron DB, Zaloudek CJ, et al. Prostate cancer: effect of postbiopsy hemorrhage on interpretation of MR images. *Radiology.* mayo de 1995;195(2):385-90.
213. Barentsz JO, Weinreb JC, Verma S, Thoeny HC, Tempany CM, Shtern F, et al. Synopsis of the PI-RADS v2 Guidelines for Multiparametric Prostate Magnetic Resonance Imaging and Recommendations for Use. *Eur Urol.* enero de 2016;69(1):41-9.
214. Donati OF, Mazaheri Y, Afaq A, Vargas HA, Zheng J, Moskowitz CS, et al. Prostate cancer aggressiveness: assessment with whole-lesion histogram analysis of the apparent diffusion coefficient. *Radiology.* abril de 2014;271(1):143-52.
215. Yu KK, Scheidler J, Hricak H, Vigneron DB, Zaloudek CJ, Males RG, et al. Prostate cancer: prediction of extracapsular extension with endorectal MR imaging and three-dimensional proton MR spectroscopic imaging. *Radiology.* noviembre de 1999;213(2):481-8.
216. Wefer AE, Hricak H, Vigneron DB, Coakley FV, Lu Y, Wefer J, et al. Sextant localization of prostate cancer: comparison of sextant biopsy, magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopic imaging with step section histology. *J Urol.* agosto de 2000;164(2):400-4.
217. Scheidler J, Hricak H, Vigneron DB, Yu KK, Sokolov DL, Huang LR, et al. Prostate cancer: localization with three-dimensional proton MR spectroscopic imaging--clinicopathologic study. *Radiology.* noviembre de 1999;213(2):473-80.
218. Khoo CC, Eldred-Evans D, Peters M, Bertonecchi Tanaka M, Noureldin M, Miah S, et al. Likert vs PI-RADS v2: a comparison of two radiological scoring systems for detection of clinically significant prostate cancer. *BJU Int.* enero de 2020;125(1):49-55.
219. Vache T, Bratan F, Mege-Lechevallier F, Roche S, Rabilloud M, Rouviere O. Characterization of prostate lesions as benign or malignant at multiparametric MR imaging: comparison of three scoring systems in patients treated with radical prostatectomy. *Radiology.* agosto de 2014;272(2):446-55.
220. Rosenkrantz AB, Lim RP, Haghghi M, Somberg MB, Babb JS, Taneja SS. Comparison of interreader reproducibility of the prostate imaging reporting and data system and likert scales for evaluation of multiparametric prostate MRI. *AJR Am J Roentgenol.* octubre de 2013;201(4):W612-618.

221. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol.* mayo de 2006;175(5):1605-12.
222. Kulkarni GS, Al-Azab R, Lockwood G, Toi A, Evans A, Trachtenberg J, et al. Evidence for a biopsy derived grade artifact among larger prostate glands. *J Urol.* febrero de 2006;175(2):505-9.
223. Koksai IT, Ozcan F, Kadioglu TC, Esen T, Kilicaslan I, Tunc M. Discrepancy between Gleason scores of biopsy and radical prostatectomy specimens. *Eur Urol.* junio de 2000;37(6):670-4.
224. Moore CM, Robertson NL, Arsanious N, Middleton T, Villers A, Klotz L, et al. Image-guided prostate biopsy using magnetic resonance imaging-derived targets: a systematic review. *Eur Urol.* enero de 2013;63(1):125-40.
225. Mozer P, Roupret M, Le Cossec C, Granger B, Comperat E, de Gorski A, et al. First round of targeted biopsies using magnetic resonance imaging/ultrasonography fusion compared with conventional transrectal ultrasonography-guided biopsies for the diagnosis of localised prostate cancer. *BJU Int.* enero de 2015;115(1):50-7.
226. Vourganti S, Rastinehad A, Yerram N, Nix J, Volkin D, Hoang A, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging and ultrasound fusion biopsy detect prostate cancer in patients with prior negative transrectal ultrasound biopsies. *J Urol.* diciembre de 2012;188(6):2152-7.
227. Portalez D, Mozer P, Cornud F, Renard-Penna R, Misrai V, Thoulouzan M, et al. Validation of the European Society of Urogenital Radiology scoring system for prostate cancer diagnosis on multiparametric magnetic resonance imaging in a cohort of repeat biopsy patients. *Eur Urol.* diciembre de 2012;62(6):986-96.
228. Hoeks CMA, Schouten MG, Bomers JGR, Hoogendoorn SP, Hulsbergen-van de Kaa CA, Hambroek T, et al. Three-Tesla magnetic resonance-guided prostate biopsy in men with increased prostate-specific antigen and repeated, negative, random, systematic, transrectal ultrasound biopsies: detection of clinically significant prostate cancers. *Eur Urol.* noviembre de 2012;62(5):902-9.
229. Lista F, Castillo E, Gimbernat H, Rodriguez-Barbero JM, Panizo J, Angulo JC. Multiparametric magnetic resonance imaging predicts the presence of prostate cancer in patients with negative prostate biopsy. *Actas Urol Esp.* marzo de 2015;39(2):85-91.
230. Mullerad M, Hricak H, Kuroiwa K, Pucar D, Chen HN, Kattan MW, et al. Comparison of endorectal magnetic resonance imaging, guided prostate biopsy and digital rectal examination in the preoperative anatomical localization of prostate cancer. *J Urol.* diciembre de 2005;174(6):2158-63.
231. Boesen L, Chabanova E, Logager V, Balslev I, Mikines K, Thomsen HS. Prostate cancer staging with extracapsular extension risk scoring using multiparametric MRI: a correlation with histopathology. *Eur Radiol.* junio de 2015;25(6):1776-85.
232. Feng TS, Sharif-Afshar AR, Wu J, Li Q, Luthringer D, Saouaf R, et al. Multiparametric MRI Improves Accuracy of Clinical Nomograms for Predicting Extracapsular Extension of Prostate Cancer. *Urology.* agosto de 2015;86(2):332-7.
233. Lista F, Gimbernat H, Caceres F, Rodriguez-Barbero JM, Castillo E, Angulo JC. Multiparametric magnetic resonance imaging for the assessment of extracapsular invasion and other staging parameters in patients with prostate cancer candidates for radical prostatectomy. *Actas Urol Esp.* junio de 2014;38(5):290-7.

234. Huang SM, Yin L, Yue JL, Li YF, Yang Y, Lin ZC. Direct comparison of choline PET/CT and MRI in the diagnosis of lymph node metastases in patients with prostate cancer. *Medicine (Baltimore)*. diciembre de 2018;97(50):e13344.
235. Shen G, Deng H, Hu S, Jia Z. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal Radiol*. noviembre de 2014;43(11):1503-13.
236. Eustace S, Tello R, DeCarvalho V, Carey J, Wroblecka JT, Melhem ER, et al. A comparison of whole-body turboSTIR MR imaging and planar 99mTc-methylene diphosphonate scintigraphy in the examination of patients with suspected skeletal metastases. *AJR Am J Roentgenol*. diciembre de 1997;169(6):1655-61.
237. Kattapuram SV, Khurana JS, Scott JA, el-Khoury GY. Negative scintigraphy with positive magnetic resonance imaging in bone metastases. *Skeletal Radiol*. 1990;19(2):113-6.
238. Lecouvet FE, Geukens D, Stainier A, Jamar F, Jamart J, d'Othee BJ, et al. Magnetic resonance imaging of the axial skeleton for detecting bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: diagnostic and cost-effectiveness and comparison with current detection strategies. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 de agosto de 2007;25(22):3281-7.
239. Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Hunink MGM. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. septiembre de 2015;68(3):438-50.
240. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol*. abril de 2012;22(4):746-57.
241. Meiers I, Waters DJ, Bostwick DG. Preoperative prediction of multifocal prostate cancer and application of focal therapy: review 2007. *Urology*. diciembre de 2007;70(6 Suppl):3-8.
242. Muller BG, Futterer JJ, Gupta RT, Katz A, Kirkham A, Kurhanewicz J, et al. The role of magnetic resonance imaging (MRI) in focal therapy for prostate cancer: recommendations from a consensus panel. *BJU Int*. febrero de 2014;113(2):218-27.
243. Hodgson DC, Catton CN, Warde P, Gospodarowicz MK, Milosevic MF, McLean M B M, et al. The impact of irregularly rising prostate-specific antigen and «impending failure» on the apparent outcome of localized prostate cancer following radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 de marzo de 2001;49(4):957-63.
244. Cookson MS, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, D'Amico AV, Dmochowski RR, et al. Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer: the American Urological Association Prostate Guidelines for Localized Prostate Cancer Update Panel report and recommendations for a standard in the reporting of surgical outcomes. *J Urol*. febrero de 2007;177(2):540-5.
245. Amling CL, Bergstralh EJ, Blute ML, Slezak JM, Zincke H. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? *J Urol*. abril de 2001;165(4):1146-51.
246. Gretzer MB, Trock BJ, Han M, Walsh PC. A critical analysis of the interpretation of biochemical failure in surgically treated patients using the American Society for Therapeutic Radiation and Oncology criteria. *J Urol*. octubre de 2002;168(4 Pt 1):1419-22.

247. Critz FA, Williams WH, Holladay CT, Levinson AK, Benton JB, Holladay DA, et al. Post-treatment PSA \leq 0.2 ng/mL defines disease freedom after radiotherapy for prostate cancer using modern techniques. *Urology*. diciembre de 1999;54(6):968-71.
248. Hanlon AL, Diratzouian H, Hanks GE. Posttreatment prostate-specific antigen nadir highly predictive of distant failure and death from prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de junio de 2002;53(2):297-303.
249. Crook JM, Choan E, Perry GA, Robertson S, Esche BA. Serum prostate-specific antigen profile following radiotherapy for prostate cancer: implications for patterns of failure and definition of cure. *Urology*. abril de 1998;51(4):566-72.
250. Johnstone PA, McFarland JT, Riffenburgh RH, Amling CL. Efficacy of digital rectal examination after radiotherapy for prostate cancer. *J Urol*. noviembre de 2001;166(5):1684-7.
251. Roach M 3rd, Hanks G, Thames HJ, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 de julio de 2006;65(4):965-74.
252. van den Bergh RCN, van Casteren NJ, van den Broeck T, Fordyce ER, Gietzmann WKM, Stewart F, et al. Role of Hormonal Treatment in Prostate Cancer Patients with Nonmetastatic Disease Recurrence After Local Curative Treatment: A Systematic Review. *Eur Urol*. mayo de 2016;69(5):802-20.
253. Roach M 3rd. The role of PSA in the radiotherapy of prostate cancer. *Oncol Williston Park N*. agosto de 1996;10(8):1143-53; discussion 1154-1161.
254. Thames H, Kuban D, Levy L, Horwitz EM, Kupelian P, Martinez A, et al. Comparison of alternative biochemical failure definitions based on clinical outcome in 4839 prostate cancer patients treated by external beam radiotherapy between 1986 and 1995. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 de noviembre de 2003;57(4):929-43.
255. Hanlon AL, Hanks GE. Scrutiny of the ASTRO consensus definition of biochemical failure in irradiated prostate cancer patients demonstrates its usefulness and robustness. *American Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de febrero de 2000;46(3):559-66.
256. Sylvester JE, Blasko JC, Grimm PD, Meier R, Malmgren JA. Ten-year biochemical relapse-free survival after external beam radiation and brachytherapy for localized prostate cancer: the Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 de noviembre de 2003;57(4):944-52.
257. Hanks GE, Pajak TF, Porter A, Grignon D, Brereton H, Venkatesan V, et al. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cyto-reduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 de noviembre de 2003;21(21):3972-8.
258. Hanlon AL, Pinover WH, Horwitz EM, Hanks GE. Patterns and fate of PSA bouncing following 3D-CRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 de julio de 2001;50(4):845-9.
259. Rosser CJ, Kuban DA, Levy LB, Chichakli R, Pollack A, Lee AK, et al. Prostate specific antigen bounce phenomenon after external beam radiation for clinically localized prostate cancer. *J Urol*. noviembre de 2002;168(5):2001-5.

260. Caloglu M, Ciezki J. Prostate-specific antigen bounce after prostate brachytherapy: review of a confusing phenomenon. *Urology*. diciembre de 2009;74(6):1183-90.
261. Yamamoto Y, Offord CP, Kimura G, Kuribayashi S, Takeda H, Tsuchiya S, et al. Tumour and immune cell dynamics explain the PSA bounce after prostate cancer brachytherapy. *Br J Cancer*. 12 de julio de 2016;115(2):195-202.
262. Matsushima M, Kikuchi E, Matsumoto K, Kosaka T, Mizuno R, Ohashi T, et al. Erectile function status is highly associated with prostate-specific antigen bounce in localized prostate cancer patients treated with permanent prostate brachytherapy. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc*. marzo de 2016;23(3):247-52.
263. Mitchell DM, Swindell R, Elliott T, Wylie JP, Taylor CM, Logue JP. Analysis of prostate-specific antigen bounce after I(125) permanent seed implant for localised prostate cancer. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. julio de 2008;88(1):102-7.
264. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Anderson RL. Prostate-specific antigen spikes after permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de octubre de 2002;54(2):450-6.
265. Crook J, Gillan C, Yeung I, Austen L, McLean M, Lockwood G. PSA kinetics and PSA bounce following permanent seed prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de octubre de 2007;69(2):426-33.
266. Patel C, Elshaikh MA, Angermeier K, Ulchaker J, Klein EA, Chehade N, et al. PSA bounce predicts early success in patients with permanent iodine-125 prostate implant. *Urology*. enero de 2004;63(1):110-3.
267. Abel L, Zeroski D, Brammer S, Butler W, Wallner KE, Merrick GS. PSA spike after brachytherapy For localized prostate cancer. *Urol Nurs*. diciembre de 2007;27(6):507-10, 518; quiz 511.
268. Crook J, Robertson S, Collin G, Zaleski V, Esche B. Clinical relevance of trans-rectal ultrasound, biopsy, and serum prostate-specific antigen following external beam radiotherapy for carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de septiembre de 1993;27(1):31-7.
269. Crook JM, Perry GA, Robertson S, Esche BA. Routine prostate biopsies following radiotherapy for prostate cancer: results for 226 patients. *Urology*. abril de 1995;45(4):624-31; discussion 631-632.
270. Zelefsky MJ, Chan HM, Fuks Z, Reuter V, Leibel SA. Correlation of long-term biochemical outcome with post-treatment biopsy results for patients treated with 3-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;60(1):S170.
271. Schröder FH, Hermanek P, Denis L, Fair WR, Gospodarowicz MK, Pavone-Macaluso M. The TNM classification of prostate cancer. *The Prostate*. 1992;21(S4):129-38.
272. JEWETT HJ. Significance of the palpable prostatic nodule. *J Am Med Assoc*. 10 de marzo de 1956;160(10):838-9.
273. WHITMORE WFJ. Hormone therapy in prostatic cancer. *Am J Med*. noviembre de 1956;21(5):697-713.
274. Buyyounouski MK, Choyke PL, McKenney JK, Sartor O, Sandler HM, Amin MB, et al. Prostate cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 6 de mayo de 2017;67(3):245-53.

