

TESIS DOCTORAL



PROGRAMA DE DOCTORADO EN
MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

**Braquiterapia de alta tasa de dosis como
monoterapia en una sola fracción de 20,5 Gy
como opción terapéutica exclusiva en el
tratamiento del adenocarcinoma de próstata
localizado**

Doctoranda: **María Ferri Molina.**

Tutor y director: **Pedro José Prada Gómez.**

Santander 2021



PROGRAMA DEL DOCTORADO EN MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

INFORME SOBRE LA CALIDAD CIENTÍFICA DE LA TESIS DOCTORAL

Alumna: María Ferri Molina

Título de la tesis doctoral: Braquiterapia de alta tasa dosis como monoterapia en una sola fracción de 20,5 Gy como opción terapéutica exclusiva en el tratamiento del adenocarcinoma de próstata localizado.

La tesis doctoral realizada por D^a María Ferri Molina, licenciada en Medicina, titulada: **“Braquiterapia de alta tasa dosis como monoterapia en una sola fracción de 20,5 Gy como opción terapéutica exclusiva en el tratamiento del adenocarcinoma de próstata localizado”**.

Ha sido realizada bajo mi dirección y reúne, a mi juicio, los requisitos de calidad científica en su diseño, desarrollo y conclusiones.

Y para que así conste y a los efectos oportunos lo hago constar en,

Santander a 20 de mayo de 2021

Director y tutor de la tesis

Fdo. Pedro José Prada Gómez.

AGRADECIMIENTOS:

Al Doctor Pedro Prada, por confiar en mi para este proyecto y por enseñarme el mundo de la braquiterapia.

Al servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Clínico Universitario de Valencia, porque allí empezó todo.

A mi madre, por ser “mi pepito grillo” en esta tesis, gracias por enseñarme a luchar y actuar de manera fiel a mis principios.

A Jaime, mi ingeniero, por estar siempre a mi lado de la mano, contigo el camino es mejor.

A Rosa, por su trabajo y por ser una aliada de la terreta en la tierra.

A José Fernández y Juan Ignacio Rodríguez, por colaborar para que el trabajo salga adelante.

A mi hermana, mi familia (a los que están y a los que me cuidan desde arriba), mis amigos y a la Valdecilla por acogerme en el norte.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	13
1.1 Epidemiología	15
1.2 Etiología y factores de riesgo	17
Biología molecular	17
Cáncer de próstata hereditario: consejo genético.....	18
Factores de riesgo.....	21
1.3 Anatomía.....	24
División según nomenclatura anatómica.....	25
División histológica	25
Vascularización	27
Inervación	29
1.4 Histopatología.....	30
1.5 Clínica.....	35
1.6 Diagnóstico.....	36
Detección precoz	36
Tacto rectal	37
Marcadores tumorales.....	38
Biopsia.....	38
Ecografía transrectal.....	39
Estudios de imagen	40
1.7 Estadificación y pronóstico.....	47
Estadificación clínica	47
Estadificación anatomopatológica.....	50
Pronóstico	52
Esperanza de vida	55
1.8 Tratamiento en tumores de bajo riesgo y riesgo intermedio.....	55
Vigilancia activa	55
Prostatectomía radical.....	56
Linfadenectomía pélvica.....	57
Radioterapia externa	58
Braquiterapia	60

Comparativa de tratamientos locales	60
1.9 Braquiterapia.....	60
Generalidades	60
Historia de la braquiterapia	61
Tipos de braquiterapia.....	62
Ventajas frente a otras técnicas.....	63
2. HIPÓTESIS	65
3. OBJETIVOS.....	69
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	73
4.1 Sujetos del estudio.....	75
4.2 Diseño del estudio.....	77
4.3 Definición de grupos de riesgo.....	77
4.4 Criterios de exclusión	77
4.5 Evaluación pretratamiento	78
4.6 Esquema de tratamiento	80
4.7 Técnica de tratamiento.....	80
4.7.1 Braquiterapia de alta tasa de dosis (HDR):	80
4.7.2 Braquiterapia de baja tasa de dosis (LDR):	93
4.8 Variables del estudio	95
4.9. Evaluación de las revisiones.....	96
4.10 Análisis estadístico	96
4.10.1 Evaluación de la respuesta. Definiciones.....	97
4.10.2 Evaluación de la toxicidad.....	97
5. RESULTADOS	101
5.1 Características del tratamiento	103
5.2 Resultados oncológicos.....	104
5.3 Efectos secundarios.....	115
5.4 Resultados del grupo de braquiterapia de baja tasa de dosis.....	121
6. DISCUSIÓN	125
7. CONCLUSIONES.....	145
8. PERSPECTIVAS FUTURAS.....	149

9.	ABREVIATURAS.....	155
10.	FIGURAS.....	161
11.	TABLAS.....	165
12.	BIBLIOGRAFÍA.....	169

1.INTRODUCCIÓN

1.1 Epidemiología

La Organización Mundial de la Salud (OMS), a través de The International Agency for Research on Cancer (IARC), presenta las estadísticas de cáncer a nivel mundial mediante la plataforma web Global Cancer Observatory (GCO). En el pasado 2020, han registrado 1.414.259 nuevos diagnósticos de cáncer de próstata en el mundo (1).

Según su último informe publicado GLOBOCAN 2018 (2), el cáncer de próstata a nivel mundial es el segundo en incidencia en varones (13,5%), por detrás del cáncer de pulmón (14.5%). En mortalidad, se encuentra en cuarta posición (6.7%), por debajo del cáncer de pulmón (22%), cáncer hepático (10.2%) y cáncer de estómago (9.5%).

En 2015, se publican los resultados de supervivencia de cáncer en Europa entre los años 1999-2007 del estudio EUROCORE-5 (3) focalizado en cánceres masculinos (pene, próstata y testículo). La supervivencia a 5 años del cáncer de próstata fue del 83%. Desglosando la supervivencia por edad, entre 55-74 años del 90%, entre 75-84 años del 77% y mayores de 84 años del 54%. Solo participaron 9 provincias españolas (Albacete, Cuenca, Girona, Tarragona, Castellón-Valencia, País Vasco, Granada y Murcia). Está en marcha una actualización, el EUROCORE-6 pendiente de publicación de datos oficiales.

En España, durante el 2020 se diagnosticaron 277.394 nuevos casos de cáncer, según (Red Española de Registros de Cáncer; REDECAN), de los cuales 35.126 fueron cáncer de próstata, como vemos a continuación (Figura 1).

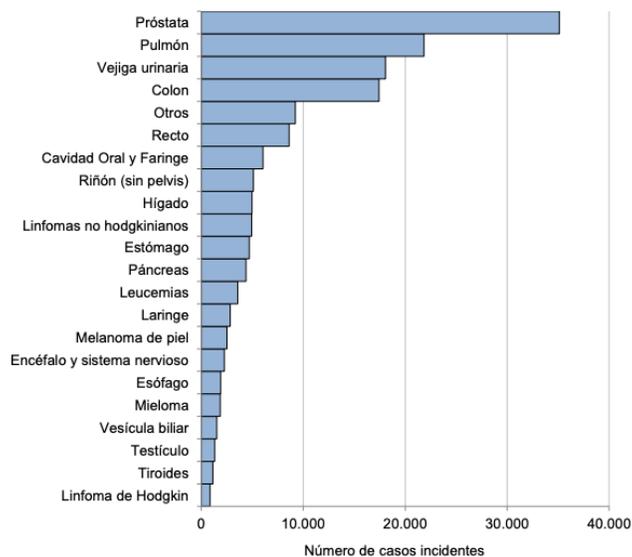


Figura 1 Número estimado de casos incidentes de cáncer en España por tipo tumoral 2020. Hombres

En Cantabria, es el quinto tumor en frecuencia (Tabla 1), con una incidencia en el año 2011 de 150 casos y quinto tumor en mortalidad con 80 casos (4). En 2020, las muertes brutas por cáncer de próstata fueron entre 74-97 casos, según en Servidor Interactivo de Información Epidemiológica ARIADNA del Instituto Carlos III (Centro Nacional de Epidemiología).

	Tipo de tumor						
	Colorectal	Pulmón	Mama	Útero	Próstata	Vejiga	Leucemias
Incidencia	414	244	220	96	150	201	47
Número fallecidos	229	312	94	37	80	82	45
Tasa mortalidad Cantabria	16,3	26,6	15,6	6,15	11,7	5,3	3,6
Tasa de mortalidad España	13,3	23,8	12,9	4,8	10,5	4,3	3,5

Tabla 1 Registro de tumores de Cantabria 2011. Servicio de Planificación Sanitaria.

1.2 Etiología y factores de riesgo

Biología molecular

En el desarrollo del cáncer de próstata, se han descrito varios oncogenes, que pueden implicarse tanto en la iniciación de la división celular como en el crecimiento celular anormal.

Uno de ellos, es el c-myc. Se ha observado que existe una sobre expresión que se correlaciona con el grado y la gravedad de los cánceres de próstata (5), además se ha descrito una amplificación en un subgrupo de pacientes andrógeno independientes (6), por lo que puede tener una función de relevancia en la iniciación de la enfermedad.

Relacionados con la carcinogénesis, tenemos a los oncogenes que activan a las MAP (mitogen-activated protein) quinasas, vinculadas con señales de proliferación y apoptosis celular. Una de ellas, la MKP-1 se ha detectado sobre expresada en estadios iniciales de cáncer de próstata, incluso en neoplasias intra-epiteliales prostáticas (NIP).

En un estudio de 51 casos se observó que, a medida que aumentaba el grado histológico y estadio de la enfermedad, disminuía su expresión (7).

La sobreexpresión de bcl-2 confiere a las células tumorales prostáticas resistencia a la apoptosis. Esta activación, junto con mutaciones del p-53 (gen supresor de tumores), es un paso frecuente hacia la progresión a estadios avanzados o resistentes a la castración. Es un punto de ataque en terapias dirigidas (8).

Otros genes supresores de tumores, como el PTEN/MMAC1, codifica una fosfatasa que regula la ruta PI3k/AKT/mTOR, en los tumores de próstata podemos encontrarla reducida o perdida (9) y posiblemente influye en el potencial metastásico y en el desarrollo de resistencia a andrógenos (10).

Mutaciones en el p53, gen regulador del ciclo celular, en tumores primarios de próstata presentan mayor potencial metastásico (11). Además, una expresión anómala del mismo, está relacionado con el aumento de tasas de fallo bioquímico tras tratamientos de radioterapia y hormonoterapia (12).

El análisis de biomarcadores en orina como el PCA3 para determinar los niveles de ARNm es un descubrimiento reciente que mejora la especificidad el diagnóstico del cáncer de próstata (13) (14).

Cáncer de próstata hereditario: consejo genético.

Existe una predisposición genética a desarrollar cáncer de próstata, aunque solo un 5-10% de los casos tienen un componente hereditario (15). En estos casos, suelen ser tumores con edades de presentación tempranas, más agresivos y con mayor mortalidad (16).

Para definir el cáncer de próstata hereditario (CPH), utilizamos los Criterios de Hopkins, que son:

- Tres o más familiares de primer grado con cáncer de próstata.
- Cáncer de próstata en al menos tres generaciones familiares sucesivas (tanto materna como paterna).
- Al menos, dos casos de cáncer de próstata diagnosticados antes de los 55 años en familiares de primer o segundo grado (17).

Las familias necesitan cumplir solo uno de estos criterios, para considerarse portadoras de CPH.

Según la última versión de las guías *the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) on management of prostate cancer (version 2.2020)* (18), se recomienda valoración en una unidad de consejo genético:

- Antecedentes familiares de mutaciones en línea germinal de alto riesgo.
- Historia familiar de primer grado (hermano, padre) o varios miembros de la familia, diagnosticados de cáncer de próstata de alto riesgo menores de 60 años o que fallecieron por esa causa.
- Ascendencia judía asquenazi.
- Tener en el mismo lado de la familia, tres o más cánceres diagnosticados antes de los 50 años, de entre los siguientes: cáncer de las vías biliares, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de endometrio, cáncer gástrico, cáncer renal,

melanoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata de riesgo intermedio o alto, cáncer de intestino delgado o cáncer urotelial.

- Antecedente personal de cáncer de próstata de alto riesgo (Gleason ≥ 7) con ascendencia judía asquenazi; con uno o más familiares cercanos con cáncer de mama a la edad ≤ 50 años o con cáncer de ovárico, cáncer de páncreas o cáncer de próstata intraductal a cualquier edad; o dos o más familiares cercanos con cáncer de mama o próstata (cualquier grado) a cualquier edad.
- Antecedente personal de cáncer de próstata con afectación ganglionar o metastásico, y/o histología intraductal identificada en el tumor primario.

Esta herencia es compleja, y podemos observar varios mecanismos implicados: autosómico dominante, autosómico recesivo y ligados al cromosoma X (19).

Los genes implicados en el CPH y su localización susceptible dentro de los cromosomas son los siguientes: HPC 1 (1q24–q25), HPC2 (17p), PCAP (1q42.2– q43), HPCX (Xq27–q28), CAPB (1p36), HPC20 (20q13) y MSR1 (8p21–q23).

Además, las mutaciones BRCA 1 y BRCA 2 (autosómico dominante), tienen alta penetrancia y se han descrito también en otros tumores como en cáncer de mama y cáncer de ovario y otros menos frecuentes como el cáncer de páncreas y el melanoma (20).

Otras mutaciones, como menor penetrancia, se han descrito en los siguientes genes: PALB2, NBS1 (8q21), CHEK2 y KLF6 (19) .

Factores de riesgo

a. Edad

La incidencia en el cáncer de próstata aumenta con la edad, observando un pico máximo entre los 65 a los 74 años (21).

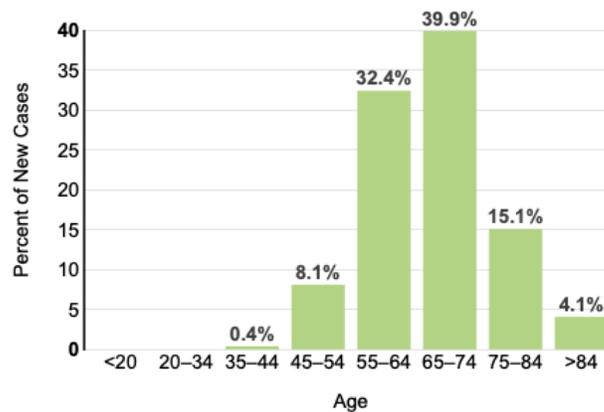


Figura 2 Gráfica de incidencia de cáncer de próstata por edad.

En edades inferiores, es más infrecuente el diagnóstico, y los casos que observamos están relacionados con una historia genética familiar o por detecciones tempranas en analíticas del antígeno prostático específico (PSA), pese a que no existe un programa de detección precoz en estos tumores.

La prevalencia de casos ocultos de cáncer de próstata, es decir, en hombres fallecidos por otras causas que se ha realizado autopsia, es más alta que en los casos vivos diagnosticados (22). Por lo que podemos considerarla una enfermedad del anciano.

b. Dieta

Una dieta rica en grasas animales y pobre en vegetales se asocia con mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata (23). El consumo abusivo de carne roja (rica en ácido alfa-linolénico) puede incrementar el riesgo de cáncer de próstata hasta 12 veces más (24) que en el resto de la población. Por el contrario, otros alimentos, como los licopenos y derivados del tomate, tienen un efecto protector sobre este cáncer (25).

La soja y derivados, como las flavonas e isoflavonas, son plantas naturales que contienen actividad estrogénica. Estos fitoestrógenos de la soja ejercen un efecto protector por su poder estrogénico, además producen la inhibición de la enzima 5-AR, que disminuye la concentración de dihidrotestosterona androgénica activa. Por ello, existen varias publicaciones que refuerzan la hipótesis de que los varones asiáticos, grandes consumidores de soja en su dieta, tienen menor incidencia de cáncer de próstata, aunque si lo desarrollan, el comportamiento es más agresivo (26).

c. Obesidad

La obesidad en varones puede aumentar entre 2 y 6 veces el riesgo de padecer cáncer de próstata (27). Se asocia a las alteraciones de la conversión hormonal en el tejido graso, y a la mayor concentración de hormonas esteroideas y factor de crecimiento insulínico (IGF). Los IGF (IGF-1 e IGF-2) son polipéptidos que regulan la proliferación, diferenciación y apoptosis de las células tumorales prostáticas, relacionando el estilo de vida sedentario con el desarrollo de cáncer de próstata (28).

c. Tabaco.

La mayor revisión relacionada con el tabaco es un metaanálisis de 24 estudios prospectivos y 50.000 varones con cáncer de próstata, que evidencian un mayor riesgo de muerte en aquellos pacientes con alto consumo tabáquico (29).

d. Raza

Es más frecuente en personas de raza negra que en hispanos, puede estar asociado a factores dietéticos, como observamos en la raza asiática y el consumo de soja, comentado anteriormente, o genéticos (30). De hecho, la edad de presentación en raza negra es más temprana y con peor pronóstico (PSA y Gleason más elevado y estadio de la enfermedad avanzados) (31).

e. Hormonas

Los andrógenos son los precursores de la carcinogénesis prostática, por ello su papel se ha estudiado en numerosos estudios clínicos. Sabemos que la testosterona es el principal andrógeno secretado por los testículos. Las células prostáticas se encargan de convertir la testosterona en dihidrotestosterona, y esto lo lleva a cabo la enzima 5-alfa-reductasa (32).

Este vínculo derivó en desarrollar el Ensayo de prevención del cáncer de próstata (PCPT) (33) y el Ensayo REDUCE (34), que utilizó finasteride y dutasteride respectivamente, para bloquear la conversión de testosterona a dihidrotestosterona, pero no se encontraron beneficios en supervivencia en ninguno de ellos, y en cambio, sí se

detectaron casos de cáncer de próstata de alto grado, por ello no se recomiendan como prevención de manera rutinaria (35).

Un metaanálisis de 18 ensayos prospectivos, que incluyó 3.886 hombres con cáncer de próstata y 6.438 controles, no observó asociación entre las concentraciones séricas de testosterona, dihidrotestosterona y otros derivados de andrógenos activos con mayor riesgo de cáncer de próstata, ni tampoco con los niveles séricos de estrógenos (36).

1.3 Anatomía.

La próstata es un órgano glandular fibromuscular, accesorio del aparato reproductor masculino que rodea la porción inicial de la uretra, a la que vierte su secreción. Se sitúa inferior a la vejiga, superior al diafragma urogenital, posterior a la sínfisis del pubis y anterior al recto (Figura 3).

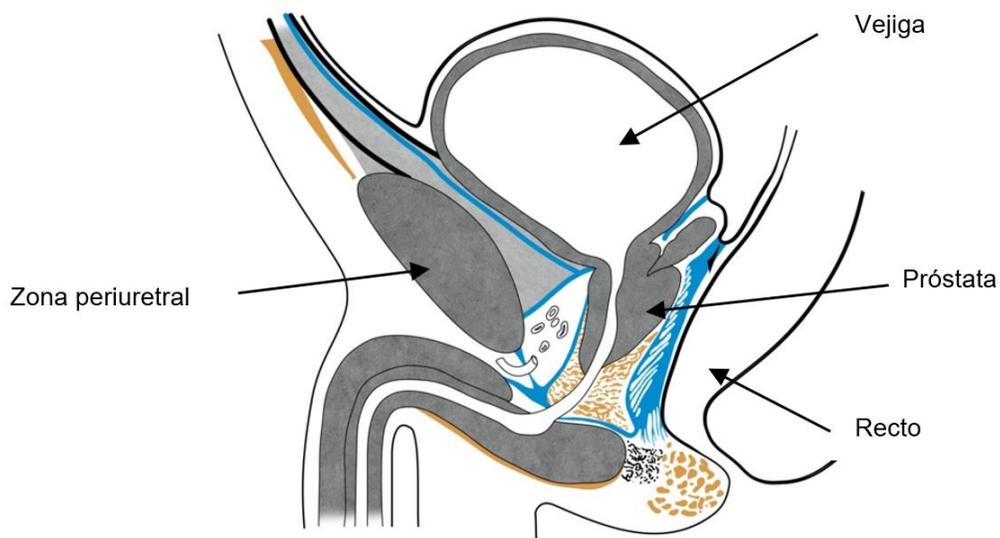


Figura 3 Celda prostática (cedida por Dr. Prada).

Es pequeña e inactiva hasta la pubertad, pero a partir de ese momento, debido al aumento de producción de testosterona, inicia un rápido crecimiento que culmina a los veinte años.

La atraviesan: la uretra prostática y los conductos eyaculadores (Figura 8).

División según nomenclatura anatómica

Lóbulo derecho e izquierdo, que están separados por el surco prostático palpable que se encuentra en su cara posterior (37). Cada uno de ellos se subdivide en cuatro lobulillos:

- *Lobulillo infero-posterior*: Situado por detrás de la porción distal de la uretra y por debajo de los conductos eyaculadores.
- *Lobulillo infero-lateral*: Porción más inferior y lateralmente.
- *Lobulillo supero-medial*: Porción que rodea el conducto eyaculador.
- *Lobulillo antero-medial*: Porción que delimita lateralmente la uretra proximal.

División histológica

Se divide la glándula prostática en cinco zonas concéntricas, basadas en sus diferencias histológicas y clínicas (38) (Figura 4).

- *Zona anterior*: Contiene estroma fibromuscular.
- *Zona periférica o externa (lobulillo ínfero-posterior más lobulillo ínfero-lateral)*:
Corresponde a las glándulas prostáticas principales y constituye el 70% del tejido glandular de la próstata. Esta zona es la más susceptible a la inflamación y

también es el sitio de la mayoría de los carcinomas prostáticos. La zona periférica se puede palpar a través de la pared anterior del recto.

- *Zona central o interna (lobulillo inferio-posterior más lobulillo infero-lateral):* Contiene alrededor del 25% del tejido glandular y es resistente tanto a los carcinomas como a la inflamación. En comparación con las otras zonas, las células de la zona central poseen características morfológicas diferentes (citoplasma apenas basófilo y más prominente y núcleos más grandes desplazados a diferentes alturas en las células contiguas). Posiblemente estas diferencias se deban a que esta zona se origina embriológicamente, a partir de la inclusión de células del conducto mesonéfrico en la próstata en desarrollo (mismo origen que el epitelio del conducto deferente, vesículas seminales y uréter).
- *Zona transicional:* Se localiza antero lateralmente al segmento proximal de la uretra prostática. Contiene glándulas mucosas. En las personas mayores, las células parenquimatosas de esta zona, con frecuencia sufren una proliferación extensa (hiperplasia) y forman masas nodulares de células epiteliales. Como esta zona está muy cerca de la uretra prostática, estos nódulos pueden comprimir la uretra y causar dificultad miccional. Este trastorno se conoce como hipertrofia benigna de próstata (HBP).
- *Zona periuretral:* Es la zona glandular que rodea directamente el segmento proximal de la uretra prostática. Contiene glándulas mucosas y submucosas. En etapas avanzadas de la HBP, esta zona puede sufrir una proliferación patológica, pero sobre todo de los componentes estromales.

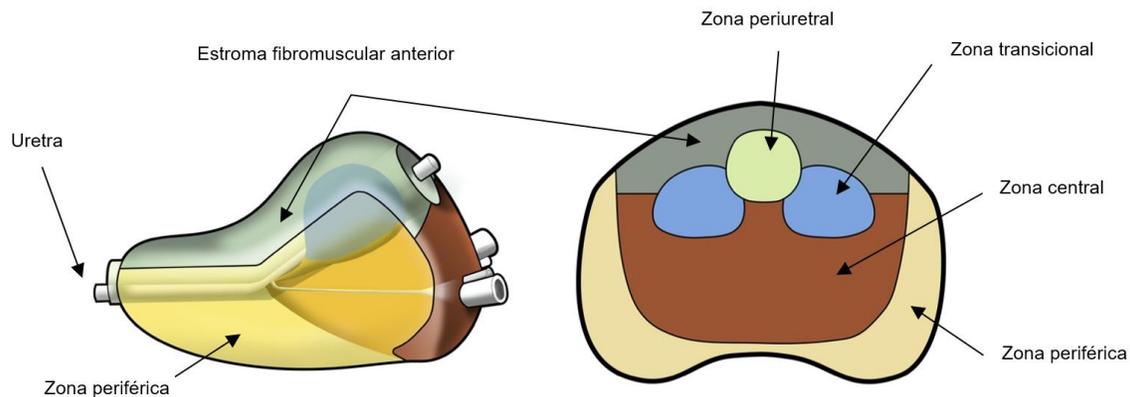


Figura 4 Anatomía topográfica de la próstata. Distribución zonal (cedida por Dr. Prada).

Junto a los nódulos glandulares de la zona de transicional, esta proliferación causa un aumento de la compresión uretral y una mayor retención de orina en la vejiga.

Vascularización

La irrigación arterial de la próstata procede de las arterias vesicales inferiores, que son ramas de la arteria ilíaca interna. Se pueden originar otras ramas prostáticas de cualquiera de las ramas viscerales de la ilíaca interna, más frecuentemente de la arteria rectal media (hemorroidal media).

El plexo venoso prostático, formado por vasos de gran calibre, se continúa en la parte superior con el plexo venoso vesical y posteriormente con el plexo rectal. El drenaje lo hace a través de las venas vesicales, afluentes de las venas ilíacas internas (Figura 5).

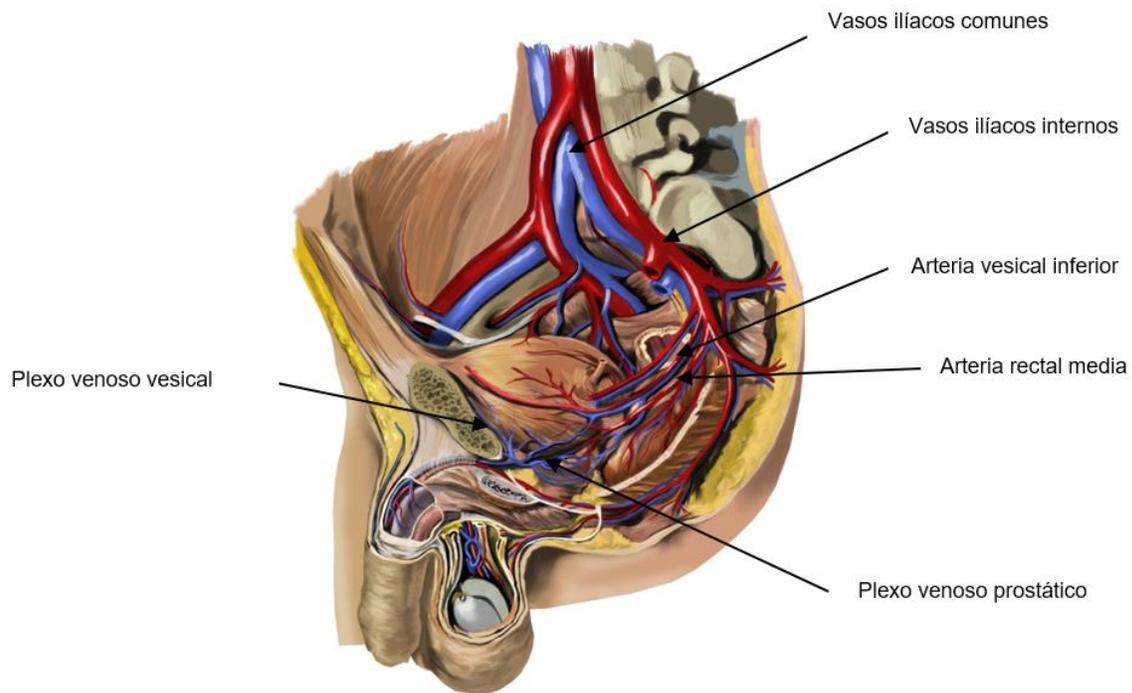


Figura 5 Principales ramas arteriales y venosas pélvicas (cedida por Dr. Prada).

Los vasos linfáticos, que proceden de la mayoría de las vísceras pélvicas, drenan principalmente en nódulos linfáticos distribuidos a lo largo de los vasos ilíacos internos y externos, que, a su vez, drenan hacia los nódulos relacionados con los vasos ilíacos comunes y después, hacia nódulos lumbares (39) (Figura 6).

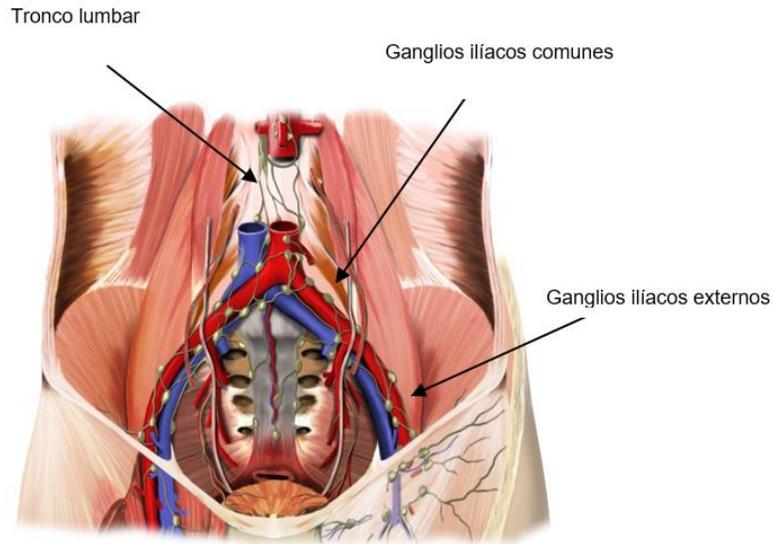


Figura 6 Principales vías de drenaje ganglionar (cedida por Dr. Prada).

Inervación

La inervación vegetativa de la próstata (vesículas seminales, glándulas bulbouretrales y pene) procede del plexo prostático, una ramificación del plexo hipogástrico inferior (40). Los plexos hipogástricos inferiores, situados uno a cada lado de las vísceras pélvicas, están constituidos por (Figura 7):

- Fibras simpáticas pre y postganglionares: llegan al plexo a través de los nervios espláncnicos pélvicos y de los nervios hipogástricos, originados de la división del plexo hipogástrico superior.
- Fibras parasimpáticas pre y postganglionares: Procede del parasimpático sacro.
- Fibras aferentes viscerales (algésicas) y eferentes somáticas: Menos definidas.

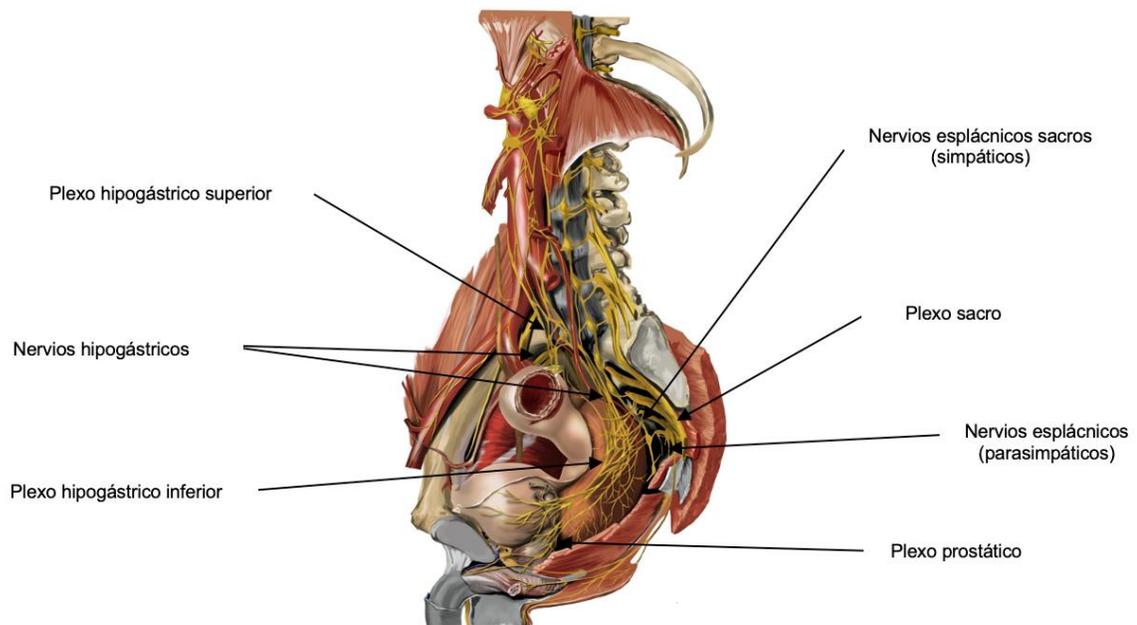


Figura 7 Sistema nervioso vegetativo (cedida por Dr. Prada).

La acción del simpático es la contracción del músculo liso de estas estructuras, responsable de la eyaculación, así como un efecto vasoconstrictor. La inervación parasimpática tiene un efecto vasodilatador que produce un aumento del flujo sanguíneo responsable de la erección (41).

1.4 Histopatología.

La glándula prostática está formada por glándulas túbulo-alveolares ramificadas que desembocan en la uretra prostática.

El estroma conjuntivo de células (fibroblastos y células musculares lisas) y fibras (de colágeno y algunas elásticas) integran tanto a estas glándulas como a los conductos prostáticos.

A la próstata la rodea una fina cápsula fibrosa, que en la parte interior contiene una capa más gruesa de células musculares lisas que forman tabiques y hacen que las células musculares se mezclen con el componente fibrocolágeno, rico en fibroblastos. Los tabiques, penetran en el órgano y forman un estroma de relleno que sostiene a todas las estructuras glandulares (42).

Las glándulas túbulo-alveolares se ordenan formando tres regiones, todas ellas alrededor de la uretra:

- Glándulas mucosas o periuretrales internas.
- Glándulas submucosas o periuretrales externas.
- Glándulas principales o periféricas.

Esta distribución diferenciada, explica que en la hipertrofia benigna de próstata, se afecten las glándulas mucosas y submucosas y, en el cáncer de próstata son las glándulas periféricas las que se comprometen (43).

Las glándulas se vacían por los conductos excretores independientes, que desembocan en la pared posterior de la uretra prostática a cada lado del colículo seminal, denominado veru montanum. El control de estas glándulas es hormonal y depende de niveles suficientes de testosterona para mantener su conformación.

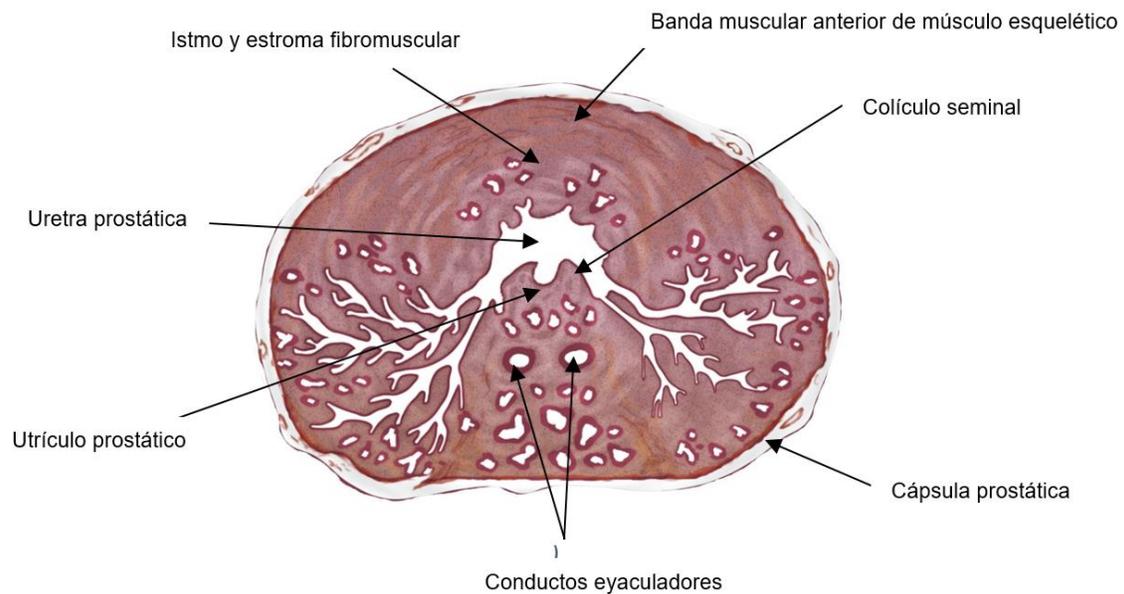


Figura 8 Corte sagital de una próstata (imagen cedida por el Dr. Prada).

El 95% de los cánceres de próstata son adenocarcinomas, sólo existe un 5% de células transicionales. La OMS clasifica a los tumores en: epiteliales (donde encontramos el adenocarcinoma), no epiteliales (como carcinosarcoma, melanoma maligno o leiomiomas) y mixtos.

La base para el diagnóstico histológico de adenocarcinoma de próstata es la alteración de la arquitectura glandular, la pérdida de células basales y los cambios en las características nucleares de las células del revestimiento glandular.

Criterios mayores	Criterios menores
<ul style="list-style-type: none"> • Arquitectónico: glándulas pequeñas infiltrantes o glándulas cribiformes demasiado grandes o irregulares para representar una neoplasia intraepitelial prostática de alto grado (PIN). • Capa unicelular (ausencia de células basales). • Atipia nuclear: agrandamiento nuclear y nucleolar 	<ul style="list-style-type: none"> • Mucina azul tenue intraluminal (secreciones mucinosas basófilas o teñidas de azul). • Secreciones amorfas rosadas. • Figuras mitóticas. • Cristaloides intraluminales. • PIN de alto grado adyacente. • Citoplasma anfófilo

Tabla 2 Criterios diagnósticos de adenocarcinoma de próstata

El sistema de clasificación Gleason es el más utilizado a nivel mundial. Se basa en el grado de diferenciación glandular y el patrón de crecimiento tumoral en el estroma prostático. Creada en 1966 por Donald Floyd Gleason, ha sufrido varias actualizaciones. En 2014, tiene lugar la reunión de consenso de la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP) que modifica la escala de Gleason, presentando cinco patrones de crecimiento (44), y publicándolo en 2016 (Figura 9).