275. Cornejo KM, Rice-Stitt T, Wu CL. Updates in Staging and Reporting of Genitourinary Malignancies. *Arch Pathol Lab Med.* marzo de 2020;144(3):305-19.
276. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershewald JE, Brookland RK, et al. The eighth edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):93-9.
277. Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *BJU Int.* mayo de 2013;111(5):753-60.
278. Rodrigues G, Warde P, Pickles T, Crook J, Brundage M, Souhami L, et al. Pre-treatment risk stratification of prostate cancer patients: A critical review. *Can Urol Assoc J J Assoc Urol Can.* abril de 2012;6(2):121-7.
279. Horwich A, Parker C, de Reijke T, Kataja V. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* octubre de 2013;24 Suppl 6:vi106-114.
280. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Schmid HP, et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol.* enero de 2008;53(1):68-80.
281. Thompson I, Thrasher JB, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, Cookson MS, et al. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. *J Urol.* junio de 2007;177(6):2106-31.
282. Network NCC. NCCN guidelines version 1.2020. Pancreat Adenocarcinoma. 2020;
283. Ferrer M, Suarez JF, Guedea F, Fernandez P, Macias V, Marino 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de octubre de 2008;72(2):421-32.
284. Scardino PT, Weaver R, Hudson MA. Early detection of prostate cancer. *Hum Pathol.* marzo de 1992;23(3):211-22.
285. Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, Pontes JE, Crissman JD. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol.* agosto de 1993;150(2 Pt 1):379-85.
286. Draisma G, Etzioni R, Tsodikov A, Mariotto A, Wever E, Gulati R, et al. Lead time and overdiagnosis in prostate-specific antigen screening: importance of methods and context. *J Natl Cancer Inst.* 18 de marzo de 2009;101(6):374-83.
287. Soloway MS, Soloway CT, Williams S, Ayyathurai R, Kava B, Manoharan M. Active surveillance; a reasonable management alternative for patients with prostate cancer: the Miami experience. *BJU Int.* enero de 2008;101(2):165-9.
288. Albertsen P. Who Should Consider Active Surveillance? *J Urol.* diciembre de 2016;196(6):1604-5.
289. Adolfsson J. Watchful waiting and active surveillance: the current position. *BJU Int.* julio de 2008;102(1):10-4.
290. Albertsen P. Further support for active surveillance in the management of low-volume, low-grade prostate cancer. *Eur Urol.* diciembre de 2010;58(6):836-7.

291. Cimino S, Privitera S, Favilla V, Cantiello F, Manno S, Cicione A, et al. Active Surveillance for Low-risk Prostate Cancer: Are All Criteria Similar? *Anticancer Agents Med Chem.* 2018;18(7):958-63.
292. Choudhury A. ProtecTing Low-Risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de noviembre de 2017;99(3):515-7.
293. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 5 de mayo de 2011;364(18):1708-17.
294. Wilt TJ, Brawer MK. The Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT). *Oncol Williston Park N.* agosto de 1997;11(8):1133-9; discussion 1139-1140, 1143.
295. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, Jethava V, Zhang L, Jain S, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 de enero de 2015;33(3):272-7.
296. Scott E, Mamawala M, Epstein JI, Landis P, Wolf S, Trock, et al. Intermediate and longer-term outcomes from a prospective active-surveillance program for favorable-risk prostate cancer. Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, Landis P, Wolf S, Trock BJ, Carter HB. *J Clin Oncol.* 2015 Oct 20;33(30):3379-85. [Epub 2015 Aug 31]. doi: 10.1200/JCO.2015.62.5764. *Urol Oncol.* marzo de 2017;35(3):121-2.
297. Merriel SWD, Hetherington L, Seggie A, Castle JT, Cross W, Roobol MJ, et al. Best practice in active surveillance for men with prostate cancer: a Prostate Cancer UK consensus statement. *BJU Int.* julio de 2019;124(1):47-54.
298. Patel MI, DeConcini DT, Lopez-Corona E, Ohori M, Wheeler T, Scardino PT. An analysis of men with clinically localized prostate cancer who deferred definitive therapy. *J Urol.* abril de 2004;171(4):1520-4.
299. Chodak GW. The role of watchful waiting in the management of localized prostate cancer. *J Urol.* noviembre de 1994;152(5 Pt 2):1766-8.
300. Johansson JE, Andren O, Andersson SO, Dickman PW, Holmberg L, Magnuson A, et al. Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA.* 9 de junio de 2004;291(22):2713-9.
301. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, Lin Y, DiPaola RS, Yao SL. Fifteen-year Outcomes Following Conservative Management Among Men Aged 65 Years or Older with Localized Prostate Cancer. *Eur Urol.* noviembre de 2015;68(5):805-11.
302. Eggener SE, Scardino PT, Walsh PC, Han M, Partin AW, Trock BJ, et al. Predicting 15-year prostate cancer specific mortality after radical prostatectomy. *J Urol.* marzo de 2011;185(3):869-75.
303. Young HH. VIII. Conservative Perineal Prostatectomy: The Results of Two Years' Experience and Report of Seventy-Five Cases. *Ann Surg.* abril de 1905;41(4):549-57.
304. MILLIN T. Retropubic prostatectomy; a new extravesical technique; report of 20 cases. *Lancet Lond Engl.* 1 de diciembre de 1945;2(6380):693-6.
305. Touijer K, Guillonneau B. Laparoscopic radical prostatectomy: a critical analysis of surgical quality. *Eur Urol.* abril de 2006;49(4):625-32.

306. Webster TM, Herrell SD, Chang SS, Cookson MS, Baumgartner RG, Anderson LW, et al. Robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy versus retropubic radical prostatectomy: a prospective assessment of postoperative pain. *J Urol.* septiembre de 2005;174(3):912-4; discussion 914.
307. Hu JC, O'Malley P, Chughtai B, Isaacs A, Mao J, Wright JD, et al. Comparative Effectiveness of Cancer Control and Survival after Robot-Assisted versus Open Radical Prostatectomy. *J Urol.* enero de 2017;197(1):115-21.
308. Finkelstein J, Eckersberger E, Sadri H, Taneja SS, Lepor H, Djavan B. Open Versus Laparoscopic Versus Robot-Assisted Laparoscopic Prostatectomy: The European and US Experience. *Rev Urol.* Winter de 2010;12(1):35-43.
309. Ficarra V, Novara G, Artibani W, Cestari A, Galfano A, Graefen M, et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol.* mayo de 2009;55(5):1037-63.
310. Basiri A, de la Rosette JJ, Tabatabaei S, Woo HH, Laguna MP, Shemshaki H. Comparison of retropubic, laparoscopic and robotic radical prostatectomy: who is the winner? *World J Urol.* abril de 2018;36(4):609-21.
311. Frota R, Turna B, Barros R, Gill IS. Comparison of radical prostatectomy techniques: open, laparoscopic and robotic assisted. *Int Braz J Urol Off J Braz Soc Urol.* junio de 2008;34(3):259-68; discussion 268-269.
312. Kang DC, Hardee MJ, Fesperman SF, Stoffs TL, Dahm P. Low quality of evidence for robot-assisted laparoscopic prostatectomy: results of a systematic review of the published literature. *Eur Urol.* junio de 2010;57(6):930-7.
313. 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. *Eur Urol.* octubre de 2008;54(4):785-93.
314. Jung JH, Risk MC, Goldfarb R, Reddy B, Coles B, Dahm P. Primary cryotherapy for localised or locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 30 de mayo de 2018;5:CD005010.
315. Chaussy CG, Thuroff S. High-Intensity Focused Ultrasound for the Treatment of Prostate Cancer: A Review. *J Endourol.* abril de 2017;31(S1):S30-7.
316. Bill-Axelson 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.* 6 de marzo de 2014;370(10):932-42.
317. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, Taari K, Busch C, Nordling S, et al. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer - 29-Year Follow-up. *N Engl J Med.* 13 de diciembre de 2018;379(24):2319-29.
318. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 19 de julio de 2012;367(3):203-13.
319. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Bianco FJJ, Yossepowitch O, Vickers AJ, et al. Prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy for patients treated in the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 de septiembre de 2009;27(26):4300-5.

320. Stephenson AJ, Eggener SE, Hernandez AV, Klein EA, Kattan MW, Wood DPJ, et al. Do margins matter? The influence of positive surgical margins on prostate cancer-specific mortality. *Eur Urol.* abril de 2014;65(4):675-80.
321. Roentgen Rays. *Hospital (Rio J).* 2 de septiembre de 1899;26(675):381.
322. Dutreix J, Dutreix A. Henri Becquerel (1852-1908). *Med Phys.* noviembre de 1995;22(11 Pt 2):1869-75.
323. Dobrzynska MM. Maria Sklodowska-Curie, her life and work - the 150 anniversary of her birthday. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2017;68(3):309-12.
324. O'Brien CM. The Present Position of Radium in Therapeutics: With a Summary of the Finsen Light and X-Ray Treatment. *Br Med J.* 23 de julio de 1904;2(2273):174-6.
325. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, Meyer L, Nahum A, Tait D, et al. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 23 de enero de 1999;353(9149):267-72.
326. Tait DM, Nahum AE, Meyer LC, Law M, Dearnaley DP, Horwich A, et al. Acute toxicity in pelvic radiotherapy; a randomised trial of conformal versus conventional treatment. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* febrero de 1997;42(2):121-36.
327. Koper PC, Stroom JC, van Putten WL, Korevaar GA, Heijmen BJ, Wijnmaalen A, et al. Acute morbidity reduction using 3DCRT for prostate carcinoma: a randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de marzo de 1999;43(4):727-34.
328. Koper PC, Jansen P, van Putten W, van Os M, Wijnmaalen AJ, Lebesque JV, et al. Gastro-intestinal and genito-urinary morbidity after 3D conformal radiotherapy of prostate cancer: observations of a randomized trial. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* octubre de 2004;73(1):1-9.
329. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Childress CH, Kopplin S, Boyer AL, et al. Conventional vs. conformal radiotherapy for prostate cancer: preliminary results of dosimetry and acute toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de febrero de 1996;34(3):555-64.
330. Viani G, Hamamura AC, Faustino AC. Intensity modulated radiotherapy (IMRT) or conformal radiotherapy (3D-CRT) with conventional fractionation for prostate cancer: Is there any clinical difference? *Int Braz J Urol Off J Braz Soc Urol.* diciembre de 2019;45(6):1105-12.
331. Zaorsky NG, Palmer JD, Hurwitz MD, Keith SW, Dicker AP, Den RB. What is the ideal radiotherapy dose to treat prostate cancer? A meta-analysis of biologically equivalent dose escalation. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* junio de 2015;115(3):295-300.
332. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de agosto de 2009;74(5):1405-18.
333. Pollack A, Zagars GK, Antolak JA, Kuban DA, Rosen II. Prostate biopsy status and PSA nadir level as early surrogates for treatment failure: analysis of a prostate cancer randomized radiation dose escalation trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de noviembre de 2002;54(3):677-85.

334. Pollack A, Zagars GK, Smith LG, Lee JJ, von Eschenbach AC, Antolak JA, et al. Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 de diciembre de 2000;18(23):3904-11.
335. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, et al. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de enero de 2008;70(1):67-74.
336. Peeters STH, Hoogeman MS, Heemsbergen WD, Slot A, Tabak H, Koper PCM, et al. Volume and hormonal effects for acute side effects of rectum and bladder during conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 de noviembre de 2005;63(4):1142-52.
337. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 de mayo de 2006;24(13):1990-6.
338. Peeters STH, Lebesque JV, Heemsbergen WD, van Putten WLJ, Slot A, Dielwart MFH, et al. Localized volume effects for late rectal and anal toxicity after radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 de marzo de 2006;64(4):1151-61.
339. Heemsbergen WD, Hoogeman MS, Witte MG, Peeters STH, Incrocci L, Lebesque JV. Increased risk of biochemical and clinical failure for prostate patients with a large rectum at radiotherapy planning: results from the Dutch trial of 68 GY versus 78 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de abril de 2007;67(5):1418-24.
340. Peeters STH, Heemsbergen WD, van Putten WLJ, Slot A, Tabak H, Mens JW, et al. Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 de marzo de 2005;61(4):1019-34.
341. Heemsbergen WD, Peeters STH, Koper PCM, Hoogeman MS, Lebesque JV. Acute and late gastrointestinal toxicity after radiotherapy in prostate cancer patients: consequential late damage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de septiembre de 2006;66(1):3-10.
342. Dearnaley DP, Hall E, Lawrence D, Huddart RA, Eeles R, Nutting CM, et al. Phase III pilot study of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: PSA control and side effects. *Br J Cancer*. 14 de febrero de 2005;92(3):488-98.
343. Zietman AL, Bae K, Slater JD, Shipley WU, Efstathiou JA, Coen JJ, et al. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/american college of radiology 95-09. *J Clin Oncol*. 2010;28(7):1106.
344. Dandapani SV, Sanda MG. Measuring health-related quality of life consequences from primary treatment for early-stage prostate cancer. *Semin Radiat Oncol*. enero de 2008;18(1):67-72.
345. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, Khoo V, Birtle A, Bloomfield D, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol*. agosto de 2016;17(8):1047-60.
346. Kanski A, Yu JB, Freedman G, Harrison LB, Johnstone PAS. Radiation Oncology Practice: Adjusting to a New Reimbursement Model. *J Oncol Pract*. mayo de 2016;12(5):e576-583.