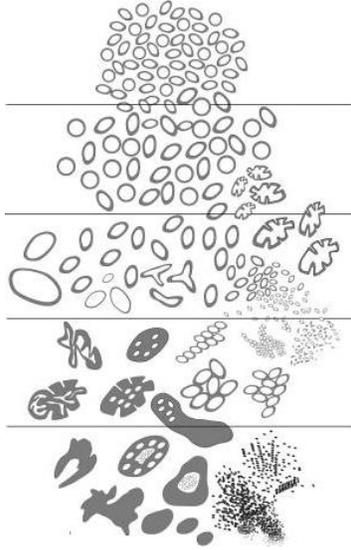


Figura 9 Gradación de Gleason modificada por la ISUP en 2014.

Estos cinco patrones de clasificación básicos, se utilizan para formar una puntuación histológica, que puede variar de 2 a 10 (45). El patrón primario es el que predomina en el área en una simple inspección visual. En cambio, el patrón secundario es el segundo patrón más común en la muestra. Si solo se tiene un grado en la muestra de tejido, ese grado se multiplica por dos para obtener la puntuación. Si hay carcinoma de alto grado (patrón 4 o 5) y un patrón de bajo grado < 5% del tumor, el componente de bajo grado no se debe incluir en la puntuación.

El único entorno en el que no se debe asignar un grado de Gleason a un adenocarcinoma de próstata es tras un tratamiento hormonal o de radioterapia, además esta clasificación solo se aplica a los adenocarcinomas dentro de la glándula prostática (46). En los casos de enfermedad metastásica, se recomienda realizar tinciones inmunohistoquímicas para PSA, fosfatasa ácida prostática (PAP) y NKX3 (gen supresor de tumores).

Diseminación tumoral

Los tumores localizados en la glándula periférica prostática pueden extenderse fuera de ella a través de la invasión del espacio perineural. Este dato aislado no empeora el pronóstico, solo representa la extensión del tumor a lo largo de un plano sin existir invasión linfática.

La diseminación local puede abocar a la afectación de las vesículas seminales, cuando el tumor se extiende desde la base prostática y atraviesa la cápsula prostática, invadiendo el tejido blando que rodea a las vesículas seminales y llegando a la pared muscular de las mismas. Esta diseminación local también puede comprometer a la pared del recto (47).

La diseminación a distancia más frecuente en el cáncer de próstata son los ganglios linfáticos y el hueso (48).

1.5 Clínica.

El cáncer de próstata tiene una presentación generalmente asintomática, ya que la mayoría de tumores se desarrollan en la glándula periférica.

Si los pacientes presentan sintomatología, lo más frecuente es que sea consecuencia de una hipertrofia benigna, caracterizado por un síndrome obstructivo-irritativo del tracto urinario inferior (urgencia, incontinencia, etcétera).

Cuando los síntomas son derivados del propio cáncer, la enfermedad ya se encuentra en un estado localmente avanzado y, por tanto, puede existir invasión de uretra

u órganos vecinos (como la vejiga o el recto), presentando hematuria, estranguria obstructiva grave, incontinencia continua o hematospermia, entre otros.

1.6 Diagnóstico.

Para el correcto diagnóstico del cáncer de próstata, se requieren una serie de estudios:

- Historia clínica con exploración física (tacto rectal).
- Analítica con marcador tumoral PSA.
- Biopsia de próstata (transrectal o transperineal) guiada por ecografía.
- Estudios de imagen:
 - Resonancia multiparamétrica (RMmp) de próstata.
 - Tomografía axial computarizada (TAC).
 - Gammagrafía ósea (GO).
 - Tomografía por emisión de positrones (PET) colina.

Detección precoz

En nuestro país, no existe programa de detección precoz (prevención secundaria) para el cáncer de próstata, como si lo hay en cáncer de mama y cáncer colorrectal.

El European Randomized Study of screening of prostate cancer (ERSPC) (49), evaluó el efecto del cribado con análisis de PSA en más de 180.000 varones, de los cuales 162.389 tenían entre 55-69 años. Se observó una reducción de la mortalidad en un 21% a los 14 años de seguimiento, sin embargo, también observaron un riesgo excesivo de diagnósticos y sobre tratamiento de tumores que no causarían la muerte al paciente. Una revisión sistemática Cochrane (50), de más de 340.000 pacientes

recogidos en 5 estudios, mostró que el ERSPC era el único donde el cribado poblacional presentaba un beneficio en la disminución de la mortalidad específica por cáncer.

Esto se debe a que existen otros escenarios que pueden ser la causa de elevación de PSA, como en la HBP (51).

En 2020, se publicó la última guía de consenso sobre manejo del cáncer de próstata, entre European Association of Urology (EAU) - European Association of Nuclear Medicine (EANM) – European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) – European Society of Urogenital Radiology (ESUR) – International Society of Geriatric Oncology (SIOG), en el que recomiendan, con un nivel de evidencia 2b, hacer cribado en aquellos pacientes de alto riesgo de padecer cáncer de próstata, como son: hombres mayores de 50 años, hombres mayores de 45 años con antecedente familiar de cáncer de próstata y aquellos de raza afroamericana mayores de 45 años. Aunque recalcan, que debe ser consensuado con el paciente y valorar riesgos y beneficios (52).

A día de hoy, no hay consenso sobre el posible beneficio de un programa de detección precoz del cáncer de próstata en hombres asintomáticos.

Tacto rectal

La mayoría de los tumores de próstata se desarrollan en la glándula periférica, que es accesible al tacto rectal. Nos ofrece información anatómica (volumen, consistencia, forma, asimetrías, nódulos, etc.) y sintomática, como dolor. Como método diagnóstico exclusivo, ofrece una especificidad y sensibilidad inferior al 60% (53), pero junto con una determinación en sangre de PSA, es el método inicial de diagnóstico.

Marcadores tumorales

El PSA es el marcador tumoral específico para el diagnóstico del cáncer de próstata (54). Es una glicoproteína producida por el tejido prostático, pero también por otros tejidos del organismo. En el hombre normal, la concentración sérica de PSA es baja, ya que el PSA circundante es producido por el hígado y no por la próstata. En los casos de hombres diagnosticados de cáncer de próstata, la concentración sérica aumenta debido a que el PSA es producido y liberado a la circulación por la próstata.

Se recomienda, previo a la determinación analítica, no realizar procedimientos ni actividades que puedan alterar su valor.

Biopsia

Desde la primera biopsia de próstata documentada en 1922 y la primera biopsia guiada por ecografía transrectal en 1960 hasta la actualidad, se han producido muchos cambios en este método diagnóstico.

La biopsia extensiva se caracteriza por la toma de 12 cilindros (6 de cada lóbulo prostático), tan posterior y periférico como sea posible, bien identificados y distinguiendo las diferentes áreas de un mismo lado (basal, medial y apical). De este modo se ha conseguido aumentar el valor predictivo positivo y aumentar la concordancia con la pieza de prostatectomía.

La vía de abordaje, rectal o transperineal, cuando se toman el mismo número de cilindros y no se tiene imagen previa con RMmp, ofrece similares tasas de detección (55), aunque el riesgo de infección es menor a nivel transperineal (56). En el caso de tener estudio de imagen previo con RMmp, se debe completar la zona sospechosa tumoral con

una biopsia dirigida. La última revisión en 2019 de la conferencia de consenso ISUP, recoge como realizar y nominar las biopsias prostáticas en función de si se tiene lesión diana o no (57).

Ecografía transrectal

Las primeras imágenes ecográficas transrectales de la próstata para aplicación clínica, se obtuvieron en 1971 por Watanabe (58). Desde este hallazgo, la ecografía transrectal (ETR) se ha utilizado en el estudio de la glándula prostática y como guía para la aplicación de diversos tratamientos (Figura 10).

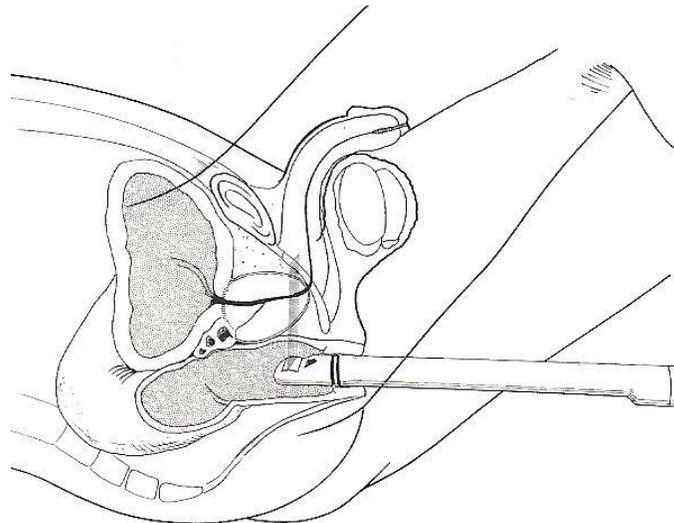


Figura 10 Sonda ecográfica transrectal para imagen axial de la glándula prostática.

Teniendo en cuenta el modelo anatómico de Neal (37), la zona periférica ecográficamente tiene una reflectividad media que se define como isoecoica y que se utiliza como referencia ecográfica en la exploración de la glándula prostática. La zona central tiene una reflectividad ecográfica parecida a la zona periférica, siendo difícil la diferenciación ecográfica entre ellas (59). En estas zonas se desarrollarán entre el 70-

80% de los tumores de próstata. Las lesiones tumorales más frecuentes por ecografía van a ser los nódulos hipoecogénicos (Figura 11). Esto es debido a que la estructura normal de la glándula se sustituye por masas de células sin estructura reconocida, disminuyendo las interfaces glándula-estroma y, por tanto, la cantidad de ecos reflejados. Estos nódulos pueden ser únicos o múltiples y encontrarse diseminados por toda la glándula prostática. Si la extensión es mayor, pueden verse áreas hipoecogénicas que llegan hasta la zona transicional.

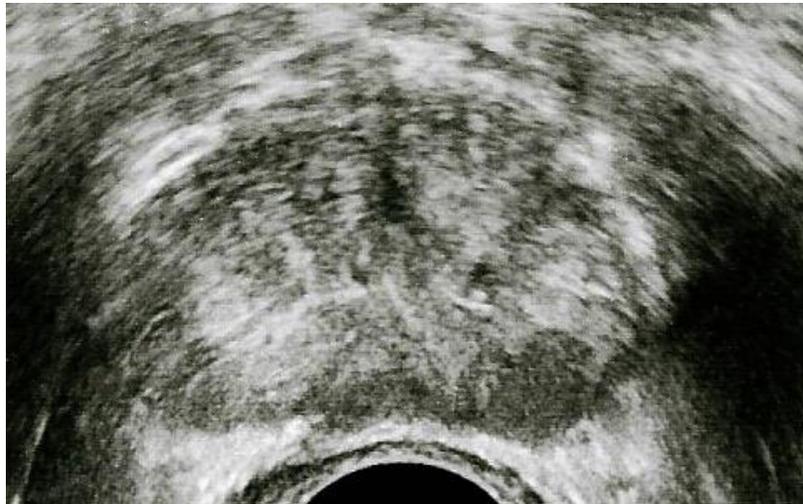


Figura 11 Corte axial de ecografía transrectal prostática con nódulo hipoecogénico sospechoso de malignidad, en glándula periférica.

Estudios de imagen

- *Resonancia magnética multiparamétrica de la próstata.*

La unión del estudio morfológico y funcional ha sido un salto en la utilización de la RM como método diagnóstico en el cáncer de próstata clínicamente significativo. Dentro del estudio morfológico, la secuencia T2 (Figura 12) aporta información anatómica y de relación de la glándula prostática con las estructuras vecinas (60)

permite distinguir el cáncer de próstata con un 86% de sensibilidad y 55% de especificidad.

En el estudio funcional, se recogen: difusión (DWI), perfusión (DCE) y espectroscopia (MRS).

Por tanto, la RMmp de alta resolución (1,5T o 3T) tiene alta sensibilidad y valor predictivo negativo, que consigue aumentar cuando se evalúan tumores de alto grado y con volumen superior a 0,5ml (61).

En 2012, la ESUR y el American College of Radiology, consensuaron una escala para clasificar las lesiones en RMmp y mejorar la detección del cáncer de próstata: Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) (62) (Tabla 3):

PI-RADS 1	Muy baja probabilidad de cáncer de próstata clínicamente significativo
PI-RADS 2	Baja probabilidad de cáncer de próstata clínicamente significativo
PI-RADS 3	Probabilidad intermedia para cáncer de próstata clínicamente significativo
PI-RADS 4	Alta probabilidad de cáncer de próstata clínicamente significativo
PI-RADS 5	Muy alta probabilidad de cáncer de próstata clínicamente significativo

Tabla 3 Clasificación PI-RADS por RMmp.

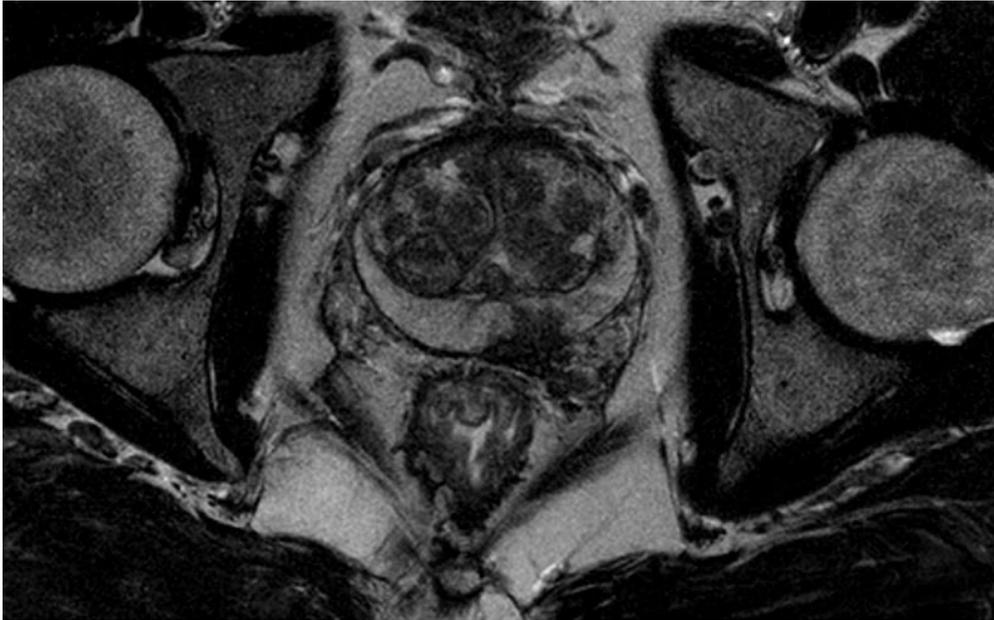


Figura 12 RM T2 corte axial de próstata con lesión PIRADS 5 en glándula periférica izquierda con afectación capsular.

- *Tomografía axial computarizada toraco-abdomino-pélvica.*

Se utiliza para detección ganglionar y de enfermedad diseminada en otras partes del organismo. Aunque ofrece baja sensibilidad y especificidad, considera patológicos los ganglios a partir de un centímetro de eje corto (Figura 13). Si ofrece mejores resultados para detectar afectación visceral. Se recomienda como estudio de extensión en tumores de riesgo intermedio desfavorable y alto riesgo (46).

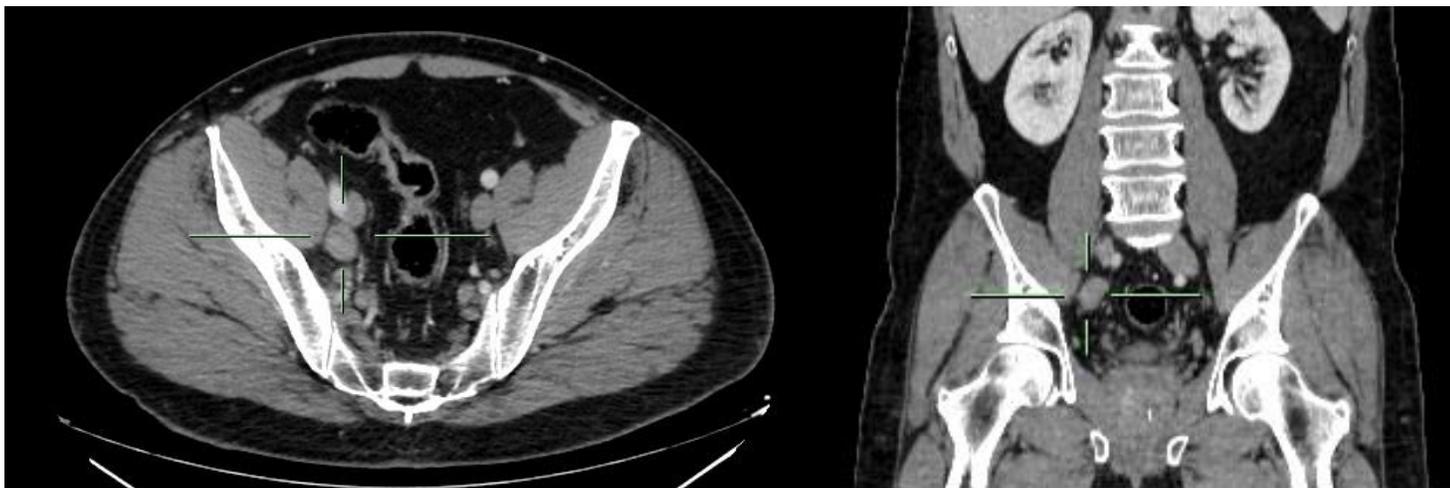


Figura 13 Imagen de TAC axial (derecha) y coronal (izquierda) de adenopatía ilíaca interna derecha patológica.

- **Gammagrafía ósea.**

El hueso es el órgano más frecuente de asiento de metástasis producidas por el cáncer de próstata. La GO ofrece una sensibilidad del 79% y especificidad del 82% (63) para detección de este tipo de lesiones secundarias, aunque los resultados son mejores con valores de PSA > 10ng/ml (incluso > 20ng/ml), \geq T3 y Gleason \geq 8 (46) (Figura 14).

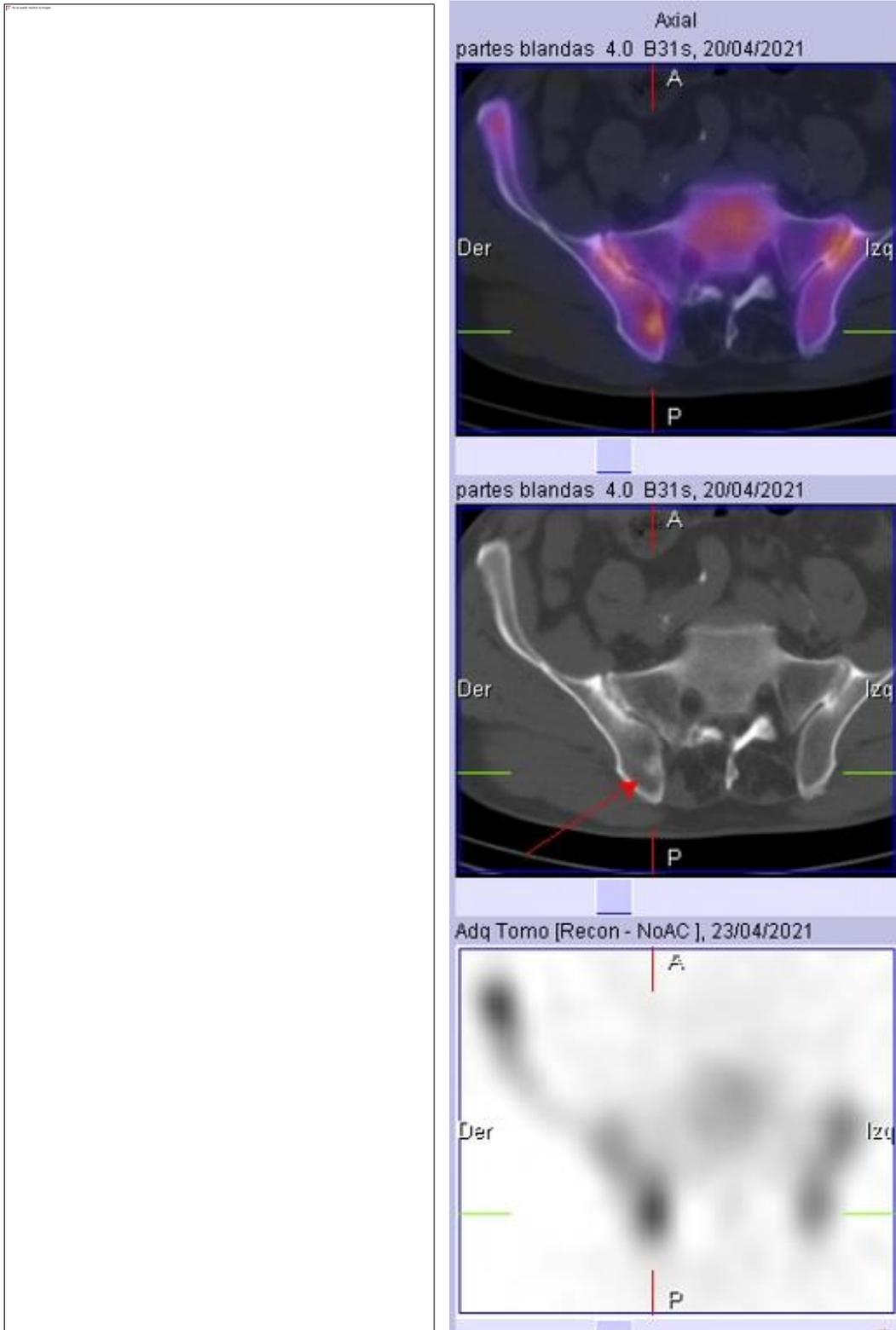


Figura 14 Metástasis óseas en pubis (izquierda) e isquion (derecha).

- *PET colina.*

Nos ofrece información local a nivel de la glándula prostática y a distancia. Se fusiona la imagen funcional marcada con colina con la anatómica obtenida con el TAC. El alto nivel de metabolitos de colina en la próstata, así como su menor eliminación urinaria, hacen que sea un estudio más sensible que el PET glucosa. Para valores de PSA < 1ng/ml, la sensibilidad es menor (40%) frente a valores de PSA > 4ng/ml, que aumenta hasta cifras del 87% (64). Por ello, su uso se recomienda en enfermedad avanzada y en recaídas tras tratamientos radicales (Figura 15).

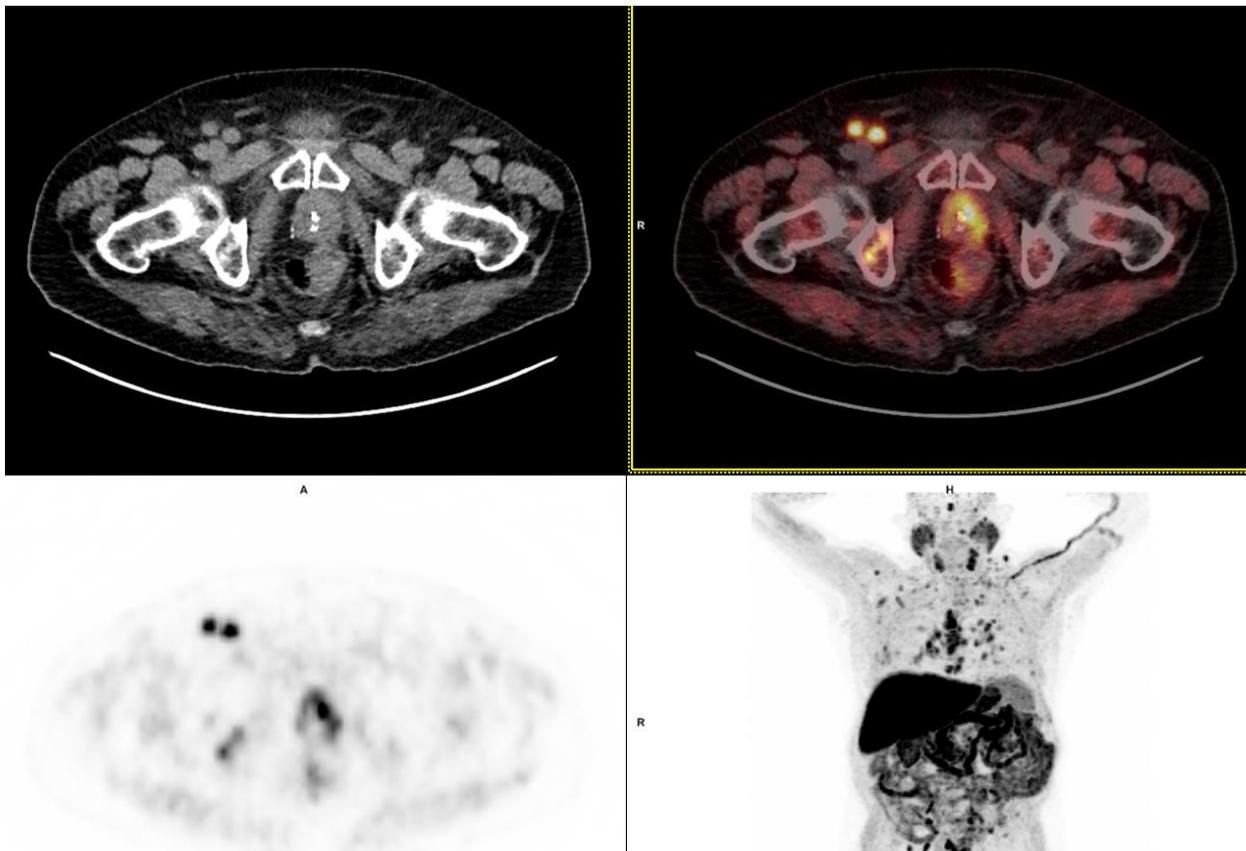


Figura 15 Imagen corporal de PET colina en cáncer de próstata con afectación metastásica múltiple.

- *Resonancia magnética de cuerpo entero.*

Recientes estudios han demostrado que es más sensible a la detección de metástasis óseas que la gammagrafía ósea y la radiografía en cáncer de próstata avanzado (65). Comparado con el PET colina también es superior en sensibilidad, pero el PET colina obtiene mayor especificidad en la detección de lesiones óseas.

- *PET antígeno específico de membrana marcado con galio (86Ga-PSMA).*

Los estudios de imagen clásicos que se utilizan para completar el estadiaje del cáncer de próstata de riesgo intermedio y alto, son el TAC toraco-abdomino-pélvico y la gammagrafía ósea. De hecho, sobre ellos se han aprobado los nuevos fármacos en enfermedad avanzada (66). En poco tiempo, el PET PSMA, ha empezado a tomar protagonismo (67).

Comparando con estos estudios de imagen, su efectividad para detectar afectación ganglionar y ósea/visceral aumenta en un 25% y un 6%. En un reciente estudio con pacientes de cáncer de próstata de alto riesgo, la precisión para detectar metástasis aumentaba en un 27% (68). Estos datos aún no sabemos como van a reflejarse en la clínica, además que su disponibilidad no está extendida y no hay estudios que comparen resultados de tratamiento basados en esta prueba de imagen. Se necesitan datos más robustos para recomendarlo como prueba de rutina en el tratamiento del cáncer de próstata avanzado.

1.7 Estadificación y pronóstico.

Los objetivos de la estadificación en el cáncer de próstata son elegir el mejor tratamiento en función de la extensión de la enfermedad y conocer el pronóstico de la misma.

Dado que actualmente el abordaje del cáncer es multidisciplinar, dentro de los comités de tumores, desarrollar protocolos clínicos que nos permitan optimizar los tratamientos y mejorar la toma de decisiones, hace necesario una buena estadificación previa.

Estadificación clínica.

Actualmente se utiliza la última actualización (8ª) del sistema de clasificación TNM (tumor-nodo-metastases) adoptado por el American Joint Committee on Cancer (69) .

Estadificación T

Como he mencionado anteriormente, las pruebas que nos confirman si se trata de una enfermedad localizada o con extensión extracapsular son: tacto rectal, ecografía transrectal, biopsia de próstata y RMmp.

Estadio T
Tx No se puede evaluar
T0 No hay evidencia de tumor primario
T1 No palpable/no visible por imagen T1a Hallazgo histológico incidental del tumor en el 5% o menos del tejido resecado T1b Hallazgo histológico incidental del tumor en más del 5% del tejido resecado T1c Tumor identificado por biopsia de aguja en uno o ambos lóbulos, pero no palpable
T2 Tumor palpable y confinado dentro de la próstata T2a El tumor afecta a la mitad de un lóbulo o menos T2b El tumor afecta a más de la mitad de un lóbulo, pero no a ambos lóbulos T2c El tumor afecta a ambos lóbulos
T3 Tumor se extiende a través de la cápsula prostática, pero no está fijo o no invade estructuras adyacentes. T3a Extensión extracapsular (uni o bilateral) T3b Invade vesículas seminales
T4 Tumor fijo o invade estructuras adyacentes distinta a vesículas seminales, como el recto, vejiga, músculos elevadores, esfínter externo y/o pared de la pelvis

Tabla 4 Resumen de estadio T (tumor) según 8ª TNM.

Estadificación N

El TAC abdominal y la RMmp nos permite identificar las adenopatías patológicas, para ello tenemos en cuenta el tamaño y la forma. Adenopatía con eje corto > 8mm en pelvis y >10mm fuera de la pelvis, son sospechosas de malignidad con una sensibilidad inferior al 40% (70). Respecto a las técnicas de imagen más recientes se ha publicado

que el PSMA PET/TC tiene una sensibilidad mayor y especificidad parecida a la RMmp para la detección ganglionar en tumores de riesgo intermedio y alto riesgo (71).

Estadio N
Nx No se puede evaluar
N0 No enfermedad ganglionar
N1 Metástasis en ganglios regionales

Tabla 5 Resumen de estadio N (ganglionar) según 8ª TNM.

Estadificación M

Las pruebas de imagen más extendidas son la gammagrafía ósea y el TC toraco-abdomino-pélvico. Sin embargo, el PET/TC colina, el PSMA PET/TC y la RM de cuerpo entero, han demostrado tener mayor sensibilidad para la detección de adenopatías patológicas y metástasis óseas que las pruebas clásicas (72). Actualmente, no conocemos el beneficio clínico de esta detección tan precoz ni su implicación en la decisión de tratamientos locales o sistémicos en estos pacientes, por lo que su uso se recomienda en casos complejos o en recidivas y no como estudio rutinario.

Estadio M
M0 Ausencia de metástasis a distancia
M1 Metástasis
M1a Ganglio/s no regionales
M1b Hueso/s
M1c Otro/s sitio/s con o sin enfermedad ósea. Cuando hay varias localizaciones afectas.

Tabla 6 Resumen estadio M (metástasis) según 8ª TNM.

Estadificación anatomopatológica

Teniendo en cuenta lo descrito en el apartado de histopatología en relación a clasificación de Gleason (Figura 16, 17 y 18), los grados que recogemos en el informe anatomopatológico son:

Grado 1	Glándulas pequeñas y uniformes con cambios nucleares mínimos.
Grado 2	Acinis glandulares de tamaño medio, todavía separados por tejido estromal.
Grado 3	Variación marcada en el tamaño y organización glandular, y generalmente infiltración del estroma y tejidos adyacentes.
Grado 4	Atipia citológica marcada con infiltración extensa, y las glándulas no se muestran tan individualizadas como en los grados 1 a 3; presentan un patrón glandular irregular y cribiforme.
Grado 5	Células tumorales indiferenciadas.

Tabla 7 Grados de la clasificación Gleason.

El grado 1 y 2, no son los utilizados en la práctica clínica porque las células no tienen alteraciones respecto a la normalidad.

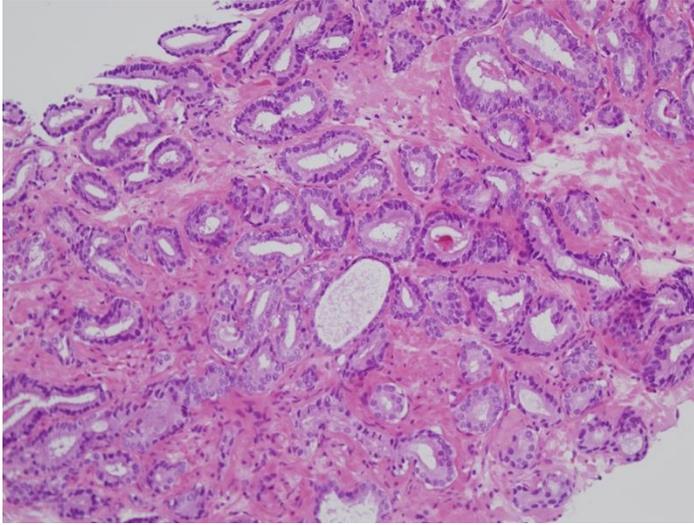


Figura 16 Gleason 3+3=6, grupo grado 1.

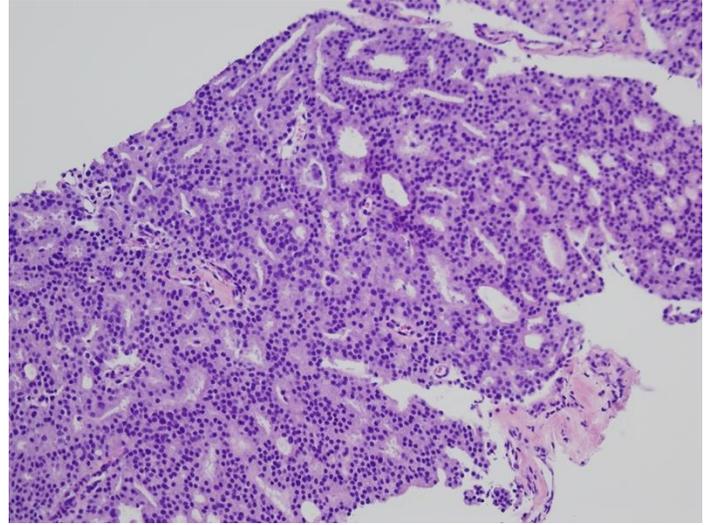


Figura 17 Gleason 4+4=8, grupo grado 4.

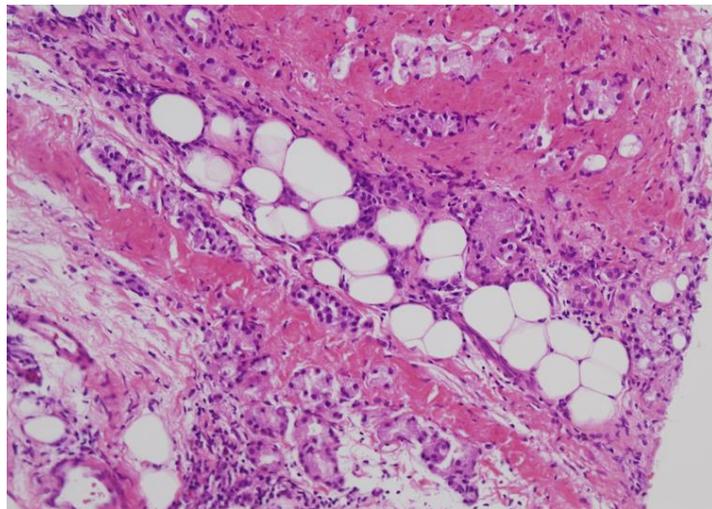


Figura 18 Extensión extracapsular con presencia de células tumorales en el tejido adiposo periprostático.

Pronóstico

Necesitamos conocer lo más exactamente posible la extensión de la enfermedad y el pronóstico a largo plazo del paciente, para así elegir el tratamiento más óptimo y no someterlo a tratamientos que puedan producir secuelas y deterioro de la calidad de vida, sin obtener un beneficio oncológico.

Para ello, existen varios sistemas que tratan de establecer el pronóstico a partir de PSA, estadio y grado de Gleason, de manera que, en nuestra práctica clínica habitual, utilicemos algoritmos que agrupen parámetros clínicos y anatomopatológicos para la toma de decisiones terapéuticas.

En 1998 se publica la clasificación de grupos de riesgo de D'Amico (73).

- Bajo riesgo: cT1-cT2a y Gleason 2-6 y PSA \leq 10 ng/ml.
- Riesgo Intermedio: cT2b o Gleason=7 o PSA 10.1-20 ng/ml.
- Alto riesgo: cT2c o PSA > 20ng/ml o Gleason >7, incluyendo también aquellos pacientes con dos más factores de riesgo intermedio.

Clasificación del Memorial Sloan Kettering Group.

- *Bajo riesgo*: \leq T2a y Gleason \leq 6 y PSA \leq 10 ng/ml.
- *Riesgo intermedio*: T2b o Gleason = 7 o PSA > 10-20 ng/ml, sin otros factores de riesgo.
- *Alto riesgo*: \geq T2c o Gleason > 7 o PSA > 20 ng/ml o dos criterios de riesgo intermedio.

En 2020, se publica la actualización del sistema de gradación de Gleason, vigente desde 2014 tras la conferencia de la ISUP (Tabla 8). Añade el valor destacado de la

cantidad de patrón de Gleason, los patrones de Gleason menores, el carcinoma cribiforme invasivo y el carcinoma intraductal.

Gleason	Grupo pronóstico
6 (3+3)	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4 o 3+5 o 5+3)	4
9-10 (4+5 o 5+4 o 5+5)	5

Tabla 8 Correlación entre el Gleason y el Grupo Pronóstico de la Clasificación ISUP.

Dado que los tumores de próstata son frecuentemente muy heterogéneos, los números de los dos grados prominentes se suman para producir la puntuación de Gleason.