347. Avkshtol V, Dong Y, Hayes SB, Hallman MA, Price RA, Sobczak ML, et al. A comparison of robotic arm versus gantry linear accelerator stereotactic body radiation therapy for prostate cancer. *Res Rep Urol*. 2016;8:145-58.
348. Catton C, Lukka H. The evolution of fractionated prostate cancer radiotherapy. *Lancet Lond Engl*. 3 de agosto de 2019;394(10196):361-2.
349. Collins CD, Lloyd-Davies RW, Swan AV. Radical external beam radiotherapy for localised carcinoma of the prostate using a hypofractionation technique. *Clin Oncol R Coll Radiol G B*. mayo de 1991;3(3):127-32.
350. Kupelian PA, Thakkar VV, Khuntia D, Reddy CA, Klein EA, Mahadevan A. Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: long-term outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de diciembre de 2005;63(5):1463-8.
351. Kupelian PA, Willoughby TR, Reddy CA, Klein EA, Mahadevan A. Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: Cleveland Clinic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de agosto de 2007;68(5):1424-30.
352. Lee WR, Dignam JJ, Amin M, Bruner D, Low D, Swanson GP, et al. NRG oncology RTOG 0415: A randomized phase III non-inferiority study comparing 2 fractionation schedules in patients with low risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;94:3-4.
353. Lieng H, Pintilie M, Bayley A, Berlin A, Bristow R, Chung P, et al. Long-term outcomes of a phase II trial of moderate hypofractionated image-guided intensity modulated radiotherapy (IG-IMRT) for localized prostate cancer. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. enero de 2017;122(1):93-8.
354. Yu JB. Hypofractionated Radiotherapy for Prostate Cancer: Further Evidence to Tip the Scales. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 de junio de 2017;35(17):1867-9.
355. Catton CN, Lukka H, Gu CS, Martin JM, Supiot S, Chung PWM, et al. Randomized Trial of a Hypofractionated Radiation Regimen for the Treatment of Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 de junio de 2017;35(17):1884-90.
356. Arcangeli G, Fowler J, Gomellini S, Arcangeli S, Saracino B, Petrongari MG, et al. Acute and late toxicity in a randomized trial of conventional versus hypofractionated three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 de marzo de 2011;79(4):1013-21.
357. Arcangeli G, Saracino B, Arcangeli S, Gomellini S, Petrongari MG, Sanguineti G, et al. Moderate Hypofractionation in High-Risk, Organ-Confined Prostate Cancer: Final Results of a Phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 de junio de 2017;35(17):1891-7.
358. Incrocci L, Wortel RC, Alemayehu WG, Aluwini S, Schimmel E, Krol S, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. agosto de 2016;17(8):1061-9.
359. Aluwini S, Pos F, Schimmel E, Krol S, van der Toorn PP, de Jager H, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): late toxicity results from a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. abril de 2016;17(4):464-74.

360. Potters L, Kavanagh B, Galvin JM, Hevezi JM, Janjan NA, Larson DA, et al. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) practice guideline for the performance of stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de febrero de 2010;76(2):326-32.
361. Lin YW, Lin KH, Ho HW, Lin HM, Lin LC, Lee SP, et al. Treatment plan comparison between stereotactic body radiation therapy techniques for prostate cancer: non-isocentric CyberKnife versus isocentric RapidArc. *Phys Medica PM Int J Devoted Appl Phys Med Biol Off J Ital Assoc Biomed Phys AIFB.* septiembre de 2014;30(6):654-61.
362. Wierzbicki M, Schaly B, Peters T, Barnett R. Automatic image guidance for prostate IMRT using low dose CBCT. *Med Phys.* julio de 2010;37(7):3677-86.
363. Kron T, Thomas J, Fox C, Thompson A, Owen R, Herschtal A, et al. Intra-fraction prostate displacement in radiotherapy estimated from pre- and post-treatment imaging of patients with implanted fiducial markers. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* mayo de 2010;95(2):191-7.
364. Lukka H, Stephanie P, Bruner D, Bahary JP, Lawton CAF, Efstathiou JA, et al. Patient-reported outcomes in NRG oncology/RTOG 0938, a randomized phase 2 study evaluating 2 ultrahypofractionated regimens (UHRs) for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;94(1):2.
365. Xie Y, Djajaputra D, King CR, Hossain S, Ma L, Xing L. Intrafractional motion of the prostate during hypofractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de septiembre de 2008;72(1):236-46.
366. Haque W, Butler EB, Teh BS. Stereotactic body radiation therapy for prostate cancer-a review. *Chin Clin Oncol.* septiembre de 2017;6(Suppl 2):S10.
367. Jackson WC, Silva J, Hartman HE, Dess RT, Kishan AU, Beeler WH, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Over 6,000 Patients Treated On Prospective Studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 de julio de 2019;104(4):778-89.
368. Macias VA, Blanco ML, Perez-Romasanta LA. Initial experience with stereotactic body radiation therapy for localized prostate cancer using helical tomotherapy. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex.* abril de 2014;16(4):380-5.
369. Macias VA, Barrera-Mellado I. Ultra-hypofractionated radiation therapy for unfavourable intermediate-risk and high-risk prostate cancer is safe and effective: 5-year outcomes of a phase II trial. *BJU Int.* febrero de 2020;125(2):215-25.
370. Katz AJ, Kang J. Stereotactic body radiotherapy as treatment for organ confined low- and intermediate-risk prostate carcinoma, a 7-year study. *Front Oncol.* 2014;4:240.
371. 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 J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* noviembre de 2013;109(2):217-21.
372. Zilli T, Scorsetti M, Zwahlen D, Franzese C, Forster R, Giaj-Levra N, et al. ONE SHOT - single shot radiotherapy for localized prostate cancer: study protocol of a single arm, multicenter phase I/II trial. *Radiat Oncol Lond Engl.* 4 de septiembre de 2018;13(1):166.

373. Zilli T, Franzese C, Bottero M, Giaj-Levra N, Forster R, Zwahlen D, et al. Single fraction urethra-sparing prostate cancer SBRT: Phase I results of the ONE SHOT trial. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. octubre de 2019;139:83-6.
374. Greco C, Pares O, Pimentel N, Louro V, Santiago I, Vieira S, et al. Safety and Efficacy of Virtual Prostatectomy With Single-Dose Radiotherapy in Patients With Intermediate-Risk Prostate Cancer: Results From the PROSINT Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 1 de mayo de 2021;7(5):700-8.
375. Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L, Thellenberg-Karlsson C, Hoyer M, Lagerlund M, et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 3 de agosto de 2019;394(10196):385-95.
376. Brand DH, Tree AC, Ostler P, van der Voet H, Loblaw A, Chu W, et al. Intensity-modulated fractionated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): acute toxicity findings from an international, randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. noviembre de 2019;20(11):1531-43.
377. Kishan AU, Wang PC, Upadhyaya SK, Hauswald H, Demanes DJ, Nickols NG, et al. SBRT and HDR brachytherapy produce lower PSA nadirs and different PSA decay patterns than conventionally fractionated IMRT in patients with low- or intermediate-risk prostate cancer. *Pract Radiat Oncol*. agosto de 2016;6(4):268-75.
378. Hegde JV, Collins SP, Fuller DB, King CR, Demanes DJ, Wang PC, et al. A Pooled Analysis of Biochemical Failure in Intermediate-risk Prostate Cancer Following Definitive Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) or High-Dose-Rate Brachytherapy (HDR-B) Monotherapy. *Am J Clin Oncol*. mayo de 2018;41(5):502-7.
379. Mitin T, Henry A, Choudhury A, Chen RC, Pinkawa M, Spratt DE. SBRT for Localized Prostate Cancer: Is it Ready for Take-Off? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de noviembre de 2019;105(3):618-20.
380. Shipley WU, Tepper JE, Prout GRJ, Verhey LJ, Mendiondo OA, Goitein M, et al. Proton radiation as boost therapy for localized prostatic carcinoma. *JAMA*. 4 de mayo de 1979;241(18):1912-5.
381. Newhauser WD, Zhang R. The physics of proton therapy. *Phys Med Biol*. 21 de abril de 2015;60(8):R155-209.
382. Trofimov A, Nguyen PL, Coen JJ, Doppke KP, Schneider RJ, Adams JA, et al. Radiotherapy treatment of early-stage prostate cancer with IMRT and protons: a treatment planning comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de octubre de 2007;69(2):444-53.
383. Mock U, Bogner J, Georg D, Auberger T, Potter R. Comparative treatment planning on localized prostate carcinoma conformal photon- versus proton-based radiotherapy. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al*. julio de 2005;181(7):448-55.
384. Schwarz M, Pierelli A, Fiorino C, Fellin F, Cattaneo GM, Cozzarini C, et al. Helical tomotherapy and intensity modulated proton therapy in the treatment of early stage prostate cancer: a treatment planning comparison. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. enero de 2011;98(1):74-80.
385. Chera BS, Vargas C, Morris CG, Louis D, Flampouri S, Yeung D, et al. Dosimetric study of pelvic proton radiotherapy for high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 de noviembre de 2009;75(4):994-1002.

386. Brada M, Pijls-Johannesma M, De Ruyscher D. Current clinical evidence for proton therapy. *Cancer J Sudbury Mass.* agosto de 2009;15(4):319-24.
387. Shipley WU, Verhey LJ, Munzenrider JE, Suit HD, Urie MM, McManus PL, et al. Advanced prostate cancer: the results of a randomized comparative trial of high dose irradiation boosting with conformal protons compared with conventional dose irradiation using photons alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 30 de abril de 1995;32(1):3-12.
388. Olsen DR, Bruland OS, Frykholm G, Norderhaug IN. Proton therapy - a systematic review of clinical effectiveness. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* mayo de 2007;83(2):123-32.
389. Slater JD, Rossi CJ, Yonemoto LT, Bush DA, Jabola BR, Levy RP, et al. Proton therapy for prostate cancer: the initial Loma Linda University experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;59(2):348-52.
390. Sheets NC, Goldin GH, Meyer AM, Wu Y, Chang Y, Sturmer T, et al. Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. *JAMA.* 18 de abril de 2012;307(15):1611-20.
391. Kim S, Shen S, Moore DF, Shih W, Lin Y, Li H, et al. Late gastrointestinal toxicities following radiation therapy for prostate cancer. *Eur Urol.* noviembre de 2011;60(5):908-16.
392. Yu JB, Soulos PR, Herrin J, Cramer LD, Potosky AL, Roberts KB, et al. Proton versus intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: patterns of care and early toxicity. *J Natl Cancer Inst.* 2 de enero de 2013;105(1):25-32.
393. Coen JJ, Zietman AL, Rossi CJ, Grocela JA, Efstathiou JA, Yan Y, et al. Comparison of high-dose proton radiotherapy and brachytherapy in localized prostate cancer: a case-matched analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de enero de 2012;82(1):e25-31.
394. Mouw KW, Trofimov A, Zietman AL, Efstathiou JA. Clinical controversies: proton therapy for prostate cancer. *Semin Radiat Oncol.* abril de 2013;23(2):109-14.
395. Efstathiou JA, Gray PJ, Zietman AL. Proton beam therapy and localised prostate cancer: current status and controversies. *Br J Cancer.* 2 de abril de 2013;108(6):1225-30.
396. Verma V, Mishra MV, Mehta MP. A systematic review of the cost and cost-effectiveness studies of proton radiotherapy. *Cancer.* 15 de mayo de 2016;122(10):1483-501.
397. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. 1941. *J Urol.* febrero de 2002;167(2 Pt 2):948-51; discussion 952.
398. Huggins C. EFFECT OF ORCHIECTOMY AND IRRADIATION ON CANCER OF THE PROSTATE. *Ann Surg.* junio de 1942;115(6):1192-200.
399. Heinlein CA, Chang C. Androgen receptor in prostate cancer. *Endocr Rev.* abril de 2004;25(2):276-308.
400. Desmond AD, Arnold AJ, Hastie KJ. Subcapsular orchiectomy under local anaesthesia. Technique, results and implications. *Br J Urol.* febrero de 1988;61(2):143-5.

401. Zhang XZ, Donovan MP, Williams BT, Mohler JL. Comparison of subcapsular and total orchiectomy for treatment of metastatic prostate cancer. *Urology*. marzo de 1996;47(3):402-4.
402. Maatman TJ, Gupta MK, Montie JE. Effectiveness of castration versus intravenous estrogen therapy in producing rapid endocrine control of metastatic cancer of the prostate. *J Urol*. abril de 1985;133(4):620-1.
403. Treatment and survival of patients with cancer of the prostate. The Veterans Administration Co-operative Urological Research Group. *Surg Gynecol Obstet*. mayo de 1967;124(5):1011-7.
404. Ryan CJ, Crawford ED, Shore ND, Underwood W 3rd, Taplin ME, Londhe A, et al. The IMAAGEN Study: Effect of Abiraterone Acetate and Prednisone on Prostate Specific Antigen and Radiographic Disease Progression in Patients with Nonmetastatic Castration Resistant Prostate Cancer. *J Urol*. agosto de 2018;200(2):344-52.
405. Kolvenbag GJ, Furr BJ. Relative potency of bicalutamide (Casodex) and flutamide (Eulexin). *Urology*. julio de 1999;54(1):194-7.
406. Wirth M, Tyrrell C, Delaere K, Sanchez-Chapado M, Ramon J, Wallace DMA, et al. Bicalutamide ('Casodex') 150 mg in addition to standard care in patients with nonmetastatic prostate cancer: updated results from a randomised double-blind phase III study (median follow-up 5.1 y) in the early prostate cancer programme. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2005;8(2):194-200.
407. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 4 de abril de 2000;132(7):566-77.
408. Waxman J. Hormonal aspects of prostatic cancer: a review. *J R Soc Med*. febrero de 1985;78(2):129-35.
409. Labrie F, Dupont A, Belanger A, Lachance R. Flutamide eliminates the risk of disease flare in prostatic cancer patients treated with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist. *J Urol*. octubre de 1987;138(4):804-6.
410. Weckermann D, Harzmann R. Hormone therapy in prostate cancer: LHRH antagonists versus LHRH analogues. *Eur Urol*. septiembre de 2004;46(3):279-83; discussion 283-284.
411. Conde FA, Sarna L, Oka RK, Vredevoe DL, Rettig MB, Aronson WJ. Age, body mass index, and serum prostate-specific antigen correlate with bone loss in men with prostate cancer not receiving androgen deprivation therapy. *Urology*. agosto de 2004;64(2):335-40.
412. Wei JT, Gross M, Jaffe CA, Gravlin K, Lahaie M, Faerber GJ, et al. Androgen deprivation therapy for prostate cancer results in significant loss of bone density. *Urology*. octubre de 1999;54(4):607-11.
413. Kirk PS, Borza T, Shahinian VB, Caram MEV, Makarov DV, Shelton JB, et al. The implications of baseline bone-health assessment at initiation of androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *BJU Int*. abril de 2018;121(4):558-64.
414. Nishiyama T, Kanazawa S, Watanabe R, Terunuma M, Takahashi K. Influence of hot flashes on quality of life in patients with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc*. septiembre de 2004;11(9):735-41.