Grupo de riesgo D'Amico			Clasificación ISUP	
Riesgo	TNM	PSA	Gleason	Grupo pronóstico
Bajo	T1a-T2	<10	6 (3+3)	1
Intermedio	T2b	10-20	7 (3+4)	2
			7 (4+3)	3
Alto	T2c-T3-T4	>20	8 (4+4 o 3+5 o 5+3)	4
			9-10 (4+5 o 5+4 o 5+5)	5

Tabla 9 Correlación entre los Grupos de riesgo D'Amico con la clasificación de Grupos Pronóstico de la

ISUP.

La clasificación de la NCCN aumenta los grupos de riesgo, añadiendo el muy bajo riesgo y el muy alto riesgo (Tabla 10).

Grupo de riesgo	Características clínicas/patológicas		
Muy bajo	Tiene todo lo siguiente: T1c Grupo de grado 1 PSA <10 ng / mL Menos de 3 fragmentos / núcleos de biopsia de próstata positivos, ≤50% de cáncer en cada fragmento / núcleo Densidad de PSA <0,15 ng / ml /g		
Bajo	Tiene todo lo siguiente, pero no puntúa para un riesgo muy bajo: T1 – T2a Grupo de grado 1 PSA <10 ng / mL		
Intermedio	Tiene todo lo siguiente: Sin criterio de alto riesgo Sin criterio de muy alto riesgo	Intermedio favorable	Tiene todo lo siguiente: 1 IRF Grupo de grado 1 o 2 <50% cilindros positivos en la biopsia
	Tiene uno o más criterios de riesgo intermedio (IRF): T2b – T2c Grupo de grado 2 o 3 PSA 10-20 ng / mL	Intermedio desfavorable	Tiene uno o más de los siguientes: 1 o 3 IRF Grupo de grado 3 > 50% de cilindros positivos de la biopsia
Alto	No tiene características de muy alto riesgo y tiene al menos una de alto riesgo. T3a Grupo de grado 4 o Grupo de grado 5 PSA> 20 ng / mL		
Muy alto	Tiene al menos uno de los siguientes: T3b – T4 Patrón de Gleason primario 5 2 o 3 funciones de alto riesgo > 4 cilindros con grupo de grado 4 o 5		

Tabla 10 Grupos de riesgo en cáncer de próstata según las Guías NCCN.

Esperanza de vida

Para evitar sobretratar a los pacientes mayores de 75 años, el grupo de trabajo de cáncer de próstata de International SIOG propone utilizar otras escalas de calidad de vida, adaptadas al paciente anciano, como son el cuestionario G8 (74) o el mini-COG (75). De esta manera, la toma de decisión se hará con una valoración global completa del paciente.

1.8 Tratamiento en tumores de bajo riesgo y riesgo intermedio.

Las opciones recogidas en todas las guías oncológicas son:

Vigilancia activa

En los últimos años ha cobrado fuerza esta opción terapéutica. La podemos definir como retrasar o evitar la aplicación de un tratamiento con intención curativa para evitar secuelas, sin que ello comprometa la supervivencia. En este caso, se debe hacer un seguimiento estrecho y reglado para detectar posibles cambios en la agresividad tumoral que requieran un tratamiento.

Los criterios consensuados son (76):

- ISUP grado 1.
- T1c o T2a.
- PSA < 10 ng/ml.
- PSAD < 0,5 ng/ml/cc.
- Sin RMmp.

Estos criterios definirían a pacientes con tumores de bajo riesgo y esperanza de vida > 10 años con enfermedad indolente. Según el estudio DETECTIVE (77), también

se podría incluir a paciente con ISUP grado 2 (PSA < 10 ng/ml, < T2b y pocos cilindros positivos) en vigilancia activa, siempre con realización de biopsia dirigida.

Existen tres variables clínico-patológicas que influyen de manera significativa, en la reclasificación tumoral en los pacientes en vigilancia activa: la densidad de PSA, tener más de 2 cilindros positivos en la biopsia y ascendencia afroamericana (78). La ansiedad del paciente se reconoce como criterio para salir de una vigilancia activa y plantear un tratamiento activo.

Según las guías NCCN (17), el seguimiento debe incluir:

- Considerar biopsia y/o RMmp y/o test molecular, para confirmar la vigilancia activa.
- PSA cada 6 meses, a no ser que esté clínicamente indicado hacerlo antes.
- Tacto rectal cada 12 meses, a no ser que esté clínicamente indicado hacerlo antes.
- Repetir biopsia cada 12 meses, a no ser que esté clínicamente indicado hacerlo antes.
- Repetir RMmp cada 12 meses, a no ser que esté clínicamente indicado hacerlo antes.

Prostatectomía radical

Desde la primera cirugía descrita en 1867 por Billroth, la técnica ha ido evolucionando mediante diversas vías de abordaje hasta las cirugías mínimamente invasivas actuales. En 1903 Proust describe la vía perineal. Posteriormente, en 1947 Millin desarrolla la técnica de la prostatectomía retropúbica (79) pero hasta 1982 Walsh

no detalla su técnica y, gracias a los avances en anatomía y fisiología de la próstata, se comienza a reducir las complicaciones hemorrágicas. La tecnología permite que en 1992 Shuessler realice la primera prostatectomía radical por laparoscopia, siendo una de las técnicas más complejas a nivel urológico y con mayor curva de aprendizaje (80) (81). Se ha convertido en una técnica de uso generalizado por las ventajas que ofrece respecto a la cirugía abierta (82). Aunque con menor seguimiento que la cirugía abierta, los resultados oncológicos son equiparables, existiendo una clara mejoría en las pérdidas sanguíneas y en la necesidad de re-intervención, y mejores resultados funcionales por la identificación anatómica, permitiendo realizar preservación del haz neurovascular en los casos seleccionados.

En el año 2000 Binder realiza la primera prostatectomía radical asistida por robot. Se requiere de manos experimentadas para que los resultados oncológicos sean similares a la prostatectomía clásica. Tiene menor toxicidad sin evidencia de mejorar los resultados de supervivencia (83) (84), a la espera de datos de mayor seguimiento.

Linfadenectomía pélvica

En paciente de bajo riesgo, no es necesaria su realización dado que el riesgo de afectación ganglionar es muy bajo. En pacientes de riesgo intermedio, el riesgo de tener afectación ganglionar oscila entre el 3.7% al 20% (85). También disponemos de nomogramas online que nos predicen la afectación extracapsular, ganglionar y de vesículas seminales (86).

La linfadenectomía pélvica extendida está indicada en el caso de existir un riesgo > 5% de afectación ganglionar. Incluye la resección de los ganglios que recubren la arteria ilíaca externa y vena, fosa obturatriz ubicados craneal y caudalmente al nervio obturador,

la arteria ilíaca interna (medial y lateral) y los ganglios que recubren la arteria y vena ilíaca común hasta el cruce con el uréter (79).

Los resultados oncológicos que comparan la linfadenectomía extendida versus la limitada con un seguimiento de 10.5 años, demuestran que la supervivencia libre de fallo bioquímico es superior en los pacientes con linfadenectomía extendida, dado que se detectaron más ganglios positivos y más pacientes con afectación ganglionar (87).

Están en desarrollo y pendientes de validación externa, nuevos nomogramas que añaden el uso de la RMmp tanto para estadiaje como para biopsia prostática dirigida, que permitirán identificar mejor a los pacientes candidatos a linfadenectomía (88).

Radioterapia externa

El primer uso de las radiaciones ionizantes con intención terapéutica fue en 1896 por Emil Grubbe, un año después del descubrimiento de los rayos X por Roentgen.

En el cáncer de próstata, se ha demostrado que la escalada de dosis permite mejorar el control local de la enfermedad. Un ensayo randomizado comparó el uso de 70 Gy con 80 Gy, consiguiendo un aumento significativo de la supervivencia libre de enfermedad (89).

El avance tecnológico ha supuesto un cambio radical en los tratamientos con radioterapia externa (RTE). La Radioterapia de intensidad modulada (IMRT) es una evolución de la radioterapia externa conformada (RT-3D), con la que se consigue una mayor conformación de dosis mediante la optimización del plan de tratamiento, usando haces de irradiación de distinta intensidad y obteniendo una distribución de dosis no homogénea, que permiten aumentar la dosis en nuestro volumen objetivo sin perjudicar

los órganos de riesgo circundantes (90) (91). Además, el añadir un control de imagen diario al tratamiento de radioterapia externa (IGRT), a través de cone beam, ultrasonidos, imagen de kilovoltaje (Kv) o infrarrojos, reduce los márgenes de imprecisión por el posicionamiento del paciente o por el movimiento de los órganos internos, optimizando aún más el tratamiento. Si a todo ello, añadimos la colocación de marcadores fiduciales en el tumor o próximo a él, el aumento de la dosis a nivel local es más precisa y se disminuyen las complicaciones en los órganos próximos (92). Por ello, la IMRT con IGRT se considera el gold standard en radioterapia externa para este tipo de tumores.

El hipofraccionamiento moderado se define como dosis de radioterapia de 2.5-4 Gy por fracción. A los 5 años, se considera una opción terapéutica segura frente a los fraccionamientos estándar, aunque requiere de mayor seguimiento (93).

Los ultra hipofraccionamientos, con dosis mayores de 4 Gy por fracción, requieren de IGRT y Radioterapia estereotáxica (SBRT), técnica de alta precisión y alta conformación. Una revisión sistemática de 38 estudios describió, una alta tasa supervivencia libre de recaída a los 5 y 7 años, con toxicidad grado 3 genitourinaria y gastrointestinal. Estos fraccionamientos se recomiendan dentro de ensayos clínicos (94).

En el cáncer de próstata de bajo riesgo y de riesgo intermedio, la radioterapia externa es un tratamiento eficaz con buen control local de la enfermedad y pocos efectos secundarios.

Braquiterapia

Como ya se ha desarrollado previamente, el cáncer de próstata es un tumor dosis dependiente, a mayor dosis de irradiación administrada a la próstata, mayor control local de la enfermedad.

Aquí juega un papel fundamental la braquiterapia (BT), en sus diferentes modalidades, ya que permite administrar altas dosis de radiación directamente en la glándula prostática y minimizarlas en los órganos circundantes.

Comparativa de tratamientos locales

El único estudio aleatorizado randomizado que compara las tres modalidades de tratamiento es el ProtecT (95). Se realizó un análisis con intención de tratar con dos cohortes: vigilancia activa vs tratamientos activos (prostatectomía radical o radioterapia externa). El 56% eran pacientes de bajo riesgo, el 90% con PSA < 10ng/ml, el 77% con ISUP grado 1 y el 76% con T1c y el resto de riesgo intermedio. Tras 10 años de seguimiento, la supervivencia causa específica no fue estadísticamente significativa entre los grupos. La aparición de metástasis y progresión de la enfermedad fue mayor en el brazo de vigilancia activa, aunque la disfunción sexual e incontinencia urinaria empeoraron en el grupo de pacientes tratados con prostatectomía radical y la disfunción sexual e intestinal en el grupo de la radioterapia externa.

1.9 Braquiterapia.

Generalidades

En contraposición a la RTE, la BT es una modalidad de radioterapia que se realiza aproximando las fuentes radioactivas al tumor. Los elementos radioactivos que se utilizan

están encapsulados y pueden adoptar diferentes formas. En función de su colocación, diferenciaremos tres tipos de braquiterapia:

- Superficial: sobre la piel.
- Endocavitaria: dentro de cavidades orgánicas, como en el cáncer de útero.
- Intersticial: se insertan en los intersticios del tumor, a través de catéteres, como en el cáncer de próstata.

Esta técnica nos permite administrar dosis muy altas de manera muy selectiva, es decir, solo a la próstata y protegiendo a órganos sanos adyacentes, por lo que permite aumentar el control local de la enfermedad y como consecuencia, aumentar la supervivencia.

Historia de la braquiterapia

Las primeras descripciones de tratamientos con radium para el cáncer de próstata corresponden a los franceses Octave Pasteau y Paul Degrais en 1914, aunque los máximos referentes fueron en EEUU. En 1915 el urólogo Young, describió una técnica endocavitaria para tumores de próstata inoperables que introducía radium encapsulado a través de uretra, vejiga, recto y dejando una fuente radioactiva suspendida en periné, consiguiendo así, una regresión tumoral y mejoría sintomática. En esa misma época, James Barringer director del Memorial Hospital de Nueva York, reclutó a varios urólogos entre ellos Benjamin Barringer, que desarrolló una técnica de implantación intersticial transperineal con radón dentro de capilares de vidrio a través de trocates de acero, guiada por tacto rectal. Posteriormente, pasaron a la producción de pequeñas semillas de oro con radón en su interior, las cuales, frenaban la radiación beta y dejaba pasar la gamma.

Aunque la evolución de la radioterapia externa y la posibilidad de castración como terapia paliativa, hicieron que la técnica se abandonara entre los años 30 y 40.

En los años 70, de nuevo el Memorial Hospital con Basil Hilaris y Willet Whitmore, reactivaron la técnica de implantes de semillas en la próstata a través de un abordaje suprapúbico, lo que permitió la colocación de las mismas bajo visión directa. En 1983 Hans Holm de la Universidad de Copenhague, inició la realización de implantes sin cirugía y guiándose por la imagen de la ecografía transrectal. Y en 1985 Blasko y colaboradores, en Seattle, perfeccionaron la técnica. Esto produjo importantes mejoras en la conformación de la dosis, mejorando la selección de pacientes y que se empezaran a conseguir buenos resultados terapéuticos. Todos utilizaron implantes permanentes con semillas de ^{125}I (96).

En España, el primer tratamiento con braquiterapia en cáncer de próstata, se realizó en Asturias por Pedro Prada en 1998.

Tipos de braquiterapia.

1. Braquiterapia de alta tasa (HDR).

Se realiza con implantes temporales, la fuente radioactiva permanece un tiempo limitado en el interior del tejido, retirándose cuando alcanza la dosis prescrita. Se utiliza equipos de carga automática diferida. El tratamiento dura unos minutos y el paciente permanece de una a dos horas en el radioquirófano. La vía de abordaje es intersticial transperineal con catéteres rígidos y guiado por ecografía transrectal, con dosimetría en tiempo real.

La fuente radioactiva que usamos en este tipo de implantes es el iridio 192 (^{192}Ir). Se obtiene mediante el bombardeo del iridio 191 con neutrones en un reactor nuclear. Tiene una energía de 0,39 microelectronvoltio (Mev) y una vida media de 73,8 días. Su capa hemirreductora es de 2,5 milímetros.

2. Braquiterapia de baja tasa (LDR).

Se realiza con implantes permanentes, dejando en el interior del tumor o del tejido las semillas radioactivas, que depositaran la dosis prescrita en un tiempo que dependerá de la vida media del isótopo. Actualmente, el más empleado es yodo 125 (^{125}I). Se produce de manera artificial en reactores nucleares, tiene una energía de 0,0030 Mev y una vida media de 59,5 días. Su capa hemirreductora es de 0,025 milímetros de plomo (97).

Ventajas frente a otras técnicas.

Respecto a la prostatectomía radical:

- Tratamiento ambulatorio que no requiere ingreso hospitalario.
- Anestesia raquídea.
- Preservación anatómica.

Respecto a la radioterapia externa:

- Dosis altas de irradiación.
- Recorta el tiempo de tratamiento. Único acto quirúrgico.
- Caída rápida de dosis fuera de la próstata, esto hace que los tejidos de alrededor reciban escasas o nulas dosis de irradiación.

- Dosimetría en vivo. Se puede conocer la dosis en tiempo real y realizar modificaciones.
- Protección rectal con ácido hialurónico. De esta manera se genera un espacio entre la próstata y la cara anterior del recto que permite disminuir de la dosis de irradiación en este órgano.
- No hay influencia de los movimientos de los órganos, tanto de la próstata como de la vejiga (llenado) y recto (gases y residuos fecales). La próstata queda fija mientras recibe el tratamiento.
- No variación en el volumen prostático por inflamación secundaria a los tratamientos en varias sesiones.

Ventajas de la braquiterapia de alta tasa de dosis respecto a la **braquiterapia de baja tasa de dosis:**

- No manipulación de las fuentes radioactivas.
- Alta protección radiológica, carga diferida.
- Mayor seguridad en la conformación y uniformidad de la dosis.
- Menor duración del tratamiento (minutos frente a semanas).
- Menor coste. Un mismo equipo permite realizar múltiples tratamientos durante la vida útil de la fuente radioactiva.

Por todo ello, en este proyecto de investigación quiere poner de manifiesto que el tratamiento con braquiterapia de alta tasa de dosis como monoterapia de una sola fracción de 20,5Gy para pacientes diagnosticados de cáncer de próstata de bajo riesgo y riesgo intermedio, es un tratamiento seguro, ambulatorio, reproducible, y eficaz en cuanto a óptimos resultados oncológicos y mínimos efectos secundarios.

2.HIPÓTESIS

El tratamiento con braquiterapia de alta tasa de dosis con fuente de ^{192}Ir como monoterapia en una sola fracción de 20,5 Gray (Gy), en pacientes diagnosticados de adenocarcinoma de próstata localizado de bajo e intermedio riesgo; permite administrar altas dosis ablativas de radiación sobre el tumor primario, a la vez que limitar la dosis en los tejidos sanos periprostáticos; consiguiendo excelentes resultados de control bioquímico y supervivencia libre de enfermedad, con un escaso porcentaje de complicaciones, tanto desde el punto de vista genitourinario como gastrointestinal.

El tratamiento con braquiterapia de alta tasa de dosis como monoterapia en una sola fracción, es un tratamiento curativo, con evidencia científica reconocida que puede llevarse a cabo de forma ambulatoria.

3.OBJETIVOS

Analizar el resultado oncológico y los efectos secundarios agudos y crónicos, del tratamiento mediante braquiterapia de alta tasa de dosis con fuente de ^{192}Ir , como monoterapia en una sola fracción de 20,5 Gy, en pacientes diagnosticados de adenocarcinoma de próstata localizado de bajo e intermedio riesgo.

Los objetivos específicos van encaminados a:

1. Determinar la supervivencia libre de fracaso bioquímico, la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad.
2. Identificar la relación entre recidiva bioquímica y los siguientes factores: estadio T, grado de Gleason, nivel de PSA pretratamiento, volumen prostático, edad del paciente, tratamiento hormonal previo y D90.
3. Analizar la tasa de efectos secundarios tras el tratamiento, tales como: frecuencia urinaria, retención urinaria, obstrucción del tracto urinario, disuria, urgencia urinaria, incontinencia urinaria, disfunción eréctil, proctitis, fístula rectal, mucositis anal, dolor rectal o úlcera rectal, con la escala Common Toxicity Criteria for Adverse Event, version 4.03 (CTCAE v4.03) del Instituto Nacional del Cáncer.
4. Analizar la relación entre toxicidad genitourinaria post-tratamiento y los siguientes factores: volumen prostático pretratamiento, tratamiento hormonal previo y dosis máxima en uretra prostática.

5. Comparar los resultados obtenidos con este tratamiento de braquiterapia de alta tasa de dosis con un grupo control no aleatorizado de pacientes tratados con braquiterapia de baja tasa de dosis durante el mismo periodo de tiempo y del mismo grupo de riesgo.