415. Clark JA, Wray NP, Ashton CM. Living with treatment decisions: regrets and quality of life among men treated for metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 de enero de 2001;19(1):72-80.
416. Tomic R. Some effects of orchiectomy, oestrogen treatment and radiation therapy in patients with prostatic carcinoma. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 1983;77:1-37.
417. Potosky AL, Knopf K, Clegg LX, Albertsen PC, Stanford JL, Hamilton AS, et al. Quality-of-life outcomes after primary androgen deprivation therapy: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 de septiembre de 2001;19(17):3750-7.
418. Nelson CJ, Lee JS, Gamboa MC, Roth AJ. Cognitive effects of hormone therapy in men with prostate cancer: a review. *Cancer*. 1 de septiembre de 2008;113(5):1097-106.
419. van Londen GJ, Levy ME, Perera S, Nelson JB, Greenspan SL. Body composition changes during androgen deprivation therapy for prostate cancer: a 2-year prospective study. *Crit Rev Oncol Hematol*. noviembre de 2008;68(2):172-7.
420. Smith MR. Changes in fat and lean body mass during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *Urology*. abril de 2004;63(4):742-5.
421. Fagerlund A, Cormio L, Palangi L, Lewin R, Santanelli di Pompeo F, Elander A, et al. Gynecomastia in Patients with Prostate Cancer: A Systematic Review. *PloS One*. 2015;10(8):e0136094.
422. Corvalan JG, Gill WMJ, Egleston TA, Rodriguez-Antunez A. Irradiation of the male breast to prevent hormone produced gynecomastia. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. agosto de 1969;106(4):839-40.
423. Braga-Basaria M, Dobs AS, Muller DC, Carducci MA, John M, Egan J, et al. Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen-deprivation therapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 de agosto de 2006;24(24):3979-83.
424. Smith MR, Lee H, Nathan DM. Insulin sensitivity during combined androgen blockade for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. abril de 2006;91(4):1305-8.
425. Saigal CS, Gore JL, Krupski TL, Hanley J, Schonlau M, Litwin MS. Androgen deprivation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer. *Cancer*. 1 de octubre de 2007;110(7):1493-500.
426. Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU, Hanks GE, Pilepich MV, Sandler HM, et al. Cardiovascular mortality and duration of androgen deprivation for locally advanced prostate cancer: analysis of RTOG 92-02. *Eur Urol*. octubre de 2008;54(4):816-23.
427. Strum SB, McDermed JE, Scholz MC, Johnson H, Tisman G. Anaemia associated with androgen deprivation in patients with prostate cancer receiving combined hormone blockade. *Br J Urol*. junio de 1997;79(6):933-41.
428. Hicks BM, Klil-Drori AJ, Yin H, Campeau L, Azoulay L. Androgen Deprivation Therapy and the Risk of Anemia in Men with Prostate Cancer. *Epidemiol Camb Mass*. septiembre de 2017;28(5):712-8.
429. Scher HI, Buchanan G, Gerald W, Butler LM, Tilley WD. Targeting the androgen receptor: improving outcomes for castration-resistant prostate cancer. *Endocr Relat Cancer*. septiembre de 2004;11(3):459-76.

430. Fowler JEJ, Whitmore WFJ. Considerations for the use of testosterone with systemic chemotherapy in prostatic cancer. *Cancer*. 1 de abril de 1982;49(7):1373-7.
431. Matzkin H, Eber P, Todd B, van der Zwaag R, Soloway MS. Prognostic significance of changes in prostate-specific markers after endocrine treatment of stage D2 prostatic cancer. *Cancer*. 1 de noviembre de 1992;70(9):2302-9.
432. Cooper EH, Armitage TG, Robinson MR, Newling DW, Richards BR, Smith PH, et al. Prostatic specific antigen and the prediction of prognosis in metastatic prostatic cancer. *Cancer*. 1 de septiembre de 1990;66(5 Suppl):1025-8.
433. Hussain M, Tangen CM, Higano C, Schelhammer PF, Faulkner J, Crawford ED, et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 de agosto de 2006;24(24):3984-90.
434. Merseburger AS, Hammerer P, Rozet F, Roumeguere T, Caffo O, da Silva FC, et al. Androgen deprivation therapy in castrate-resistant prostate cancer: how important is GnRH agonist backbone therapy? *World J Urol*. agosto de 2015;33(8):1079-85.
435. Roach M 3rd, Thomas K. Overview of randomized controlled treatment trials for clinically localized prostate cancer: implications for active surveillance and the United States preventative task force report on screening? *J Natl Cancer Inst Monogr*. diciembre de 2012;2012(45):221-9.
436. 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*. 14 de julio de 2011;365(2):107-18.
437. D'Amico AV. Radiation and hormonal therapy for locally advanced and clinically localized prostate cancer. *Urology*. septiembre de 2002;60(3 Suppl 1):32-7; discussion 37-38.
438. Dalela D, Karabon P, Abdollah F. Androgen Deprivation Therapy and Dose-Escalated Radiotherapy for Intermediate- and High-Risk Prostate Cancer: Sign of Changing Times? *JAMA Oncol*. 1 de febrero de 2017;3(2):280-1.
439. Zapatero A, Guerrero A, Maldonado X, Alvarez A, Gonzalez San Segundo C, Cabeza Rodriguez MA, et al. High-dose radiotherapy with short-term or long-term androgen deprivation in localised prostate cancer (DART01/05 GICOR): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. marzo de 2015;16(3):320-7.
440. 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. *Lancet Oncol*. abril de 2014;15(4):464-73.
441. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 de mayo de 2006;24(13):1990-6.
442. Walsh PC. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. *J Urol*. octubre de 1997;158(4):1623-4.

443. Roach M 3rd, DeSilvio M, Lawton C, Uhl V, Machtay M, Seider MJ, et al. Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 de mayo de 2003;21(10):1904-11.
444. Crook J, Ludgate C, Malone S, Perry G, Eapen L, Bowen J, et al. Final report of multicenter Canadian Phase III randomized trial of 3 versus 8 months of neoadjuvant androgen deprivation therapy before conventional-dose radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de febrero de 2009;73(2):327-33.
445. Denham JW, Joseph D, Lamb DS, Spry NA, Duchesne G, Matthews J, et al. Short-term androgen suppression and radiotherapy versus intermediate-term androgen suppression and radiotherapy, with or without zoledronic acid, in men with locally advanced prostate cancer (TROG 03.04 RADAR): 10-year results from a randomised, phase 3, factorial trial. *Lancet Oncol*. febrero de 2019;20(2):267-81.
446. Pisansky TM, Hunt D, Gomella LG, Amin MB, Balogh AG, Chinn DM, et al. Duration of androgen suppression before radiotherapy for localized prostate cancer: radiation therapy oncology group randomized clinical trial 9910. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 de febrero de 2015;33(4):332-9.
447. M 3RD R, Lu J, Pilepich MV, Asbell SO, Mohiuddin M, Terry R, et al. Predicting long-term survival, and the need for hormonal therapy: a meta-analysis of RTOG prostate cancer trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de junio de 2000;47(3):617-27.
448. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, Van den Bergh ACM, Oddens J, Poortmans PMP, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med*. 11 de junio de 2009;360(24):2516-27.
449. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 de septiembre de 2006;24(27):4448-56.
450. Roach M 3rd. Regarding the influence of adjuvant suppression therapy for prostate cancer on the frequency and timing of fatal myocardial infarction: how real is the risk? *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 de noviembre de 2007;25(33):5325-6; author reply 5326.
451. Gandaglia G, Sun M, Popa I, Schiffmann J, Abdollah F, Trinh QD, et al. The impact of androgen-deprivation therapy (ADT) on the risk of cardiovascular (CV) events in patients with non-metastatic prostate cancer: a population-based study. *BJU Int*. diciembre de 2014;114(6b):E82-9.
452. Nead KT, Gaskin G, Chester C, Swisher-McClure S, Dudley JT, Leeper NJ, et al. Androgen Deprivation Therapy and Future Alzheimer's Disease Risk. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 de febrero de 2016;34(6):566-71.
453. Baik SH, Kury FSP, McDonald CJ. Risk of Alzheimer's Disease Among Senior Medicare Beneficiaries Treated With Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 de octubre de 2017;35(30):3401-9.
454. Deka R, Simpson DR, Bryant AK, Nalawade V, McKay R, Murphy JD, et al. Association of Androgen Deprivation Therapy With Dementia in Men With Prostate Cancer Who Receive Definitive Radiation Therapy. *JAMA Oncol*. 1 de noviembre de 2018;4(11):1616-7.

455. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med.* 13 de enero de 2005;352(2):154-64.
456. Martinez AA, Krauss DJ, Hsu IC, Morton G, Bruner DW, Movsas B, et al. Radiation therapy oncology group RTOG 0815 a phase III prospective randomized trial of dose-escalated radiotherapy with or without short-term androgen deprivation therapy for patients with intermediate-risk prostate cancer. Update. 2011;
457. Kumar S, Shelley M, Harrison C, Coles B, Wilt TJ, Mason MD. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 18 de octubre de 2006;(4):CD006019.
458. Soloway MS, Pareek K, Sharifi R, Wajzman Z, McLeod D, Wood DPJ, et al. Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in cT2bNxMo prostate cancer: 5-year results. *J Urol.* enero de 2002;167(1):112-6.
459. Aus G, Abrahamsson PA, Ahlgren G, Hugosson J, Lundberg S, Schain M, et al. Three-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: a 7-year follow-up of a randomized controlled trial. *BJU Int.* octubre de 2002;90(6):561-6.
460. Klotz LH, Goldenberg SL, Jewett MA, Fradet Y, Nam R, Barkin J, et al. Long-term followup of a randomized trial of 0 versus 3 months of neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy. *J Urol.* septiembre de 2003;170(3):791-4.
461. Akitake N, Shiota M, Obata H, Takeuchi A, Kashiwagi E, Imada K, et al. Neoadjuvant androgen-deprivation therapy with radical prostatectomy for prostate cancer in association with age and serum testosterone. *Prostate Int.* septiembre de 2018;6(3):104-9.
462. Efstathiou E, Davis JW, Pisters L, Li W, Wen S, McMullin RP, et al. Clinical and Biological Characterisation of Localised High-risk Prostate Cancer: Results of a Randomised Preoperative Study of a Luteinising Hormone-releasing Hormone Agonist with or Without Abiraterone Acetate plus Prednisone. *Eur Urol.* octubre de 2019;76(4):418-24.
463. Hannoun-Levi JM. Brachytherapy for prostate cancer: Present and future. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol.* octubre de 2017;21(6-7):469-72.
464. Marcrom SR, Kahn JM, Colbert LE, Freese CM, Doke KN, Yang JC, et al. Brachytherapy Training Survey of Radiation Oncology Residents. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de marzo de 2019;103(3):557-60.
465. Pinkawa M. Current role of spacers for prostate cancer radiotherapy. *World J Clin Oncol.* 10 de diciembre de 2015;6(6):189-93.
466. Prada PJ, Gonzalez H, Menendez C, Llana A, Fernandez J, Santamarta E, et al. Transperineal injection of hyaluronic acid in the anterior perirectal fat to decrease rectal toxicity from radiation delivered with low-dose-rate brachytherapy for prostate cancer patients. *Brachytherapy.* junio de 2009;8(2):210-7.
467. Prada PJ, Fernandez J, Martinez AA, de la Rúa A, Gonzalez JM, Fernandez JM, et al. Transperineal injection of hyaluronic acid in anterior perirectal fat to decrease rectal toxicity from radiation delivered with intensity modulated brachytherapy or EBRT for prostate cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de septiembre de 2007;69(1):95-102.
468. Chapet O, Udrescu C, Tanguy R, Ruffion A, Fenoglietto P, Sotton MP, et al. Dosimetric implications of an injection of hyaluronic acid for preserving the rectal wall in prostate

- stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de febrero de 2014;88(2):425-32.
469. Vanneste BGL, Pijls-Johannesma M, Van De Voorde L, van Lin EN, van de Beek K, van Loon J, et al. Spacers in radiotherapy treatment of prostate cancer: is reduction of toxicity cost-effective? *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* febrero de 2015;114(2):276-81.
470. Aronowitz JN. Benjamin Barringer: originator of the transperineal prostate implant. *Urology.* octubre de 2002;60(4):731-4.
471. Pasteau O. The radium treatment of cancer of the prostate. *Arch Roentgen Ray.* 1914;18(11):396-410.
472. Aronowitz JN. Dawn of prostate brachytherapy: 1915–1930. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;54(3):712-8.
473. FLOCKS RH, KERR HD, ELKINS HB, CULP DA. The treatment of carcinoma of the prostate by interstitial radiation with radioactive gold (Au198); a follow-up report. *J Urol.* mayo de 1954;71(5):628-33.
474. Aronowitz JN. Whitmore, Henschke, and Hilaris: the reorientation of prostate brachytherapy (1970–1987). *Brachytherapy.* 2012;11(2):157-62.
475. Aronowitz JN. The «Golden Age» of prostate brachytherapy: a cautionary tale. *Brachytherapy.* marzo de 2008;7(1):55-9.
476. Holm HH, Stroyer I, Hansen H, Stadil F. Ultrasonically guided percutaneous interstitial implantation of iodine 125 seeds in cancer therapy. *Br J Radiol.* agosto de 1981;54(644):665-70.
477. Holm HH. The history of interstitial brachytherapy of prostatic cancer. *Semin Surg Oncol.* diciembre de 1997;13(6):431-7.
478. Blasko JC, Wallner K, Grimm PD, Ragde H. Prostate Specific Antigen Based Disease Control Following Ultrasound Guided sup 125 Iodine Implantation for Stage T1/T2 Prostatic Carcinoma. *J Urol.* 1995;154(3):1096-9.
479. Blasko JC, Ragde H, Luse RW, Sylvester JE, Cavanagh W, Grimm PD. Should brachytherapy be considered a therapeutic option in localized prostate cancer? *Urol Clin North Am.* noviembre de 1996;23(4):633-50.
480. Grimm PD, Blasko JC, Ragde H, Sylvester J, Clarke D. Does brachytherapy have a role in the treatment of prostate cancer? *Hematol Oncol Clin North Am.* junio de 1996;10(3):653-73.
481. Stock RG, Stone NN, Wesson MF, DeWyngaert JK. A modified technique allowing interactive ultrasound-guided three-dimensional transperineal prostate implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 30 de abril de 1995;32(1):219-25.
482. Vahrson H, Glaser FH. History of HDR afterloading in brachytherapy. *Sonderb Strahlenther Onkol.* 1988;82:2-6.
483. Mendez LC, Morton GC. High dose-rate brachytherapy in the treatment of prostate cancer. *Transl Androl Urol.* junio de 2018;7(3):357-70.