6. Poner de manifiesto la posibilidad de que el tratamiento sea ambulatorio.

4.MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Sujetos del estudio

Se han incluido en el estudio 72 pacientes tratados con monoterapia de una sola fracción de 20,5 Gy de braquiterapia de alta tasa de dosis con fuente radioactiva de ^{192}Ir .

Para comparar los resultados oncológicos, se añade un grupo control de 72 pacientes tratados con monoterapia de una sola fracción de 145 Gy de braquiterapia de baja tasa de dosis con fuente radiactiva de ^{125}I .

Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado específico y se les explicó las diferentes opciones terapéuticas curativas según su diagnóstico, así como riesgos y beneficios de cada una de las técnicas.

Este estudio ha recibido la valoración favorable del Comité Ético de Investigación Clínica Regional del Principado de Asturias a fecha de 22 de noviembre de 2007 (número 42/2007).

A todos los pacientes se les diagnosticó de adenocarcinoma de próstata por biopsia.

Las características de los pacientes se detallan a continuación (Tabla 11):

GRUPO 20,5 Gy	Nº pacientes (%)	GRUPO 145 Gy	Nº pacientes (%)
Estadío		Estadío	
≤ T2a	65 (90%)	≤ T2a	68 (94%)
T2b	4 (6%)	T2b	2 (3%)
>T2b	3 (4%)	> T2b	2 (3%)
Grupo de Gleason		Grupo de Gleason	
≤6	48 (67%)	≤6	63 (88%)
3+4	21 (29%)	3+4	8 (11%)
4+3	2 (3%)	4+3	0 (0%)
>7	1 (1%)	>7	1 (1%)
PSA pretratamiento (ng/ml)		PSA pretratamiento (ng/ml)	
≤ 10	51 (70%)	≤ 10	62 (87%)
11-20	19 (26%)	>10	9 (13%)
>20	3 (4%)	>20	0 (0%)
Grupo de riesgo		Grupo de riesgo	
Bajo	48 (67%)	Bajo	62 (86%)
Intermedio	21 (29%)	Intermedio	8 (11%)
Alto	3 (4%)	Alto	2 (3%)
Tratamiento hormonal previo		Tratamiento hormonal previo	
Si	26 (36%)	Si	2 (3%)
No	46 (64%)	No	70 (97%)
Edad al tratamiento (años)		Edad al tratamiento (años)	
≤ 65	14 (19%)	< 65	35 (48%)
66-75	28 (39%)	66-75	35 (48%)
>75	30 (42%)	>75	2 (4%)
Volumen próstata (cc)		Volumen próstata (cc)	
Media	32	Media	41
Mediana	28	Mediana	40

Tabla 11 Características de los pacientes.

4.2 Diseño del estudio

Se trata de un estudio clínico descriptivo y prospectivo. Analiza si los resultados oncológicos en el tratamiento de braquiterapia de alta tasa de dosis en monoterapia de una sola fracción en cáncer de próstata localizado de riesgo bajo e intermedio, están relacionados con la dosis administrada en el tumor primario y, la toxicidad aguda y crónica a nivel genitourinario (GU) y gastrointestinal (GI) derivada del mismo.

Estos resultados se compararán con los de la braquiterapia de baja tasa de dosis en monoterapia, técnica ampliamente validada y que forma parte del tratamiento estándar de estos tumores (98).

4.3 Definición de grupos de riesgo

Los pacientes se clasificaron según la definición del Memorial Sloan Kettering Group (MSKG) (99):

- *Bajo riesgo*: $\leq T2a$ y Gleason ≤ 6 y PSA ≤ 10 ng/ml.
- *Riesgo intermedio*: $T2b$ o Gleason = 7 o PSA $> 10-20$ ng/ml, sin otros factores de riesgo.
- *Alto riesgo*: $\geq T2c$ o Gleason > 7 o PSA > 20 ng/ml o dos criterios de riesgo intermedio.

4.4 Criterios de exclusión

- Presencia de metástasis a distancia.
- Tratamiento quirúrgico previo (prostatectomía o criocirugía).
- Antecedentes de radioterapia pélvica a dosis radicales.

- Contraindicaciones para tratamiento radioterápico.
- Quimioterapia concomitante.
- Contraindicaciones médicas o psiquiátricas que puedan dificultar el tratamiento o el seguimiento.
- Karnofsky < 70% (100).

4.5 Evaluación pretratamiento

En la primera consulta realizamos la anamnesis y la historia clínica completa:

- Antecedentes personales (filiación, factores de riesgo cardiovascular, factores tóxicos, enfermedades previas, intervenciones quirúrgicas previas, tratamiento médico habitual, alergias y antecedentes familiares oncológicos).
- Desarrollo de la enfermedad oncológica actual (primer síntoma, analítica con marcador tumoral PSA, pruebas de imagen como ecografía o resonancia, biopsia de próstata con grado histológico de Gleason, intervenciones quirúrgicas previas y valoración en comités multidisciplinares).
- Exploración física: incluye el estado general (índice de Karnofsky) y en caso de ser mayor de 70 años el test G8 (101), tacto rectal y una ecografía transrectal donde recogemos las características anatómicas (bilateralidad, calcificaciones, adenoma central, resecciones quirúrgicas previas), tamaño (en centímetro cúbicos tras medición de 3 ejes) y patológicas (afectación de vesículas seminales, extracapsular, nódulos patológicos y localización) de la glándula prostática. Esto nos permite obtener una determinación volumétrica del órgano y realizar el estadiaje en T según la clasificación TNM 8th edition (102).

- Diagnóstico y plan de tratamiento seleccionado, después de discutir las diferentes opciones curativas disponibles para cada caso de manera individual.
- En caso de necesitar más pruebas, se solicitan previo a la toma de decisión del plan terapéutico.
- Si es candidato a braquiterapia de próstata, cualquiera de los dos procedimientos, el equipo de enfermería oncológica quirúrgica valora al paciente y le entrega el equipo para la preparación previa al tratamiento, con material e instrucciones.
- Consulta de preanestesia por médico especialista en anestesiología y reanimación, necesario para conocer la idoneidad quirúrgica del paciente.

Como parte específica, dentro de la historia clínica, cada paciente rellena tres test internacionales, traducidos y validados en español, que recogen síntomas genitourinarios:

- **ICIQ- SF score** (International Consultation on Incontinence-short form) (103). Es una medida subjetiva de la gravedad de la pérdida de urinaria y calidad de vida para las personas con incontinencia de orina.
- **IPSS** (International Prostate Symptom Score) (104). Es una medida subjetiva para conocer la gravedad de los síntomas urinarios del tracto inferior.
- **IIEF** (International Index of erectile function) (105). Es una medida subjetiva de la función eréctil de los pacientes, breve y transcultural.

Todos estos test se repiten al finalizar el tratamiento como parte del seguimiento en consultas, y sirven para conocer las toxicidades genitourinarias agudas y crónicas, así como la evolución en su función eréctil.

4.6 Esquema de tratamiento

Todos los pacientes recibieron tratamiento con braquiterapia como monoterapia de una sola fracción: el grupo de alta tasa de dosis de 20,5Gy con fuente de ¹⁹²Ir y el grupo control de baja tasa de dosis de 145Gy con fuente de ¹²⁵I, ambos sobre la próstata (volumen objetivo de tratamiento).

A todos los pacientes se les realizó bajo anestesia intradural, un implante intersticial transperineal guiado por ecografía endorectal, con planificación intraoperatoria en tiempo real, cuya duración es entre una hora y una hora y media.

En todos los pacientes de alta tasa de dosis, se les realizó protección rectal con ácido hialurónico y protección uretral con hipotermia. El grupo de baja tasa de dosis, solo el 34% de los casos se les practicó protección rectal y a ninguno hipotermia uretral.

La sonda urinaria, en todos los casos, fue retirada en el mismo quirófano, una vez finalizada la intervención. Todos los pacientes fueron dados de alta el mismo día, una vez recuperados de la anestesia.

4.7 Técnica de tratamiento.

4.7.1 Braquiterapia de alta tasa de dosis (HDR):

Equipamiento

- a) Camilla articulada y dos perneras neumáticas.
- b) Ajustador de pasos.
- c) Respirador con monitor de anestesia.
- d) Desfibrilador.

- e) Carro de medicación.
- f) Ecógrafo con sonda rectal calibrado para tumores urológicos.
- g) Planificador de braquiterapia de baja y alta tasa.
- h) Consola y ordenador.
- i) Mesa de instrumentar.
- j) Carros para material.

Material (Figura 19)

- a) Equipo de anestesia.
- b) Equipo de vía periférica.
- c) Equipo de sondaje vesical.
- d) Equipo de paños estériles desechables.
- e) Material quirúrgico estéril para procedimiento cáncer de próstata: tres mosquitos, dos pean, una pinza de disección, dos cápsulas, una rejilla de alta tasa, dieciocho catéteres rígidos de 30 centímetros.
- f) Batas y guantes estériles.
- g) Sistema de lavado con sonda urinaria de tres vías nº 18, suero frío y bolsa de orina.
- h) Antiséptico y pomada de nitrofuril de dos miligramos.
- i) Hialuronato sódico para lavados vesicales.
- j) Hielo.
- k) Apósitos, gasas grandes y pequeñas y betadine líquido.
- l) Catéter de baja tasa con fiador.
- m) Gel de ecografía y ecofunda.

- n) Funda plástica estéril para panel de ecógrafo.
- o) Cistoscopio flexible.
- p) Viales de ácido hialurónico de 2-2.5 mililitros.
- q) Jeringa de plástico de 50 mililitros.
- r) Lubricante urológico estéril.
- s) Transfer.
- t) Robot de braquiterapia con fuente de ^{192}Ir en su interior.
- u) Material de protección radiológica.
- v) Planificador Oncentra Prostate™ System v4.2.2.4 de Nucletron.



Figura 19 Material para braquiterapia de alta tasa de dosis.

Secuencia de implante:

CUIDADOS PREVIOS

- Enema de limpieza la noche anterior y la mañana del procedimiento.
- Rasurado perineal.

- Medias de compresión.
- Anestesia intra dural y sedación leve en caso necesario.
- Profilaxis antibiótica con ciprofloxacino intravenoso.
- Monitorización hemodinámica durante el procedimiento.

IMPLANTE

El paciente ingresa en hospital de día quirúrgico la misma mañana de la intervención, allí el equipo de enfermería completa las recomendaciones pre implante. En camilla, lo desplazan al radioquirófano situado en oncología radioterápica donde se realiza la anestesia raquídea por parte del anestesista.

Se coloca al paciente en posición de litotomía forzada (Figura 20). El personal de enfermería que va a instrumentar el procedimiento, realiza el lavado de manos antiséptico y comienza a preparar el campo quirúrgico. El sondaje del paciente se realiza con una



Figura 20 Campo quirúrgico.

sonda de tres vías que permitirá lavados continuos durante la administración del tratamiento.

El oncólogo radioterápico coloca la sonda ecográfica en el ajustador de pasos y de manera endorectal lo introduce en el paciente. El objetivo del ajustador de pasos es servir de guía a la sonda ecográfica, permitiendo unos movimientos finos y precisos en cualquier posición espacial. En el ecógrafo, se debe visualizar la glándula prostática completa, que será nuestro volumen objetivo de tratamiento, asegurando que la próstata esté centrada en el plano axial y quede incluida dentro de la gradilla que nos servirá para la colocación de los catéteres de tratamiento. Además, en el plano longitudinal, que abarca desde ápex a base prostática, también se debe abarcar toda la próstata y permitir aumentar un centímetro más en sentido craneal desde la base de la misma, dado que el primer centímetro de la punta del catéter está obturado y no permite que la fuente radioactiva pase por él, siendo siempre necesario posicionar los catéteres un centímetro por encima del límite de nuestro volumen objetivo de tratamiento. Tras comprobar la colocación y realizar una medición volumétrica de la glándula prostática, el oncólogo radioterápico realiza el lavado estéril de manos y termina de colocar el campo quirúrgico.

Iniciamos con la técnica de protección rectal con ácido hialurónico (106). Se busca el plano de referencia de la próstata (el de mayor sección prostática) y guiados por ecografía y a través de la plantilla anclada al ajustador de pasos, introducimos una catéter de baja tasa, previamente cargada y purgada, con un vial de ácido hialurónico de dos mililitros, comprobamos que la localización es la correcta (en la fascia de Denonvilliers o fascia prostato-seminal-vesicular) (107) entre la pared anterior del recto y la próstata, depositando allí el ácido hialurónico y creando un habón anecogénico (Figura 21), que

permite separar estos dos órganos. Se utiliza una media de dos viales y se consigue una distancia en torno a los dos centímetros.

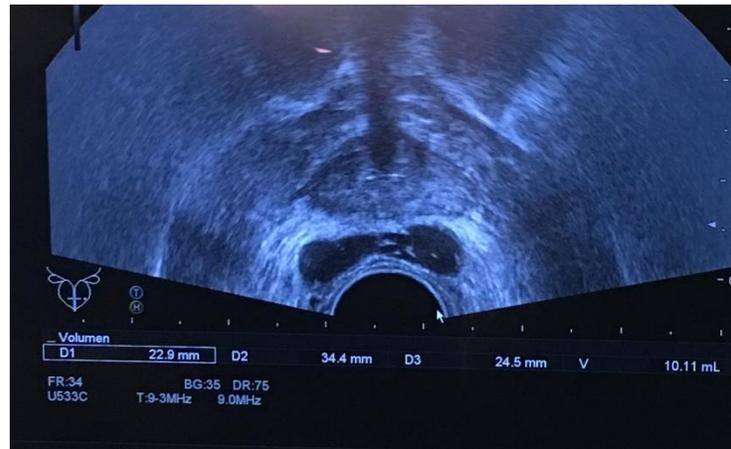


Figura 21 Imagen axial con ecografía de la glándula prostática con ácido hialurónico.

Identificamos de nuevo ecográficamente la glándula prostática en todos sus planos, ya que tras la colocación de ácido hialurónico han podido desplazarse. Iniciamos el procedimiento de braquiterapia, con el objetivo de realizar un implante periférico puro, es decir, que el 75-80% de los catéteres estén colocados en la parte periférica de la próstata que es donde se diagnostican la mayor parte de los tumores prostáticos. Lo completamos con la colocación de los catéteres centrales, próximas a uretra prostática. Una vez la distribución sea considerada correcta, quedando equidistantes entre ellos, identificaremos la punta de los catéteres en la base prostática (Figura 22).

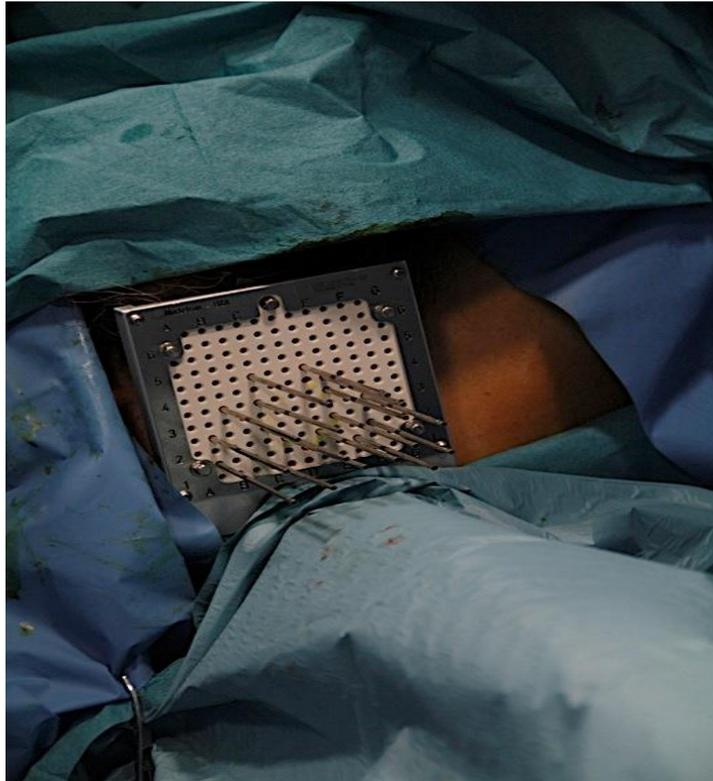


Figura 22 Distribución de los catéteres en un implante periférico puro.

Adquirimos las imágenes ecográficas, con margen craneal y caudal, comprobando que queda incluida en su totalidad la próstata. Los cortes serán cada cinco milímetros. Continuaremos con el contorno de la próstata, uretra y recto en cada uno de los cortes axiales, de manera que obtendremos un volumen de cada uno de ellos. La próstata será nuestro volumen objetivo de tratamiento, y el recto y la uretra los órganos sanos a proteger (Figura 23).

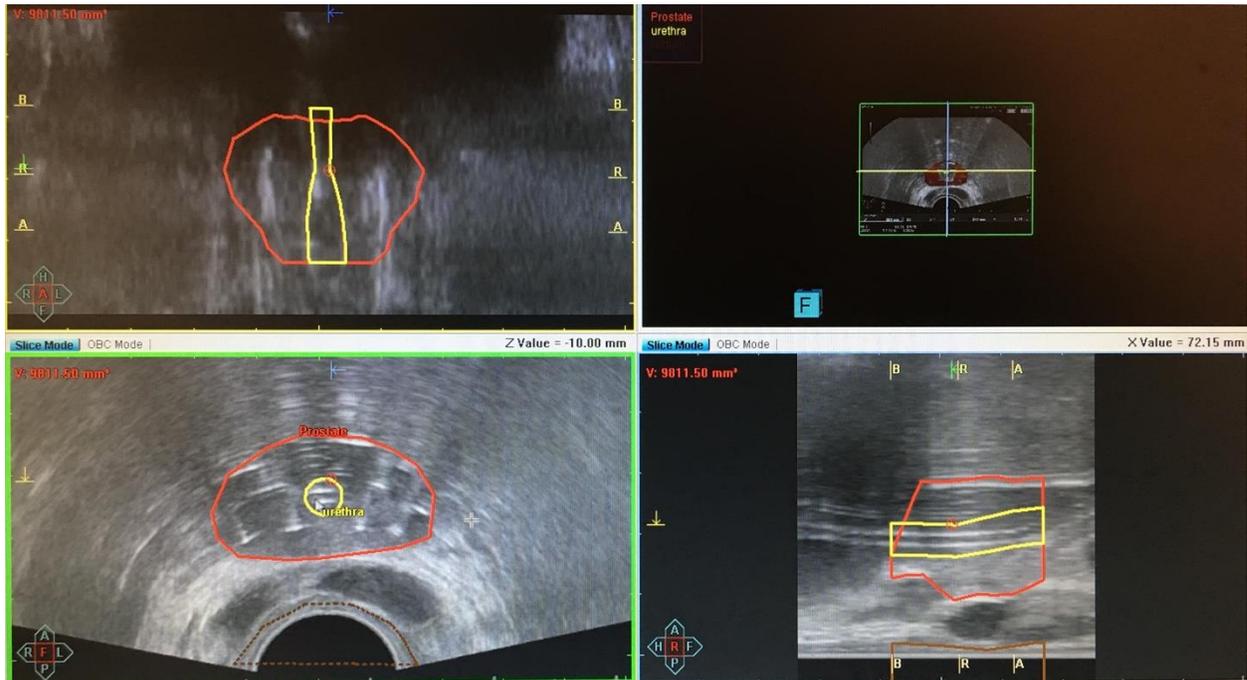


Figura 23 Contorneo del volumen de tratamiento y de los órganos de riesgo.

Introduciremos todos nuestros catéteres un centímetro por encima de la base sin llegar a atravesar la pared de la vejiga. Una vez identificados todos los catéteres en el planificador en el plano axial, nos desplazaremos caudalmente hacia el ápex prostático para verificar que la reconstrucción que ha hecho de los mismos el software de planificación es correcta.

Como comprobación de la correcta colocación de los catéteres, realizamos una cistoscopia en el quirófano, para asegurarnos que no hay ninguno que haya perforando uretra ni vejiga. Si fuera necesario, se modifica la posición los mismos en tiempo real, realizando las verificaciones posteriores pertinentes descritas anteriormente.

Indicamos la dosis de tratamiento, que serán 20,50 Gy, los parámetros de cobertura a cumplir para obtener un tratamiento radical óptimo, y las restricciones de órganos sanos, ya almacenados en el planificador.

Se realiza una activación automática de las posiciones permitidas de parada de la fuente en los catéteres reconstruidos, permitiendo activar todas las posiciones en el interior de la próstata con un margen de 5 milímetros en todas direcciones excepto en dirección caudal que se permite 3 milímetros, evitando la uretra y el recto con un margen de 3 milímetros en ambos. Las posiciones de parada de la fuente se establecen cada 1 milímetro.

Se realiza la optimización de la dosimetría mediante el algoritmo de optimización inversa *DVH Optimization*, tratando de conseguir una cobertura en la próstata de V100 mayor que el 95 %, un V150 menor que el 15 % y un V200 menor que el 5 %; limitando la dosis máxima en uretra a un 110 % y la dosis máxima en recto del 75 %. Se incluye también el tejido normal en la optimización inversa para limitar la dosis mayor del 120 % fuera del volumen próstata (Figura 24).

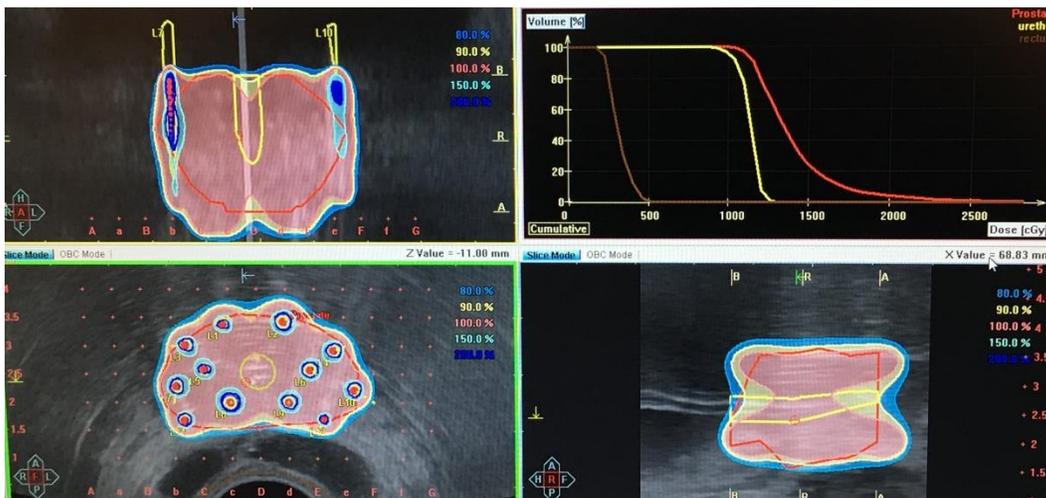


Figura 24 Dosimetría en tiempo real.

Si cumple los criterios, aceptamos la dosimetría, fijamos los catéteres y conectamos los tubos de transferencia del robot de alta tasa que contiene la fuente radioactiva de ^{192}Ir a los catéteres del implante (Figura 25).



Figura 25 Conexión con el robot de alta tasa.

A la vez, se ha conectado un sistema de lavado por la sonda urinaria de tres vías con suero frío, que estará en continuo paso durante la irradiación, para que se produzca hipotermia en la uretra prostática (Figura 26). Con esta técnica de protección con hipotermia (108), se consiguen temperaturas en torno a 10-12°C que producirán una vasoconstricción del tejido sano uretral, haciendo que llegue menos oxígeno y así sea más resistente a la radiación.



Figura 26 Hipotermia uretral: termómetro y sonda urinaria de tres vías.

Se administra el tratamiento previa verificación las medidas de radioprotección. La duración del mismo suele ser de veinte a treinta minutos, aunque depende de la radioactividad de la fuente en ese momento, que se suele cambiar cada tres o cuatro meses.

Destacar que el paciente permanece en la misma posición durante todo el procedimiento, sin desplazarse del radioquirófano, habiendo hecho la planificación del tratamiento con imágenes de la próstata tomadas en ese en tiempo real y con posibilidad de modificación y recalcular, si fuera necesario.

CUIDADOS POSTERIORES

Finalizado el procedimiento, se retiran los catéteres de braquiterapia con la plantilla y se hace hemostasia local con presión. Además, se procede a los lavados vesicales con ácido hialurónico líquido y tras comprobar que no hay hematuria, se retira

la sonda urinaria en el radioquirófano. Se completa con hielo en la región perineal como maniobra antiinflamatoria local.

El tiempo de intervención es en torno a noventa minutos. El paciente regresa en camilla a hospital de día quirúrgico y tras recuperación de la anestesia (a las 6-8 horas) y la primera micción espontánea, es dado de alta a domicilio con un informe que recoge el tratamiento a seguir en los siguientes días al implante. Este consiste en guardar reposo relativo ese mismo día, hidratación abundante, una pauta de antiinflamatorios durante cinco días, enoxaparina sódica durante una semana y antagonistas de los receptores alfa-1 adrenérgicos, si no lo llevaba prescrito previamente, que se mantienen en torno a dos meses. Además, una cita a control clínico en consultas externas.

Definiciones

- **GTV (Gross Tumor Volume):** Volumen tumoral macroscópico. En el caso de la próstata se considera toda la glándula prostática.
- **CTV (Clinical Tumor Volume):** Volumen tumoral clínico, esto es, la extensión del tumor no macroscópico pero que según las vías de diseminación de cada tumor podrían encontrarse afectadas por el mismo. En el caso de la glándula prostática se considera equiparable al volumen de la glándula prostática.
- **PTV (Planning Tumor Volume):** Volumen tumoral planificado. Se corresponde con el $CTV=GTV$, incluye la glándula prostática y como en este caso se trata de pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata de riesgo bajo e intermedio, consideramos el $PTV=CTV=GTV$.
- **V90:** Volumen que está englobado por la isodosis del 90% de la dosis prescrita.

- **V100:** Volumen que está englobado por la isodosis del 100% de la dosis prescrita.
- **V150:** Volumen que está englobado por la isodosis del 150% de la dosis prescrita.
- **V200:** Volumen que está englobado por la isodosis del 200% de la dosis prescrita.
- **D90:** Dosis que engloba al 90% del volumen blanco de tratamiento.
- **D uretral máxima:** Dosis máxima que llega a un punto uretral.
- **D rectal máxima:** Dosis máxima que llega a un punto rectal.

Prescripción de dosis

La dosis prescrita al PTV en cada procedimiento de braquiterapia es de 20,5 Gy.

Para el PTV los parámetros dosimétricos deben de ser:

- $V100 \geq 90-95\%$.
- $V150 \leq 15\%$.
- $V200 \leq 5\%$.
- $D90 > 100\%$ de la prescripción de la dosis.

En los órganos de riesgo, se deben cumplir:

- $D \text{ rectal máxima} < 75\%$ de la prescripción de la dosis.
- $D \text{ uretral máxima} < 110\%$ de la prescripción de la dosis.

4.7.2 Braquiterapia de baja tasa de dosis (LDR):

El implante de baja tasa de dosis es similar al que hemos descrito de alta tasa de dosis, con algunos aspectos específicos en relación al material, secuencia del implante y prescripción de dosis que detallaremos a continuación.

Material

- a) Catéteres de baja tasa con fiador.
- b) Cortador de semillas de baja tasa.
- c) Cartucho con semillas de ^{125}I de dos actividades diferentes.
- d) Software de planificación Permanent Seed Implant Dosimetry (PSID) 5.0 de Eckert & Ziegler BEBIG GmbH.

Secuencia del implante

Previo al procedimiento, se realiza la solicitud individualizada de las semillas para cada paciente y, se tiene en cuenta la edad y el volumen prostático. Además, se utiliza la tabla de actividades de la casa comercial a la cual efectuamos el pedido. Se emplean semillas de ^{125}I de Eckert & Ziegler BEBIG modelo I25.S06 de longitud 5mm y que están unidas por hilo de vicryl®, de manera que no hay posibilidad de migración dentro o fuera de próstata.

En nuestro centro trabajamos con dos actividades de semillas diferentes para cada paciente, con una diferencia entre ellas de aproximadamente un 20% actividad en milicurios (mCi), con el objetivo de conformar mejor la dosis en nuestro volumen de tratamiento y poder realizar un implante periférico puro. También existe una fórmula matemática que nos ayuda en este paso (109). El día del procedimiento, los radiofísicos

comprueban la actividad de las semillas recibidas (mCi) en el servicio, dentro del programa de calidad.

IMPLANTE

A diferencia del tratamiento con alta tasa de dosis, la delimitación de volúmenes se realiza antes de la colocación de los catéteres de tratamiento.

Al trabajar con dos actividades radioactivas diferentes, la distribución de los catéteres es la siguiente:

- Los catéteres centrales, que quedan insertadas a próximas a la uretra prostática y a mayor profundidad que las periféricas (5 mm más), contienen las semillas de ^{125}I de actividad más alta.
- Los catéteres periféricos, distribuidas en la zona periférica de la próstata, contienen las semillas de ^{125}I de menor actividad. Las hay en mayor número que las centrales.

La implantación de los catéteres y la reconstrucción de estos se realiza de manera simultánea. El sistema de planificación introduce automáticamente de forma virtual en cada catéter reconstruido el número de semillas, para completar el volumen objetivo (la próstata) en el tramo que atraviesa dicho catéter, teniendo en cuenta que la primera semilla de alta actividad (catéteres centrales), se posiciona justo en el plano base, en cambio, en las periféricas, se posiciona 5mm más caudal del plano base. Para evitar una posible migración futura de semillas se establece como longitud mínima del hilo 3 cm (lo que implica 3 semillas). Con estos criterios, se busca una distribución de catéteres (y por tanto de semillas) que cumplan los objetivos de optimización del tratamiento para obtener

el resultado oncológico correcto. La dosis de tratamiento prescrita al volumen objetivo es de 145 Gy (GTV=CTV=PTV=próstata) y se debe cumplir una cobertura en la próstata de V100 mayor que el 95 %, un V150 entre 50-60 % y un V200 entre 20-30 %; limitando la dosis máxima en uretra a un 140 % y la dosis máxima en recto del 75 %.

Una vez obtenida una distribución satisfactoria, con la estación de carga de la casa comercial, el personal de enfermería que instrumentaliza, corta el número de semillas requerido para ese catéter y las deposita dentro del transfer blindado. El oncólogo radioterápico, tras retirar el fiador, lo aboca al catéter de baja tasa e introduce las semillas a la posición requerida, guiándose en todo momento por la imagen ecográfica en tiempo real y en el plano longitudinal. Así se repite con cada catéter. Se sigue el sentido de las agujas de reloj, y primero se posicionan las de baja actividad y posteriormente, las de alta actividad.

La técnica de protección rectal con ácido hialurónico se realiza al final del implante ya que la próstata queda libre de catéteres y con las semillas de ¹²⁵I posicionadas, se hará hincapié en las semillas que hayan podido más próximas al recto, teniendo en cuenta que el ápex (110) es la zona de más riesgo de estenosis.

4.8 Variables del estudio

- Estadio T.
- Gleason.
- PSA pre tratamiento.
- Tratamiento hormonal previo.

- Edad al diagnóstico.
- Volumen de la glándula al implante.
- Valores dosimétricos del planificador (D90, V100, V150, V200, dosis máxima uretra y recto).
- Toxicidad genitourinaria y gastrointestinal, aguda y crónica.

4.9. Evaluación de las revisiones

- Los pacientes acudieron a revisión a consulta cada 3 meses el primer año, cada 6 meses el segundo año y de manera anual a partir del tercer año.
- Todos acudieron con analítica donde incluía el marcador tumoral PSA, además de los test ICIQ, IPSS e IIEF.
- Ante elevación del marcador tumoral PSA, se solicitó estudio para descartar enfermedad a distancia, que pudo ser gammagrafía ósea, TAC toraco-abdomino-pélvico o PET colina. Si la recidiva era solo a nivel local, se completó estudio de imagen con RM de la próstata y biopsia, según criterio del médico especialista responsable del paciente.

4.10 Análisis estadístico

La probabilidad de sucesos será calculada mediante el método Kaplan-Meier, desde la finalización del tratamiento. La significación estadística se calculará con el Test Log-Rank. Para el análisis multivariante se usará el Modelo proporcional de Cox. El análisis de resultados se ha realizado con el programa SPSS versión 15.0 (SPSS inc. Chicago, IL).

4.10.1 Evaluación de la respuesta. Definiciones.

- Recidiva clínica: Evidencia de progresión clínica o radiológica, ausencia de regresión del tumor palpable en 2 años, y reaparición de la enfermedad palpable-visible después de su completa remisión. Debemos verificarlo con biopsia.
- Recidiva bioquímica: Se seguirán los criterios de Phoenix (nadir + 2 ng/ml) (111). Ha de realizarse biopsia prostática, así como gammagrafía ósea y TAC toraco-abdomino-pélvico o PET colina.
- Recidiva histológica: Evidencia de carcinoma en una muestra de biopsia realizada por los motivos anteriores, o biopsia positiva con exploración normal transcurridos al menos 24 meses del tratamiento.
- Supervivencia libre de enfermedad: Tiempo que transcurre desde la realización de la braquiterapia, hasta la aparición de cualquier evento de progresión relacionado con su enfermedad.
- Supervivencia global: Tiempo que transcurre desde la realización de la braquiterapia hasta el último control registrado o fallecimiento del paciente.

4.10.2 Evaluación de la toxicidad

Para poder hacer que un tratamiento experimental sea competitivo frente a un tratamiento estándar, además de demostrar igualdad de resultados oncológicos, debe ofrecer mejor calidad de vida al paciente que lo recibe.

La técnica de protección de estructuras sanas en nuestros tratamientos de braquiterapia, tiene un valor diferencial frente a otros tratamientos oncológicos del cáncer de próstata.

Dependiendo del momento de la aparición de los síntomas, clasificamos la toxicidad en dos grupos:

- Toxicidad aguda: hasta 6 meses después de la braquiterapia.
- Toxicidad crónica: a partir de los 6 meses posteriores a la braquiterapia.

La determinación de la morbilidad aguda y crónica se realizó siguiendo la CTCAE v4.03 del Instituto Nacional del Cáncer.

Toxicidad genitourinaria					
Evento adverso	I	II	III	IV	V
Frecuencia urinaria	Presente	Indicado manejo médico	-	-	-
Incontinencia urinaria	Ocasional, no indicada compresa	Espontáneo, indicadas compresas. Limitado manejo médico	Intervención médica y quirúrgica indicada	-	-
Retención urinaria	No indicada sonda urinaria	Indicada sonda urinaria e indicado tratamiento médico	Indicada intervención radiológica o quirúrgica	Indicada intervención quirúrgica urgente; fallo de órgano; consecuencias potencialmente mortales	Muerte
Obstrucción del tracto urinario	Asintomático	Sintomático, pero sin complicaciones; dilatación uretral con sonda	Sintomático y con alteración funcional; intervención endoscópica, radiológica o quirúrgica	Intervención quirúrgica urgente; consecuencias potencialmente mortales.	Muerte
Disuria	Dolor medio	Dolor moderado	Dolor severo, limita autocuidado	-	-
Urgencia urinaria	Presente	Requiere manejo médico	-	-	-
Disfunción eréctil	Disminuye la frecuencia o rigidez de las erecciones; no requiere tratamiento médico.	Se indica tratamiento médico o uso de dispositivos	No mejor con tratamiento médico o dispositivos; requiere colocación de prótesis de pene	-	-

Tabla 12 Resumen de la toxicidad genitourinaria de la CTCAE v4.03.

Toxicidad gastrointestinal					
Evento adverso	I	II	III	IV	V
Proctitis	Disconfort, no indicada intervención	Sintomático, medicación indicada	Síntomas severos (incontinencia o urgencia fecal)	Indicada intervención quirúrgica urgente	Muerte
Fístula anal	Asintomático	Sintomático, alteración de la función	Alteración severa GI; nutrición parenteral y hospitalización indicada; intervención quirúrgica electiva	Indicada intervención quirúrgica urgente	
Mucositis anal	Asintomático	Sintomático, indicada intervención médica	Severo, limita cuidados	Indicada intervención quirúrgica urgente	Muerte
Dolor anal	Dolor medio	Dolor moderado	Dolor severo que limita cuidados	-	-
Úlcera rectal	Asintomático, no indicada intervención	Sintomático, función GI alterada	Alteración severa GI; nutrición parenteral indicada: intervención quirúrgica o endoscópica electiva; incapacitante	Indicada intervención quirúrgica urgente	Muerte

Tabla 13 Resumen de la toxicidad gastrointestinal de la CTCAE v4.03.

5. RESULTADOS

5.1 Características del tratamiento

Los 72 pacientes incluidos en el estudio tratados con braquiterapia de alta tasa de dosis, se diagnosticaron de cáncer de próstata según criterios del MSKCC.

Todos los pacientes completaron el esquema de tratamiento con dosis de 20,5 Gy y fueron incluidos en el seguimiento. La mediana de volumen de próstata, que es la misma que de PTV, fue de 28 cc (11-60cc).

En todos se realizó la protección de estructuras sanas: técnica de protección rectal con ácido hialurónico y protección uretral con hipotermia.

En la aplicación de braquiterapia, la mediana de V100, V90, V150 y V200 a nivel del PTV (% de volumen que recibe el porcentaje señalado de la dosis prescrita), fue:

- o V100: 91,65% (71,24-96%).
- o V90: 98,40% (21-99,80%).
- o V150: 17,18% (11-22,6%).
- o V200: 4,30% (1,80-6,30%).
- o D90: 20,70 Gy (19,30-21,80 Gy).

La media del punto de dosis máxima en uretra fue de 22,47 Gy (12,30-25,20 Gy) y el punto de dosis máxima en recto fue de 13,30 Gy (8,32-11,69 Gy).

La mediana del número de catéteres del implante fue de 16 (13-17), tratándose de un implante periférico puro.