484. Zaorsky NG, Davis BJ, Nguyen PL, Showalter TN, Hoskin PJ, Yoshioka Y, et al. The evolution of brachytherapy for prostate cancer. *Nat Rev Urol*. 30 de junio de 2017;14(7):415-39.
485. Chao MWT, Grimm P, Yaxley J, Jagavkar R, Ng M, Lawrentschuk N. Brachytherapy: state-of-the-art radiotherapy in prostate cancer. *BJU Int*. octubre de 2015;116 Suppl 3:80-8.
486. Chargari C, Van Limbergen E, Mahantshetty U, Deutsch E, Haie-Meder C. Radiobiology of brachytherapy: The historical view based on linear quadratic model and perspectives for optimization. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol*. junio de 2018;22(4):312-8.
487. Hennequin C, Mazon JJ. [Radiobiology in brachytherapy]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol*. abril de 2013;17(2):81-4.
488. Shrieve DC, Klish M, Wendland MM, Watson GA. Basic principles of radiobiology, radiotherapy, and radiosurgery. *Neurosurg Clin N Am*. octubre de 2004;15(4):467-79, x.
489. PUCK TT, MARCUS PI. Action of x-rays on mammalian cells. *J Exp Med*. 1 de mayo de 1956;103(5):653-66.
490. Brenner DJ, Hall EJ. Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 de marzo de 1999;43(5):1095-101.
491. King CR, Fowler JF. A simple analytic derivation suggests that prostate cancer alpha/beta ratio is low. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de septiembre de 2001;51(1):213-4.
492. 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*. 2012;82(1):e17-24.
493. Brenner DJ, Martinez AA, Edmundson GK, Mitchell C, Thames HD, Armour EP. Direct evidence that prostate tumors show high sensitivity to fractionation (low alpha/beta ratio), similar to late-responding normal tissue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de enero de 2002;52(1):6-13.
494. Bentzen SM, Ritter MA. The α/β ratio for prostate cancer: what is it, really? *Radiother Oncol*. 2005;76(1):1-3.
495. Pollack A, Walker G, Horwitz EM, Price R, Feigenberg S, Konski AA, et al. Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 de noviembre de 2013;31(31):3860-8.
496. Proust-Lima C, Taylor JMG, Secher S, Sandler H, Kestin L, Pickles T, et al. Confirmation of a low alpha/beta ratio for prostate cancer treated by external beam radiation therapy alone using a post-treatment repeated-measures model for PSA dynamics. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de enero de 2011;79(1):195-201.
497. Williams SG, Taylor JMG, Liu N, Tra Y, Duchesne GM, Kestin LL, et al. Use of individual fraction size data from 3756 patients to directly determine the alpha/beta ratio of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de mayo de 2007;68(1):24-33.
498. Williams SG, Pickles T, Kestin L, Buyyounouski M, Martinez A, Demanes J, et al. Androgen deprivation therapy plus hypofractionated prostate radiotherapy—Are we castrating the radiobiological advantage? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72(1):S73-4.
499. Sendra Portero F. Radiobiología en braquiterapia de baja tasa de dosis. *Radiobiol Rev Electrónica* ISSN 1579-3087 Vol 2 N° 1 2002 Pags 26-33. Enero de 2002;

500. Sminia P, Schneider CJ, Fowler JF. The optimal fraction size in high-dose-rate brachytherapy: dependency on tissue repair kinetics and low-dose rate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de marzo de 2002;52(3):844-9.
501. Supiot S, Rousseau C, Dore M, Cheze-Le-Rest C, Kandel-Aznar C, Potiron V, et al. Reoxygenation during radiotherapy in intermediate-risk prostate cancer. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* abril de 2019;133:16-9.
502. Tien CJ, Carlson DJ, Nath R, Chen ZJ. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer: The impact of cellular repair and source decay. *Brachytherapy.* octubre de 2019;18(5):701-10.
503. Wallner K, Ellis W, Russell K, Cavanagh W, Blasko J. Use of TRUS to predict pubic arch interference of prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de febrero de 1999;43(3):583-5.
504. Grimm PD, Blasko JC, Sylvester JE, Heaney C, Gasparich J, Quackenbush J, et al. Technical improvement in permanent seed implantation: a two-stage brachytherapy system. Description and comparison with current technique. *Brachytherapy.* 2004;3(1):34-40.
505. Henry A, Pieters BR, André Siebert F, Hoskin P. GEC-ESTRO ACROP prostate brachytherapy guidelines. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* febrero de 2022;167:244-51.
506. Nath R, Anderson LL, Luxton G, Weaver KA, Williamson JF, Meigooni AS. Dosimetry of interstitial brachytherapy sources: recommendations of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 43. American Association of Physicists in Medicine. *Med Phys.* febrero de 1995;22(2):209-34.
507. Beyer D, Nath R, Butler W, Merrick G, Blasko J, Nag S, et al. American brachytherapy society recommendations for clinical implementation of. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de mayo de 2000;47(2):273-5.
508. Stock RG, Stone NN. Importance of post-implant dosimetry in permanent prostate brachytherapy. *Eur Urol.* abril de 2002;41(4):434-9.
509. Nag S, Beyer D, Friedland J, Grimm P, Nath R. American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de julio de 1999;44(4):789-99.
510. Yu Y, Anderson LL, Li Z, Mellenberg DE, Nath R, Schell MC, et al. Permanent prostate seed implant brachytherapy: report of the American Association of Physicists in Medicine Task Group No. 64. *Med Phys.* octubre de 1999;26(10):2054-76.
511. Kollmeier MA, Stock RG, Stone N. Biochemical outcomes after prostate brachytherapy with 5-year minimal follow-up: importance of patient selection and implant quality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de noviembre de 2003;57(3):645-53.
512. Nag S, Ciezki JP, Cormack R, Doggett S, DeWyngaert K, Edmundson GK, et al. Intraoperative planning and evaluation of permanent prostate brachytherapy: report of the American Brachytherapy Society. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51(5):1422-30.
513. Phan TP, Syed AN, Puthawala A, Sharma A, Khan F. High dose rate brachytherapy as a boost for the treatment of localized prostate cancer. *J Urol.* 2007;177(1):123-7.

514. Gómez PJP, de la Rúa Calderón Á, Fonseca IR, Suárez ME, García JMA, Rijo GJ, et al. High dose brachytherapy (real time) in patients with intermediate-or high-risk prostate cancer: technical description and preliminary experience. *Clin Transl Oncol*. 2005;7(9):389-97.
515. Stromberg J, Martinez A, Gonzalez J, Edmundson G, Ohanian N, Vicini F, et al. Ultrasound-guided high dose rate conformal brachytherapy boost in prostate cancer: Treatment description and preliminary results of a phase III clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;33(1):161-71.
516. Kovács G, Pötter R, Loch T, Hammer J, Kolkman-Deurloo IK, de la Rosette JJ, et al. GEC/ESTRO-EAU recommendations on temporary brachytherapy using stepping sources for localised prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2005;74(2):137-48.
517. Blasko JC, Grimm PD, Sylvester JE, Badiozamani KR, Hoak D, Cavanagh W. Palladium-103 brachytherapy for prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de marzo de 2000;46(4):839-50.
518. Dicker AP, Lin CC, Leeper DB, Waterman FM. Isotope selection for permanent prostate implants? An evaluation of 103Pd versus 125I based on radiobiological effectiveness and dosimetry. *Semin Urol Oncol*. mayo de 2000;18(2):152-9.
519. Merrick GS, Butler WM, Dorsey AT, Lief JH. Potential role of various dosimetric quality indicators in prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de junio de 1999;44(3):717-24.
520. Cha CM, Potters L, Ashley R, Freeman K, Wang XH, Waldbaum R, et al. Isotope selection for patients undergoing prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de septiembre de 1999;45(2):391-5.
521. Herstein A, Wallner K, Merrick G, Mitsuyama H, Armstrong J, True L, et al. I-125 versus Pd-103 for low-risk prostate cancer: long-term morbidity outcomes from a prospective randomized multicenter controlled trial. *Cancer J Sudbury Mass*. octubre de 2005;11(5):385-9.
522. Buyyounouski MK, Davis BJ, Prestidge BR, Shanahan TG, Stock RG, Grimm PD, et al. A survey of current clinical practice in permanent and temporary prostate brachytherapy: 2010 update. *Brachytherapy*. agosto de 2012;11(4):299-305.
523. Bice WS, Prestidge BR, Kurtzman SM, Beriwal S, Moran BJ, Patel RR, et al. Recommendations for permanent prostate brachytherapy with (131)Cs: a consensus report from the Cesium Advisory Group. *Brachytherapy*. diciembre de 2008;7(4):290-6.
524. 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 I(125) prostate brachytherapy in clinically localized prostate cancer: Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de octubre de 2011;81(2):376-81.
525. 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de agosto de 2011;80(5):1323-9.
526. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Anderson RL, Kurko BS, et al. Erectile function after prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de junio de 2005;62(2):437-47.

527. Routman DM, Funk RK, Stish BJ, Mynderse LA, Wilson TM, McLaren R, et al. Permanent prostate brachytherapy monotherapy with I-125 for low- and intermediate-risk prostate cancer: Outcomes in 974 patients. *Brachytherapy*. febrero de 2019;18(1):1-7.
528. Kittel JA, Reddy CA, Smith KL, Stephans KL, Tendulkar RD, Ulchaker J, et al. Long-Term Efficacy and Toxicity of Low-Dose-Rate (1)(2)(5)I Prostate Brachytherapy as Monotherapy in Low-, Intermediate-, and High-Risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 de julio de 2015;92(4):884-93.
529. Fellin G, Mirri MA, Santoro L, Jerezek-Fossa BA, Divan C, Mussari S, et al. Low dose rate brachytherapy (LDR-BT) as monotherapy for early stage prostate cancer in Italy: practice and outcome analysis in a series of 2237 patients from 11 institutions. *Br J Radiol*. septiembre de 2016;89(1065):20150981.
530. Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB, Potters L, Beyer DC, Blasko JC, et al. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de febrero de 2007;67(2):327-33.
531. Prada PJ, Cardenal J, Garcia Blanco A, Anchuelo J, Ferri M, Diaz de Cerio I, et al. Long-term outcomes in patients younger than 60 years of age treated with brachytherapy for prostate cancer. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al*. abril de 2018;194(4):311-7.
532. Eccles BK, Cross W, Rosario DJ, Doble A, Parker C, Logue J, et al. SABRE 1 (Surgery Against Brachytherapy - a Randomised Evaluation): feasibility randomised controlled trial (RCT) of brachytherapy vs radical prostatectomy in low-intermediate risk clinically localised prostate cancer. *BJU Int*. agosto de 2013;112(3):330-7.
533. Crook JM, Gomez-Iturriaga A, Wallace K, Ma C, Fung S, Alibhai S, et al. Comparison of health-related quality of life 5 years after SPIRIT: Surgical Prostatectomy Versus Interstitial Radiation Intervention Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 de febrero de 2011;29(4):362-8.
534. Giberti C, Chiono L, Gallo F, Schenone M, Gastaldi E. Radical retropubic prostatectomy versus brachytherapy for low-risk prostatic cancer: a prospective study. *World J Urol*. octubre de 2009;27(5):607-12.
535. Giberti C, Gallo F, Schenone M, Gastaldi E, Cortese P, Ninotta G, et al. Robotic prostatectomy versus brachytherapy for the treatment of low risk prostate cancer. *Can J Urol*. abril de 2017;24(2):8728-33.
536. Stish BJ, Davis BJ, Mynderse LA, McLaren RH, Deufel CL, Choo R. Low dose rate prostate brachytherapy. *Transl Androl Urol*. junio de 2018;7(3):341-56.
537. Shah C, Lanni TBJ, Ghilezan MI, Gustafson GS, Marvin KS, Ye H, et al. Brachytherapy provides comparable outcomes and improved cost-effectiveness in the treatment of low/intermediate prostate cancer. *Brachytherapy*. diciembre de 2012;11(6):441-5.
538. Martin JM, Handorf EA, Kutikov A, Uzzo RG, Bekelman JE, Horwitz EM, et al. The rise and fall of prostate brachytherapy: use of brachytherapy for the treatment of localized prostate cancer in the National Cancer Data Base. *Cancer*. 15 de julio de 2014;120(14):2114-21.
539. Antolak SJ, Hough DM, Pawlina W. The chronic pelvic pain syndrome after brachytherapy for carcinoma of the prostate. *J Urol*. junio de 2002;167(6):2525.

540. Vuolukka K, Auvinen P, Palmgren JE, Voutilainen T, Aaltomaa S, Kataja V. Long-term efficacy and urological toxicity of low-dose-rate brachytherapy (LDR-BT) as monotherapy in localized prostate cancer. *Brachytherapy*. octubre de 2019;18(5):583-8.
541. Roeloffzen EMA, Battermann JJ, van Deursen MJH, Monnikhof EM, Visscher MI, Moerland MA, et al. Influence of dose on risk of acute urinary retention after iodine-125 prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 de julio de 2011;80(4):1072-9.
542. Ohashi T, Yoroza A, Toya K, Saito S, Momma T. Predictive factors of acute urinary retention requiring catheterization following 125I prostate brachytherapy. *Jpn J Clin Oncol*. mayo de 2006;36(5):285-9.
543. 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? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de marzo de 2006;64(3):825-34.
544. Chan EK, Keyes M, Pickles T, Lapointe V, Spadinger I, McKenzie M, et al. Decline in acute urinary toxicity: a long-term study in 2011 patients with prostate brachytherapy within a provincial institution. *Brachytherapy*. febrero de 2014;13(1):46-52.
545. Yan M, Xue P, Wang K, Gao G, Zhang W, Sun F. Does combination therapy with tamsulosin and trospium chloride improve lower urinary tract symptoms after SEEDS brachytherapy for prostate cancer compared with tamsulosin alone? : A prospective, randomized, controlled trial. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al*. septiembre de 2017;193(9):714-21.
546. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Allen ZA, Galbreath RW, Lief JH, et al. The impact of radiation dose to the urethra on brachytherapy-related dysuria. *Brachytherapy*. 2005;4(1):45-50.
547. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Allen Z, Galbreath RW, Lief JH. Brachytherapy-related dysuria. *BJU Int*. marzo de 2005;95(4):597-602.
548. Phan J, Swanson DA, Levy LB, Kudchadker RJ, Bruno TL, Frank SJ. Late rectal complications after prostate brachytherapy for localized prostate cancer: incidence and management. *Cancer*. 1 de mayo de 2009;115(9):1827-39.
549. Tanaka T, Yoroza A, Sutani S, Yagi Y, Nishiyama T, Shiraishi Y, et al. Predictive factors of long-term rectal toxicity following permanent iodine-125 prostate brachytherapy with or without supplemental external beam radiation therapy in 2216 patients. *Brachytherapy*. octubre de 2018;17(5):799-807.
550. Snyder KM, Stock RG, Hong SM, Lo YC, Stone NN. Defining the risk of developing grade 2 proctitis following 125I prostate brachytherapy using a rectal dose-volume histogram analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de junio de 2001;50(2):335-41.
551. 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*. febrero de 2012;11(1):6-19.
552. Blanchard P, Davis JW, Frank SJ, Kim J, Pettaway CA, Pugh TJ, et al. Quality of life after brachytherapy or bilateral nerve-sparing robot-assisted radical prostatectomy for prostate cancer: a prospective cohort. *BJU Int*. abril de 2018;121(4):540-8.

553. Gomez-Iturriaga Pina A, Crook J, Borg J, Lockwood G, Fleshner N. Median 5 year follow-up of 125iodine brachytherapy as monotherapy in men aged ≤ 55 years with favorable prostate cancer. *Urology*. junio de 2010;75(6):1412-6.
554. Taira AV, Merrick GS, Galbreath RW, Butler WM, Wallner KE, Kurko BS, et al. Erectile function durability following permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de noviembre de 2009;75(3):639-48.
555. Raina R, Agarwal A, Goyal KK, Jackson C, Ulchaker J, Angermeier K, et al. Long-term potency after iodine-125 radiotherapy for prostate cancer and role of sildenafil citrate. *Urology*. diciembre de 2003;62(6):1103-8.
556. Freiburger C, Berneking V, Vogeli TA, Kirschner-Hermanns R, Eble MJ, Pinkawa M. Quality of life up to 10 years after external beam radiotherapy and/or brachytherapy for prostate cancer. *Brachytherapy*. junio de 2018;17(3):517-23.
557. Maletzki P, Schwab C, Markart P, Engeler D, Schiefer J, Plasswilm L, et al. Late seed migration after prostate brachytherapy with Iod-125 permanent implants. *Prostate Int*. junio de 2018;6(2):66-70.
558. Merrell KW, Davis BJ, Goulet CC, Furutani KM, Mynderse LA, Harmsen WS, et al. Reducing seed migration to near zero with stranded-seed implants: Comparison of seed migration rates to the chest in 1000 permanent prostate brachytherapy patients undergoing implants with loose or stranded seeds. *Brachytherapy*. junio de 2019;18(3):306-12.
559. Singh GK, Yadav V, Singh P, Bhowmik KT. Radiation-Induced Malignancies Making Radiotherapy a «Two-Edged Sword»: A Review of Literature. *World J Oncol*. febrero de 2017;8(1):1-6.
560. Hall EJ. Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de mayo de 2006;65(1):1-7.
561. Murray LJ, Thompson CM, Lilley J, Cosgrove V, Franks K, Sebag-Montefiore D, et al. Radiation-induced second primary cancer risks from modern external beam radiotherapy for early prostate cancer: impact of stereotactic ablative radiotherapy (SABR), volumetric modulated arc therapy (VMAT) and flattening filter free (FFF) radiotherapy. *Phys Med Biol*. 7 de febrero de 2015;60(3):1237-57.
562. Wallis CJ, Mahar AL, Choo R, Herschorn S, Kodama RT, Shah PS, et al. Second malignancies after radiotherapy for prostate cancer: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2016;352:i851.
563. Eyles CE, Zietman AL. A (relatively) risky business: the link between prostatic radiotherapy and second malignancies. *BMJ*. 2 de marzo de 2016;352:i1073.
564. Radiation safety aspects of brachytherapy for prostate cancer using permanently implanted sources. A report of ICRP Publication 98. *Ann ICRP*. 2005;35(3):iii-vi, 3-50.
565. Murray L, Henry A, Hoskin P, Siebert FA, Venselaar J. Second primary cancers after radiation for prostate cancer: a systematic review of the clinical data and impact of treatment technique. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. febrero de 2014;110(2):213-28.
566. Cosset JM, Belin L, Wakil G, Flam T, Thiounn N, Pierrat N, et al. Second malignancies after permanent implant prostate cancer brachytherapy: A single-institution study of 675 patients treated between 1999 and 2003. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol*. mayo de 2017;21(3):210-5.

567. Nakai Y, Tanaka N, Asakawa I, Morizawa Y, Yamaki K, Hori S, et al. Late genitourinary and gastrointestinal toxicity and radiation-induced second primary cancers in patients treated with low-dose-rate brachytherapy. *Brachytherapy*. octubre de 2022;21(5):626-34.
568. Yoshioka Y, Yoshida K, Yamazaki H, Nonomura N, Ogawa K. The emerging role of high-dose-rate (HDR) brachytherapy as monotherapy for prostate cancer. *J Radiat Res (Tokyo)*. septiembre de 2013;54(5):781-8.
569. Sylvester JE. High-dose-rate versus low-dose-rate monotherapy in the treatment of localized prostate cancer. The case for high-dose-rate monotherapy: An up and coming treatment option for low-risk prostate cancer. *Brachytherapy*. marzo de 2006;5(1):1-4; discussion 7.
570. Yoshioka Y, Nose T, Yoshida K, Inoue T, Yamazaki H, Tanaka E, et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy as a monotherapy for localized prostate cancer: treatment description and preliminary results of a phase I/II clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de octubre de 2000;48(3):675-81.
571. Yoshioka Y, Suzuki O, Isohashi F, Seo Y, Okubo H, Yamaguchi H, et al. High-Dose-Rate Brachytherapy as Monotherapy for Intermediate- and High-Risk Prostate Cancer: Clinical Results for a Median 8-Year Follow-Up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 de marzo de 2016;94(4):675-82.
572. Hauswald H, Kamrava MR, Fallon JM, Wang PC, Park SJ, Van T, et al. High-Dose-Rate Monotherapy for Localized Prostate Cancer: 10-Year Results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 de marzo de 2016;94(4):667-74.
573. Rogers CL, Alder SC, Rogers RL, Hopkins SA, Platt ML, Childs LC, et al. High dose brachytherapy as monotherapy for intermediate risk prostate cancer. *J Urol*. enero de 2012;187(1):109-16.
574. 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de diciembre de 2011;81(5):1286-92.
575. Patel S, Demanes DJ, Ragab O, Zhang M, Veruttipong D, Nguyen K, et al. High-dose-rate brachytherapy monotherapy without androgen deprivation therapy for intermediate-risk prostate cancer. *Brachytherapy*. abril de 2017;16(2):299-305.
576. 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de marzo de 2013;85(3):672-8.
577. Kukielka AM, Dabrowski T, Walasek T, Olchawa A, Kudzia R, Dybek D. High-dose-rate brachytherapy as a monotherapy for prostate cancer--Single-institution results of the extreme fractionation regimen. *Brachytherapy*. junio de 2015;14(3):359-65.
578. Strouthos I, Tselis N, Chatzikonstantinou G, Butt S, Baltas D, Bon D, et al. High dose rate brachytherapy as monotherapy for localised prostate cancer. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. febrero de 2018;126(2):270-7.
579. 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 de marzo de 2012;82(4):1376-84.

580. Barkati M, Williams SG, Foroudi F, Tai KH, Chander S, van Dyk S, et al. High-dose-rate brachytherapy as a monotherapy for favorable-risk prostate cancer: a Phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de abril de 2012;82(5):1889-96.
581. Morton GC, Hoskin PJ. Single Fraction High-Dose-Rate Brachytherapy: Too Good to Be True? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de agosto de 2019;104(5):1054-6.
582. Tharmalingam H, Tsang Y, Ostler P, Wylie J, Bahl A, Lydon A, et al. Single dose high-dose rate (HDR) brachytherapy (BT) as monotherapy for localised prostate cancer: Early results of a UK national cohort study. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 7 de febrero de 2020;
583. Xu MJ, Chen KS, Chang AJ, Lazar A, Shinohara K, Cunha JAM, et al. Single-fraction brachytherapy as monotherapy for early-stage prostate cancer: The UCSF experience. *Brachytherapy.* agosto de 2019;18(4):470-6.
584. Hoskin P, Rojas A, Ostler P, Hughes R, Alonzi R, Lowe G. Single-dose high-dose-rate brachytherapy compared to two and three fractions for locally advanced prostate cancer. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* julio de 2017;124(1):56-60.
585. Prada PJ, Cardenal J, Blanco AG, Anchuelo J, Ferri M, Fernandez G, et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy in one fraction for the treatment of favorable stage prostate cancer: Toxicity and long-term biochemical results. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* junio de 2016;119(3):411-6.
586. Prada PJ, Ferri M, Cardenal J, Blanco AG, Anchuelo J, Diaz de Cerio I, et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy in one fraction of 20.5 Gy for the treatment of localized prostate cancer: Toxicity and 6-year biochemical results. *Brachytherapy.* diciembre de 2018;17(6):845-51.
587. Morton G, Chung HT, McGuffin M, Helou J, D'Alimonte L, Ravi A, et al. Prostate high dose-rate brachytherapy as monotherapy for low and intermediate risk prostate cancer: Early toxicity and quality-of-life results from a randomized phase II clinical trial of one fraction of 19Gy or two fractions of 13.5Gy. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* enero de 2017;122(1):87-92.
588. Morton G, Chung H, McGuffin M, Ravi A, Liu S, Tseng E, et al. Prostate HDR monotherapy: initial efficacy results from a randomized trial of one versus two fractions. *Brachytherapy.* 2017;16(3):S19-20.
589. Morton G, McGuffin M, Chung HT, Tseng CL, Helou J, Ravi A, et al. Prostate high dose-rate brachytherapy as monotherapy for low and intermediate risk prostate cancer: Efficacy results from a randomized phase II clinical trial of one fraction of 19 Gy or two fractions of 13.5 Gy. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 5 de marzo de 2020;146:90-6.
590. Nagore G, Lopez Guerra JL, Krumina E, Lagos M, Ovalles B, Miro A, et al. High dose rate brachytherapy for prostate cancer: A prospective toxicity evaluation of a one day schedule including two 13.5Gy fractions. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* mayo de 2018;127(2):219-24.
591. Gomez-Iturriaga A, Casquero F, Pijoan JI, Minguez P, Espinosa JM, Irasbarri A, et al. Health-related-quality-of-life and toxicity after single fraction 19Gy high-dose-rate prostate brachytherapy: Phase II trial. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* febrero de 2018;126(2):278-82.

592. Mendez LC, Ravi A, Chung H, Tseng CL, Wronski M, Paudel M, et al. Pattern of relapse and dose received by the recurrent intraprostatic nodule in low- to intermediate-risk prostate cancer treated with single fraction 19 Gy high-dose-rate brachytherapy. *Brachytherapy*. abril de 2018;17(2):291-7.
593. Critz FA, Levinson AK, Williams WH, Holladay CT, Griffin VD, Holladay DA. Simultaneous radiotherapy for prostate cancer: 125I prostate implant followed by external-beam radiation. *Cancer J Sci Am*. diciembre de 1998;4(6):359-63.
594. Blasko JC, Grimm PD, Sylsvester JE, Cavanagh W. The role of external beam radiotherapy with I-125/Pd-103 brachytherapy for prostate carcinoma. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. diciembre de 2000;57(3):273-8.
595. Stock RG, Stone NN, Cesaretti JA, Rosenstein BS. Biologically effective dose values for prostate brachytherapy: effects on PSA failure and posttreatment biopsy results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de febrero de 2006;64(2):527-33.
596. Yorozu A, Kuroiwa N, Takahashi A, Toya K, Saito S, Nishiyama T, et al. Permanent prostate brachytherapy with or without supplemental external beam radiotherapy as practiced in Japan: outcomes of 1300 patients. *Brachytherapy*. abril de 2015;14(2):111-7.
597. Davis BJ, Pisansky TM, Wilson TM, Rothenberg HJ, Pacelli A, Hillman DW, et al. The radial distance of extraprostatic extension of prostate carcinoma: implications for prostate brachytherapy. *Cancer*. 15 de junio de 1999;85(12):2630-7.
598. Merrick GS, Wallner KE, Galbreath RW, Butler WM, Fiano R, Orio PF 3rd, et al. Is supplemental external beam radiation therapy necessary for patients with higher risk prostate cancer treated with 103Pd? Results of two prospective randomized trials. *Brachytherapy*. octubre de 2015;14(5):677-85.
599. Merrick GS, Tennant A, Wallner KE, Galbreath R, Butler WM, Fiano R, et al. Does supplemental external beam radiation therapy impact urinary, bowel, and erectile function following permanent prostate brachytherapy?: results of two prospective randomized trials. *J Contemp Brachytherapy*. octubre de 2017;9(5):403-9.
600. Mohiuddin JJ, Narayan V, Venigalla S, Vapiwala N. Variations in patterns of concurrent androgen deprivation therapy use based on dose escalation with external beam radiotherapy vs. brachytherapy boost for prostate cancer. *Brachytherapy*. junio de 2019;18(3):322-31.
601. Stone NN, Potters L, Davis BJ, Ciezki JP, Zelefsky MJ, Roach M, et al. Multicenter analysis of effect of high biologic effective dose on biochemical failure and survival outcomes in patients with Gleason score 7-10 prostate cancer treated with permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de febrero de 2009;73(2):341-6.
602. Grimm PD, Blasko JC, Millar J, Orio PF 3rd, Skoglund S, Galbreath RW, et al. 15-Year biochemical relapse free survival in clinical Stage T1-T3 prostate cancer following combined external beam radiotherapy and brachytherapy; Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de enero de 2007;67(1):57-64.
603. Koontz BF, Chino J, Lee WR, Hahn CA, Buckley N, Huang S, et al. Morbidity and prostate-specific antigen control of external beam radiation therapy plus low-dose-rate brachytherapy boost for low, intermediate, and high-risk prostate cancer. *Brachytherapy*. junio de 2009;8(2):191-6.

604. Khaksar SJ, Langley SEM, Lovell D, Laing RW. Interstitial low dose rate brachytherapy for prostate cancer--a focus on intermediate- and high-risk disease. *Clin Oncol R Coll Radiol G B*. septiembre de 2006;18(7):513-8.
605. Martinez A, Galalae R, Gonzalez J, Mitchell C, Gustafson G, Kovacs G. No apparent benefit at 5 years from a course of neoadjuvant/concurrent androgen deprivation for patients with prostate cancer treated with a high total radiation dose. *J Urol*. diciembre de 2003;170(6 Pt 1):2296-301.
606. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA*. 23 de enero de 2008;299(3):289-95.
607. Chiang PH, Fang FM, Jong WC, Yu TJ, Chuang YC, Wang HJ. High-dose rate iridium-192 brachytherapy and external beam radiation therapy for prostate cancer with or without androgen ablation. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc*. marzo de 2004;11(3):152-8.
608. Merrick GS, Wallner KE, Butler WM, Blasko JC. Permanent prostate brachytherapy: is supplemental external-beam radiation therapy necessary? *Oncol Williston Park N*. abril de 2006;20(5):514-22; discussion 522-525.
609. Zhang LJ, Wu B, Zha ZL, Qu W, Zhao H, Yuan J, et al. Perineural invasion as an independent predictor of biochemical recurrence in prostate cancer following radical prostatectomy or radiotherapy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Urol*. 1 de febrero de 2018;18(1):5.
610. Morris WJ, Tyldesley S, Rodda S, Halperin R, Pai H, McKenzie M, et al. Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy (the ASCENDE-RT Trial): An Analysis of Survival Endpoints for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost to a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de junio de 2017;98(2):275-85.
611. Prestidge BR, Winter K, Sanda MG, Amin M, Jr WB, Michalski J, et al. Initial Report of NRG Oncology/RTOG 0232: a phase III study comparing combined external beam radiation and transperineal interstitial permanent brachytherapy with brachytherapy alone for selected patients with intermediate risk prostatic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;96(Suppl 4):4.
612. Rodda S, Tyldesley S, Morris WJ, Keyes M, Halperin R, Pai H, et al. ASCENDE-RT: An Analysis of Treatment-Related Morbidity for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost with a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-Risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de junio de 2017;98(2):286-95.
613. Morton GC. The emerging role of high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer. *Clin Oncol R Coll Radiol G B*. junio de 2005;17(4):219-27.
614. Vogelius IR, Bentzen SM. Meta-analysis of the alpha/beta ratio for prostate cancer in the presence of an overall time factor: bad news, good news, or no news? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de enero de 2013;85(1):89-94.
615. Lukens JN, Gamez M, Hu K, Harrison LB. Modern brachytherapy. *Semin Oncol*. diciembre de 2014;41(6):831-47.
616. Hsu ICJ, Yamada Y, Assimos DG, D'Amico AV, Davis BJ, Frank SJ, et al. ACR Appropriateness Criteria high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer. *Brachytherapy*. febrero de 2014;13(1):27-31.

617. Martinez AA, Gonzalez J, Ye H, Ghilezan M, Shetty S, Kerns K, et al. Dose escalation improves cancer-related events at 10 years for intermediate- and high-risk prostate cancer patients treated with hypofractionated high-dose-rate boost and external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de febrero de 2011;79(2):363-70.
618. 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de junio de 2002;53(2):316-27.
619. Wang Y, Sankrecha R, Al-Hebshi A, Loblaw A, Morton G. Comparative study of dosimetry between high-dose-rate and permanent prostate implant brachytherapies in patients with prostate adenocarcinoma. *Brachytherapy.* diciembre de 2006;5(4):251-5.
620. Morton GC. High-dose-rate brachytherapy boost for prostate cancer: rationale and technique. *J Contemp Brachytherapy.* octubre de 2014;6(3):323-30.
621. Martinez A, Gonzalez J, Stromberg J, Edmundson G, Plunkett M, Gustafson G, et al. Conformal prostate brachytherapy: initial experience of a phase I/II dose-escalating trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de diciembre de 1995;33(5):1019-27.
622. Hsu IC, 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de noviembre de 2010;78(3):751-8.
623. Hsu ICJ, Rodgers J, Shinohara K, Purdy JA, Michalski JM, Roach M, et al. Long-term results of NRG Oncology/RTOG 0321 a phase II trial of combined high dose rate brachytherapy and external beam radiotherapy for adenocarcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;105(1):S57.
624. Hsu IC, Rodgers JP, Shinohara K, Purdy J, Michalski J, Roach M 3rd, et al. Long-Term Results of NRG Oncology/RTOG 0321: A Phase II Trial of Combined High Dose Rate Brachytherapy and External Beam Radiation Therapy for Adenocarcinoma of the Prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de julio de 2021;110(3):700-7.
625. Hoskin PJ, Motohashi K, Bownes P, Bryant L, Ostler P. High dose rate brachytherapy in combination with external beam radiotherapy in the radical treatment of prostate cancer: initial results of a randomised phase three trial. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* agosto de 2007;84(2):114-20.
626. 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. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* mayo de 2012;103(2):217-22.
627. Hoskin PJ, Rojas AM, Ostler PJ, Bryant L, Lowe GJ. Randomised trial of external-beam radiotherapy alone or with high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: Mature 12-year results. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* enero de 2021;154:214-9.
628. 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. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 de febrero de 2005;23(6):1192-9.
629. Dayes IS, Parpia S, Gilbert J, Julian JA, Davis IR, Levine MN, et al. Long-Term Results of a 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de septiembre de 2017;99(1):90-3.

630. Lennernas B, Majumder K, Damber JE, Albertsson P, Holmberg E, Brandberg Y, et al. Radical prostatectomy versus high-dose irradiation in localized/locally advanced prostate cancer: A Swedish multicenter randomized trial with patient-reported outcomes. *Acta Oncol Stockh Swed.* junio de 2015;54(6):875-81.
631. Artibani W, Porcaro AB, De Marco V, Cerruto MA, Siracusano S. Management of Biochemical Recurrence after Primary Curative Treatment for Prostate Cancer: A Review. *Urol Int.* 2018;100(3):251-62.
632. Tisseverasinghe SA, Crook JM. The role of salvage brachytherapy for local relapse after external beam radiotherapy for prostate cancer. *Transl Androl Urol.* junio de 2018;7(3):414-35.
633. Oppenheimer DC, Weinberg EP, Hollenberg GM, Meyers SP. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging of Recurrent Prostate Cancer. *J Clin Imaging Sci.* 2016;6:18.
634. Grado GL. Benefits of brachytherapy as salvage treatment for radiorecurrent localized prostate cancer. *Urology.* agosto de 1999;54(2):204-7.
635. Henriquez I, Sancho G, Hervas A, Guix B, Pera J, Gutierrez C, et al. Salvage brachytherapy in prostate local recurrence after radiation therapy: predicting factors for control and toxicity. *Radiat Oncol Lond Engl.* 30 de abril de 2014;9:102.
636. Kollmeier MA, McBride S, Taggar A, Anderson E, Lin M, Pei X, et al. Salvage brachytherapy for recurrent prostate cancer after definitive radiation therapy: A comparison of low-dose-rate and high-dose-rate brachytherapy and the importance of prostate-specific antigen doubling time. *Brachytherapy.* diciembre de 2017;16(6):1091-8.
637. Aaronson DS, Yamasaki I, Gottschalk A, Speight J, Hsu IC, Pickett B, et al. Salvage permanent perineal radioactive-seed implantation for treating recurrence of localized prostate adenocarcinoma after external beam radiotherapy. *BJU Int.* septiembre de 2009;104(5):600-4.
638. Beyer DC. Permanent brachytherapy as salvage treatment for recurrent prostate cancer. *Urology.* noviembre de 1999;54(5):880-3.
639. Burri RJ, Stone NN, Unger P, Stock RG. Long-term outcome and toxicity of salvage brachytherapy for local failure after initial radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de agosto de 2010;77(5):1338-44.
640. Rose JN, Crook JM, Pickles T, Keyes M, Morris WJ. Salvage low-dose-rate permanent seed brachytherapy for locally recurrent prostate cancer: Association between dose and late toxicity. *Brachytherapy.* junio de 2015;14(3):342-9.
641. Crook JM, Zhang P, Pisansky TM, Trabulsi EJ, Amin MB, Bice W, et al. A Prospective Phase 2 Trial of Transperineal Ultrasound-Guided Brachytherapy for Locally Recurrent Prostate Cancer After External Beam Radiation Therapy (NRG Oncology/RTOG-0526). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de febrero de 2019;103(2):335-43.
642. Mason J, Adiotomre E, Bownes P, Carey B, Henry A. Importance of dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging for targeting biopsy and salvage treatments after prostate cancer recurrence. *J Contemp Brachytherapy.* diciembre de 2018;10(6):570-2.

643. Peters M, Maenhout M, van der Voort van Zyp JRN, Moerland MA, Moman MR, Steuten LMG, et al. Focal salvage iodine-125 brachytherapy for prostate cancer recurrences after primary radiotherapy: a retrospective study regarding toxicity, biochemical outcome and quality of life. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. julio de 2014;112(1):77-82.
644. Hsu CC, Hsu H, Pickett B, Crehange G, Hsu ICJ, Dea R, et al. Feasibility of MR imaging/MR spectroscopy-planned focal partial salvage permanent prostate implant (PPI) for localized recurrence after initial PPI for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de febrero de 2013;85(2):370-7.
645. 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*. abril de 2014;13(2):111-6.
646. Chen CP, Weinberg V, Shinohara K, Roach M 3rd, Nash M, Gottschalk A, et al. Salvage HDR brachytherapy for recurrent prostate cancer after previous definitive radiation therapy: 5-year outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de junio de 2013;86(2):324-9.
647. Wojcieszek P, Szlag M, Glowacki G, Cholewka A, Gawkowska-Suwinska M, Kellas-Slecza S, et al. Salvage high-dose-rate brachytherapy for locally recurrent prostate cancer after primary radiotherapy failure. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. junio de 2016;119(3):405-10.
648. Jiang P, van der Horst C, Kimmig B, Zinsser F, Poppe B, Luetzen U, et al. Interstitial high-dose-rate brachytherapy as salvage treatment for locally recurrent prostate cancer after definitive radiation therapy: Toxicity and 5-year outcome. *Brachytherapy*. febrero de 2017;16(1):186-92.
649. Valle LF, Lehrer EJ, Markovic D, Elashoff D, Levin-Epstein R, Karnes RJ, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Local Salvage Therapies After Radiotherapy for Prostate Cancer (MASTER). *Eur Urol*. septiembre de 2021;80(3):280-92.
650. Murgic J, Morton G, Loblaw A, D'Alimonte L, Ravi A, Wronski M, et al. Focal Salvage High Dose-Rate Brachytherapy for Locally Recurrent Prostate Cancer After Primary Radiation Therapy Failure: Results From a Prospective Clinical Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de noviembre de 2018;102(3):561-7.
651. Ash D, Flynn A, Battermann J, De Reijke T, Lavagnini P, Blank L. ESTRA/EAU Urological Brachytherapy Group, EORTC Radiotherapy Group. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized ...; 2000.
652. Kovacs G, Potter R, Loch T, Hammer J, Kolkman-Deurloo IK, de la Rosette JJMCH, et al. GEC/ESTRO-EAU recommendations on temporary brachytherapy using stepping sources for localised prostate cancer. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. febrero de 2005;74(2):137-48.
653. Hoskin PJ, Colombo A, Henry A, Niehoff P, Paulsen Hellebust T, Siebert FA, et al. GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localised prostate cancer: an update. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. junio de 2013;107(3):325-32.
654. Institute NC. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v4. 0. NIH Publication EU; 2017.
655. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*. 1958;53(282):457-81.

656. Skowronek J. Low-dose-rate or high-dose-rate brachytherapy in treatment of prostate cancer - between options. *J Contemp Brachytherapy*. marzo de 2013;5(1):33-41.
657. King MT, Yang DD, Muralidhar V, Mahal B, Butler S, Devlin PM, et al. A comparative analysis of overall survival between high-dose-rate and low-dose-rate brachytherapy boosts for unfavorable-risk prostate cancer. *Brachytherapy*. abril de 2019;18(2):186-91.
658. Albert M, Tempany CM, Schultz D, Chen MH, Cormack RA, Kumar S, et al. Late genitourinary and gastrointestinal toxicity after magnetic resonance image-guided prostate brachytherapy with or without neoadjuvant external beam radiation therapy. *Cancer*. 1 de septiembre de 2003;98(5):949-54.
659. Thomas MD, Cormack R, Tempany CM, Kumar S, Manola J, Schneider L, et al. Identifying the predictors of acute urinary retention following magnetic-resonance-guided prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de julio de 2000;47(4):905-8.
660. Serrano N, Moghanaki D, Asher D, Karlin J, Schutzer M, Chang M, et al. Comparative study of late rectal toxicity in prostate cancer patients treated with low-dose-rate brachytherapy: With or without supplemental external beam radiotherapy. *Brachytherapy*. agosto de 2016;15(4):435-41.
661. Wong WW, Vora SA, Schild SE, Ezzell GA, Andrews PE, Ferrigni RG, et al. Radiation dose escalation for localized prostate cancer: intensity-modulated radiotherapy versus permanent transperineal brachytherapy. *Cancer*. 1 de diciembre de 2009;115(23):5596-606.
662. Spratt DE, Zumsteg ZS, Ghadjar P, Kollmeier MA, Pei X, Cohen G, et al. Comparison of high-dose (86.4 Gy) IMRT vs combined brachytherapy plus IMRT for intermediate-risk prostate cancer. *BJU Int*. septiembre de 2014;114(3):360-7.
663. Hurwitz MD, Halabi S, Archer L, McGinnis LS, Kuettel MR, DiBiase SJ, et al. Combination external beam radiation and brachytherapy boost with androgen deprivation for treatment of intermediate-risk prostate cancer: long-term results of CALGB 99809. *Cancer*. 15 de diciembre de 2011;117(24):5579-88.
664. 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de abril de 2012;82(5):e795-801.
665. Sutani S, Ohashi T, Sakayori M, Kaneda T, Yamashita S, Momma T, et al. Comparison of genitourinary and gastrointestinal toxicity among four radiotherapy modalities for prostate cancer: Conventional radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, and permanent iodine-125 implantation with or without external beam radiotherapy. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. noviembre de 2015;117(2):270-6.
666. 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. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. mayo de 2012;103(2):217-22.
667. 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*. 1 de agosto de 2012;83(5):1480-5.

668. Agoston P, Major T, Frohlich G, Szabo Z, Lovey J, Fodor J, et al. Moderate dose escalation with single-fraction high-dose-rate brachytherapy boost for clinically localized intermediate- and high-risk prostate cancer: 5-year outcome of the first 100 consecutively treated patients. *Brachytherapy*. octubre de 2011;10(5):376-84.
669. Ishiyama H, Kamitani N, Kawamura H, Kato S, Aoki M, Kariya S, et al. Nationwide multi-institutional retrospective analysis of high-dose-rate brachytherapy combined with external beam radiotherapy for localized prostate cancer: An Asian Prostate HDR-BT Consortium. *Brachytherapy*. junio de 2017;16(3):503-10.
670. Ghadjar P, Rentsch CA, Isaak B, Behrensmeier F, Thalmann GN, Aebbersold DM. Urethral toxicity vs. cancer control--lessons to be learned from high-dose rate brachytherapy combined with intensity-modulated radiation therapy in intermediate- and high-risk prostate cancer. *Brachytherapy*. agosto de 2011;10(4):286-94.
671. Liu J, Kaidu M, Sasamoto R, Ayukawa F, Yamana N, Sato H, et al. Two-fraction high-dose-rate brachytherapy within a single day combined with external beam radiotherapy for prostate cancer: single institution experience and outcomes. *J Radiat Res (Tokyo)*. junio de 2016;57(3):280-7.
672. Zelefsky MJ, Cohen GN, Taggar AS, Kollmeier M, McBride S, Mageras G, et al. Real-time intraoperative evaluation of implant quality and dose correction during prostate brachytherapy consistently improves target coverage using a novel image fusion and optimization program. *Pract Radiat Oncol*. octubre de 2017;7(5):319-24.
673. Polo A, Salembier C, Venselaar J, Hoskin P. Review of intraoperative imaging and planning techniques in permanent seed prostate brachytherapy. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. enero de 2010;94(1):12-23.
674. Lee J, Hobbs RF, Zahurak M, Ng SK, Zhang Z, Burdette EC, et al. Phase II study of intraoperative dosimetry for prostate brachytherapy using registered ultrasound and fluoroscopy. *Brachytherapy*. diciembre de 2018;17(6):858-65.
675. Nag S, Ciezki JP, Cormack R, Doggett S, DeWyngaert K, Edmundson GK, et al. Intraoperative planning and evaluation of permanent prostate brachytherapy: report of the American Brachytherapy Society. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de diciembre de 2001;51(5):1422-30.
676. Hoskin PJ, Bownes PJ, Ostler P, Walker K, Bryant L. High dose rate afterloading brachytherapy for prostate cancer: catheter and gland movement between fractions. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. septiembre de 2003;68(3):285-8.
677. Buchser D, Casquero F, Espinosa JM, Perez F, Minguez P, Martinez-Indart L, et al. Late toxicity after single dose HDR prostate brachytherapy and EBRT for localized prostate cancer: Clinical and dosimetric predictors in a prospective cohort study. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. junio de 2019;135:13-8.
678. Lauche O, Delouya G, Taussky D, Menard C, Beliveau-Nadeau D, Hervieux Y, et al. Single-fraction high-dose-rate brachytherapy using real-time transrectal ultrasound based planning in combination with external beam radiotherapy for prostate cancer: dosimetrics and early clinical results. *J Contemp Brachytherapy*. abril de 2016;8(2):104-9.
679. Morton GC, Loblaw DA, Chung H, Tsang G, Sankreacha R, Deabreu A, et al. Health-related quality of life after single-fraction high-dose-rate brachytherapy and hypofractionated external beam radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de agosto de 2011;80(5):1299-305.

680. Strouthos I, Chatzikonstantinou G, Zamboglou N, Milickovic N, Papaioannou S, Bon D, et al. Combined high dose rate brachytherapy and external beam radiotherapy for clinically localised prostate cancer. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. agosto de 2018;128(2):301-7.
681. Kirisits C, Rivard MJ, Baltas D, Ballester F, De Brabandere M, van der Laarse R, et al. Review of clinical brachytherapy uncertainties: analysis guidelines of GEC-ESTRO and the AAPM. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. enero de 2014;110(1):199-212.
682. Houlihan OA, Workman G, Hounsell AR, Prise KM, Jain S. In vivo dosimetry in pelvic brachytherapy. *Br J Radiol*. 1 de septiembre de 2022;95(1137):20220046.
683. Mason J, Mamo A, Al-Qaisieh B, Henry AM, Bownes P. Real-time in vivo dosimetry in high dose rate prostate brachytherapy. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. agosto de 2016;120(2):333-8.
684. Poder J, Carrara M, Howie A, Cutajar D, Bucci J, Rosenfeld A. Derivation of in vivo source tracking error thresholds for TRUS-based HDR prostate brachytherapy through simulation of source positioning errors. *Brachytherapy*. octubre de 2019;18(5):711-9.
685. Batchelar DL, Chung HT, Loblaw A, Law N, Cisecki T, Morton GC. Intraoperative ultrasound-based planning can effectively replace postoperative. *Brachytherapy*. agosto de 2016;15(4):399-405.
686. Carrara M, Tenconi C, Rossi G, Borroni M, Cerrotta A, Grisotto S, et al. In vivo rectal wall measurements during HDR prostate brachytherapy with MOSkin dosimeters integrated on a trans-rectal US probe: Comparison with planned and reconstructed doses. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. enero de 2016;118(1):148-53.
687. Poder J, Howie A, Brown R, Bucci J, Rosenfeld A, Enari K, et al. Towards real time in-vivo rectal dosimetry during trans-rectal ultrasound based high dose rate prostate brachytherapy using MOSkin dosimeters. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. octubre de 2020;151:273-9.
688. Kerkmeijer LGW, Groen VH, Pos FJ, Haustermans K, Monninkhof EM, Smeenk RJ, et al. Focal Boost to the Intraprostatic Tumor in External Beam Radiotherapy for Patients With Localized Prostate Cancer: Results From the FLAME Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 de marzo de 2021;39(7):787-96.
689. Groen VH, Zuithoff NPA, van Schie M, Monninkhof EM, Kunze-Busch M, de Boer HCJ, et al. Anorectal dose-effect relations for late gastrointestinal toxicity following external beam radiotherapy for prostate cancer in the FLAME trial. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. septiembre de 2021;162:98-104.
690. Murray JR, Tree AC, Alexander EJ, Sohaib A, Hazell S, Thomas K, et al. Standard and Hypofractionated Dose Escalation to Intraprostatic Tumor Nodules in Localized Prostate Cancer: Efficacy and Toxicity in the DELINEATE Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 de marzo de 2020;106(4):715-24.
691. Tree AC, Satchwell L, Alexander E, Blasiak-Wal I, deSouza NM, Gao A, et al. Standard and Hypofractionated Dose Escalation to Intraprostatic Tumor Nodules in Localized Prostate Cancer: 5-Year Efficacy and Toxicity in the DELINEATE Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 21 de septiembre de 2022;S0360-3016(22)03349-1.
692. Draulans C, van der Heide UA, Haustermans K, Pos FJ, van der Voort van Zyp J, De Boer H, et al. Primary endpoint analysis of the multicentre phase II hypo-FLAME trial for intermediate and

- high risk prostate cancer. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. junio de 2020;147:92-8.
693. Armstrong S, Brown S, Stancliffe M, Ostler P, Hughes R, Hoskin P, et al. Single dose high-dose-rate brachytherapy with focal dose escalation for prostate cancer: Mature results of a phase 2 clinical trial. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. junio de 2021;159:67-74.
694. Hara T, Kosaka N, Kishi H. PET imaging of prostate cancer using carbon-11-choline. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. junio de 1998;39(6):990-5.
695. García Garzón JR, de Arcocha Torres M, Delgado-Bolton R, Ceci F, Alvarez Ruiz S, Orcajo Rincón J, et al. (68)Ga-PSMA PET/CT in prostate cancer. *Rev Espanola Med Nucl E Imagen Mol*. abril de 2018;37(2):130-8.
696. Han S, Woo S, Kim YJ, Suh CH. Impact of (68)Ga-PSMA PET on the Management of Patients with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. agosto de 2018;74(2):179-90.
697. Perera M, Papa N, Roberts M, Williams M, Udovicich C, Vela I, et al. Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer-Updated Diagnostic Utility, Sensitivity, Specificity, and Distribution of Prostate-specific Membrane Antigen-avid Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. abril de 2020;77(4):403-17.
698. Zhou J, Gou Z, Wu R, Yuan Y, Yu G, Zhao Y. Comparison of PSMA-PET/CT, choline-PET/CT, NaF-PET/CT, MRI, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Skeletal Radiol*. diciembre de 2019;48(12):1915-24.
699. Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, et al. Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18)F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. enero de 2014;41(1):11-20.
700. Bodar YJL, Zwezerijnen BGJC, van der Voorn PJ, Jansen BHE, Smit RS, Kol SQ, et al. Prospective analysis of clinically significant prostate cancer detection with [(18)F]DCFPyL PET/MRI compared to multiparametric MRI: a comparison with the histopathology in the radical prostatectomy specimen, the ProStaPET study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. abril de 2022;49(5):1731-42.
701. Lehrer EJ, Singh R, Wang M, Chinchilli VM, Trifiletti DM, Ost P, et al. Safety and Survival Rates Associated With Ablative Stereotactic Radiotherapy for Patients With Oligometastatic Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 1 de enero de 2021;7(1):92-106.
702. Ost P, Reynders D, Decaestecker K, Fonteyne V, Lumen N, De Bruycker A, et al. Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 de febrero de 2018;36(5):446-53.
703. Radwan N, Phillips R, Ross A, Rowe SP, Gorin MA, Antonarakis ES, et al. A phase II randomized trial of Observation versus stereotactic ablative Radiation for Oligometastatic prostate Cancer (ORIOLE). *BMC Cancer*. 29 de junio de 2017;17(1):453.

704. Phillips R, Shi WY, Deek M, Radwan N, Lim SJ, Antonarakis ES, et al. Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer: The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 1 de mayo de 2020;6(5):650-9.
705. De Bruycker A, Spiessens A, Dirix P, Koutsouvelis N, Semac I, Liefhooghe N, et al. PEACE V - Salvage Treatment of OligoRecurrent nodal prostate cancer Metastases (STORM): a study protocol for a randomized controlled phase II trial. *BMC Cancer.* 12 de mayo de 2020;20(1):406.
706. Olson R, Mathews L, Liu M, Schellenberg D, Mou B, Berrang T, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of 1-3 Oligometastatic tumors (SABR-COMET-3): study protocol for a randomized phase III trial. *BMC Cancer.* 5 de mayo de 2020;20(1):380.
707. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 de septiembre de 2020;38(25):2830-8.
708. Palma DA, Olson R, Harrow S, Correa RJM, Schneiders F, Haasbeek CJA, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of 4-10 oligometastatic tumors (SABR-COMET-10): study protocol for a randomized phase III trial. *BMC Cancer.* 19 de agosto de 2019;19(1):816.
709. Conde-Moreno AJ, Herrando-Parreño G, Muelas-Soria R, Ferrer-Rebolleda J, Broseta-Torres R, Cozar-Santiago MP, et al. Whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging (WB-DW-MRI) vs choline-positron emission tomography-computed tomography (choline-PET/CT) for selecting treatments in recurrent prostate cancer. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex.* mayo de 2017;19(5):553-61.
710. Mazzola R, Francolini G, Triggiani L, Napoli G, Cuccia F, Nicosia L, et al. Metastasis-directed Therapy (SBRT) Guided by PET-CT (18)F-CHOLINE Versus PET-CT (68)Ga-PSMA in Castration-sensitive Oligorecurrent Prostate Cancer: A Comparative Analysis of Effectiveness. *Clin Genitourin Cancer.* junio de 2021;19(3):230-6.