5.2 Resultados oncológicos.

Se analizaron los datos de 72 pacientes que recibieron tratamiento con braquiterapia de alta tasa de dosis a nivel prostático en monoterapia de una sola fracción de 20,5 Gy, en el periodo comprendido entre mayo del 2011 y agosto del 2016.

A nivel de la próstata la dosis biológica equivalente (BED) del tratamiento es del orden de 300,67 Gy teniendo en cuenta un α/β de 1.5 para la próstata, 160.58 Gy con un α/β de 3.

El tiempo de seguimiento de los pacientes fue de media de 82 meses, con una mediana de 86 meses (3-120 meses).

En el momento de realizar el análisis se obtienen los siguientes datos:

- De los 72 pacientes, 54 pacientes (75%) no presentan evidencia de enfermedad y se encuentran realizando un seguimiento periódico.
- En 5 pacientes (7%) se detectó fallo bioquímico sin objetivarse enfermedad mediante pruebas de imagen.
- 13 pacientes (18%) tuvieron recaída clínica (Tabla 14):
 - En 13 pacientes (18%) fue a nivel prostático: 6 confirmado por biopsia y 7 por imagen de PET colina sin confirmación histológica.
 - En 3 pacientes (4%) se detectó enfermedad a nivel regional pélvico.
 - 3 pacientes (4%) mostraron enfermedad regional y a distancia.
 - En 6 pacientes (8%) se identificó enfermedad a distancia.

Tipo de recaída	Porcentaje
Bioquímica (imagen positiva)	18%
Bioquímica (sin imagen)	7%
Local (biopsia)	8%
Local (imagen sin biopsia)	10%
Regional (adenopatías pélvicas)	4%
Loco-regional (próstata + adenopatías pélvicas)	3%
Local + distancia	8%
Regional + distancia	4%
Distancia	8%

Tabla 14 Tipo de recaída con su representación dentro de la muestra.

- Ningún paciente falleció por cáncer de próstata.
- 15 pacientes (21%) fallecieron por otras patologías:
 - 4 por otros tumores (3 por cáncer de pulmón, 1 por cáncer de vejiga).
 - 1 por causas cardiovasculares.
 - 2 por causa renal.
 - 4 por complicaciones derivadas de cuadros infecciosos.
 - 4 por causa no especificada.

La supervivencia global estimada fue del 87.5% a los 5 años y del 74.1% a los 10 años (SD±5%) (Figura 27).

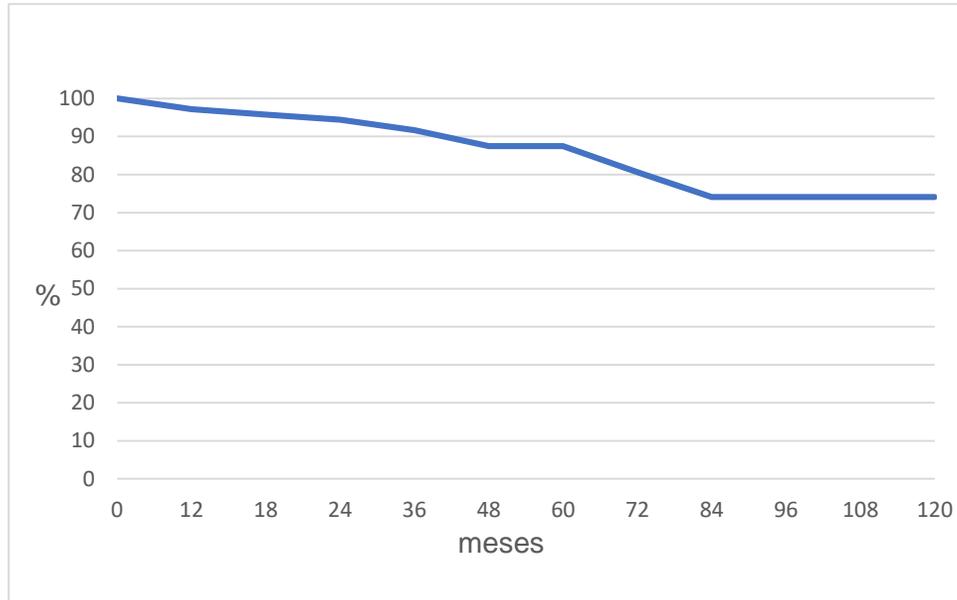


Figura 27 Supervivencia global

La supervivencia libre de enfermedad fue del 85.2% a los 5 años y del 83.3% a los 10 años (SD±4%) (Figura 28).

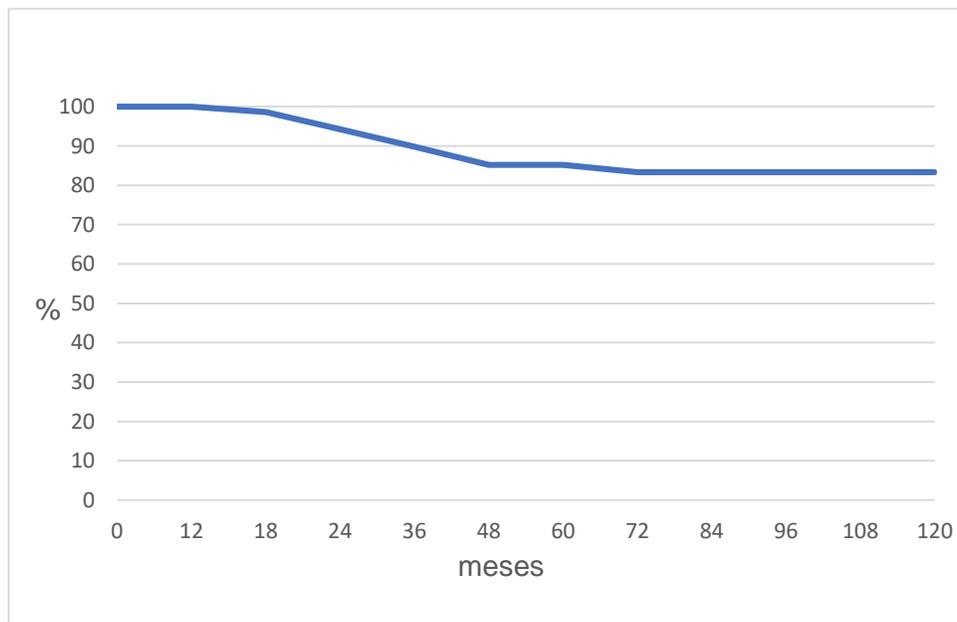


Figura 28 Supervivencia libre de enfermedad.

El análisis de supervivencia libre de enfermedad a los 10 años en relación al score de Gleason reveló un resultado del 80% para pacientes con score Gleason ≤ 6 , del 85% para score Gleason 7 ($p=0,14$).

Los pacientes presentan un intervalo libre de enfermedad a nivel local a los 5 años del 83,8% y 10 años del 80,2% ($SD\pm 5\%$) con 13 eventos registrados (Figura 29).

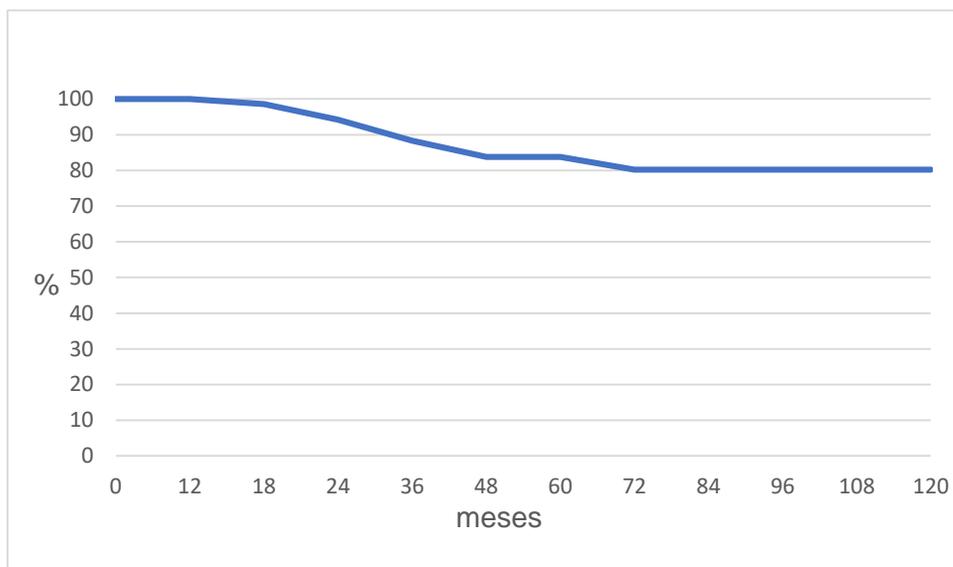


Figura 29 Intervalo libre de enfermedad local.

Los pacientes presentan un intervalo libre de enfermedad a nivel regional a los 5 años del 98,6% y 10 años del 95,1% (SD±2%), con solo 3 eventos registrados (Figura 30).

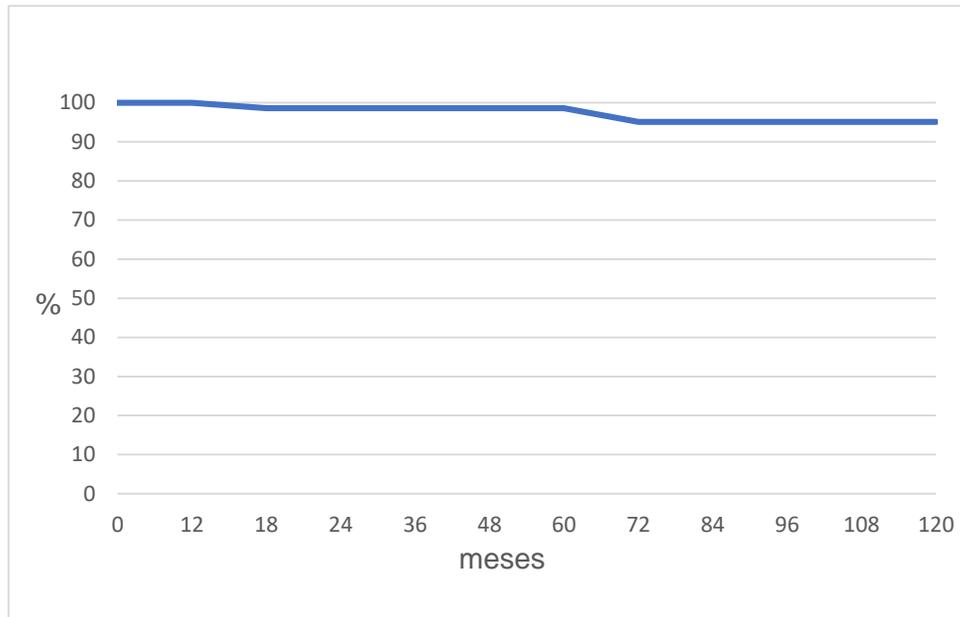


Figura 30 Intervalo libre de recidiva regional.

Los pacientes presentan un intervalo libre de metástasis a los 5 años del 95,6% y 10 años del 89,8% (SD±4%), con solo 6 eventos (Figura 31).

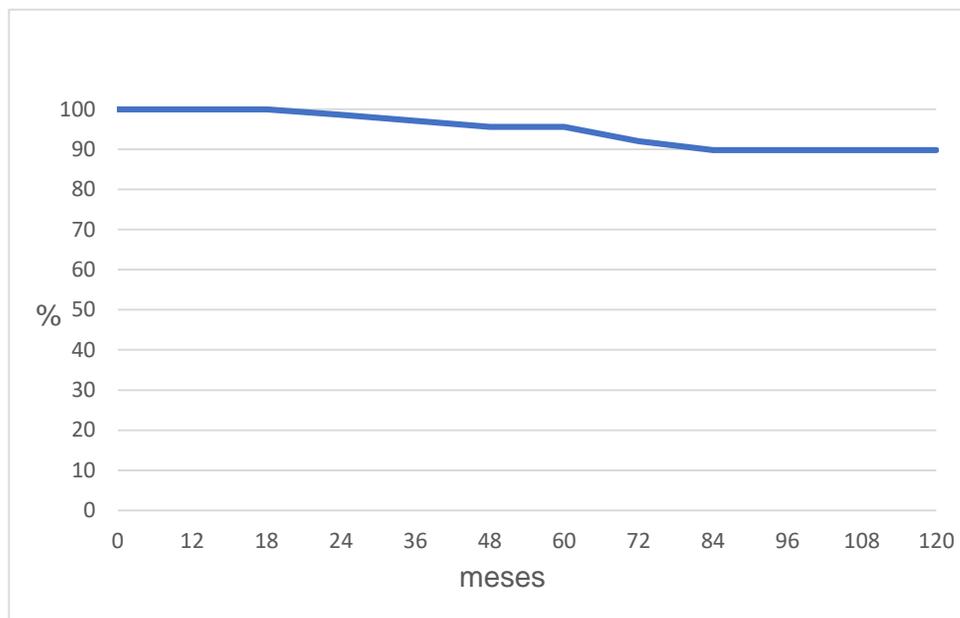


Figura 31 Intervalo libre de metástasis.

La supervivencia libre de fallo bioquímico es del 73,3% a los 5 años y 10 años (SD±5%) (Figura 32).

De los 18 pacientes que presentaron fallo bioquímico un 33% lo hacen a los 2 años y un 67% a los 3 años. La mediana de tiempo hasta aparecer el fallo bioquímico fue de 36 meses (15-60).

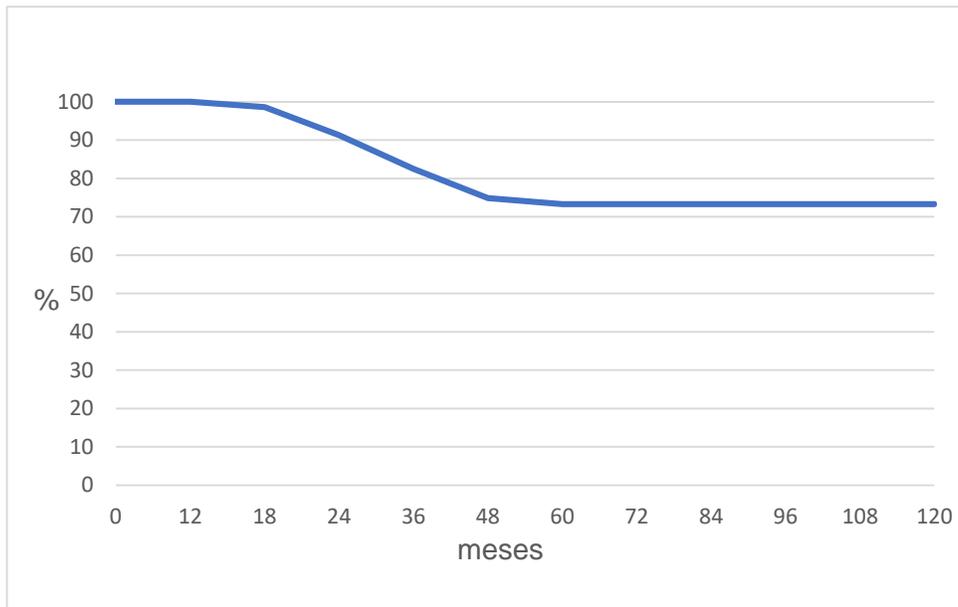


Figura 32 Control bioquímico.

En los pacientes con control bioquímico se analizó la cifra de PSA tras el tratamiento, presentando una media de 1,01 ng/ml y una mediana de 0,76 ng/ml (0,0-4,47).

Los niveles de PSA registrados en los controles reflejan cifras $\leq 0,5$ ng/ml en el 35%, ≤ 1 ng/ml en el 59% de los pacientes, y <2 ng/ml en el 85%.

Todos los resultados de control oncológico se pueden ver en (Figura 33).

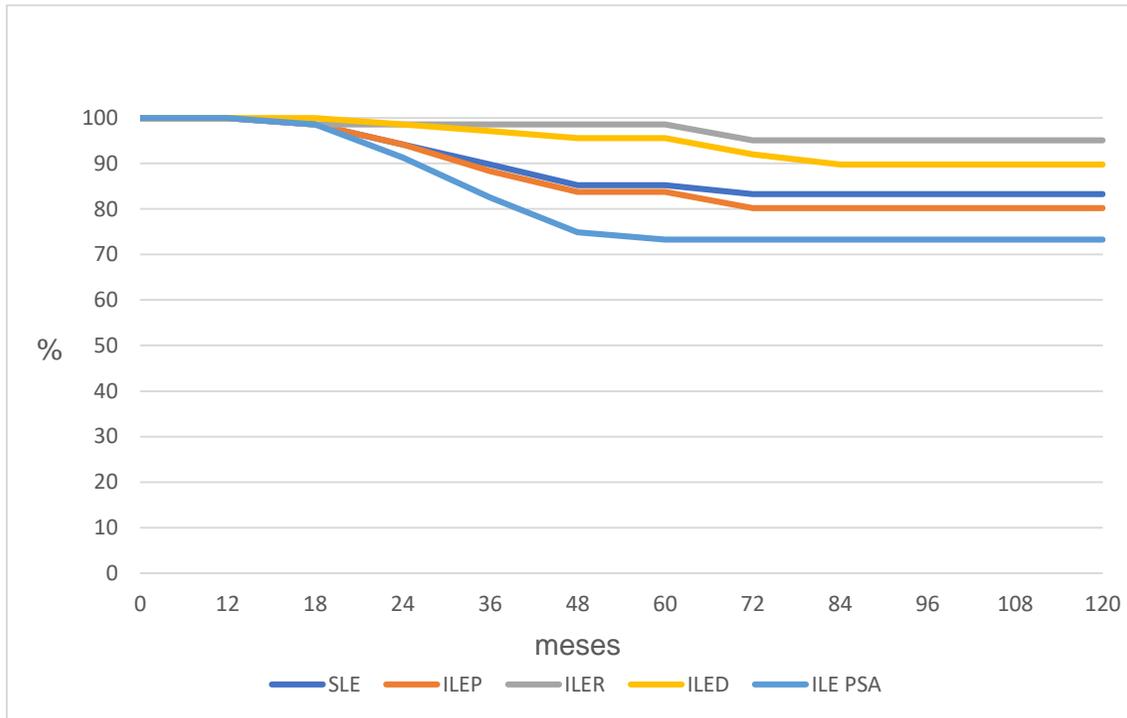


Figura 33 Resumen de todos los valores de supervivencia.

Para poder determinar los factores de riesgo independientes con repercusión en la supervivencia libre de fallo bioquímico se analizó la relación entre la aparición de fallo bioquímico y las siguientes variables:

- Estadio clínico T.
- Gleason.
- PSA pretratamiento.
- Tratamiento hormonal previo.
- Edad al diagnóstico.
- Volumen prostático.
- D90 (dosis recibida por el 90% del volumen prostático).

De todos los parámetros analizados, el análisis por regresión de Cox no identificó ningún factor pronóstico que influya en la aparición de fallo bioquímico en nuestros pacientes.

El control bioquímico a 10 años según la puntuación de Gleason fue del 71,4% para pacientes con Gleason ≤ 6 , del 80,7% para Gleason 7 ($p = 0,25$) (Figura 34).

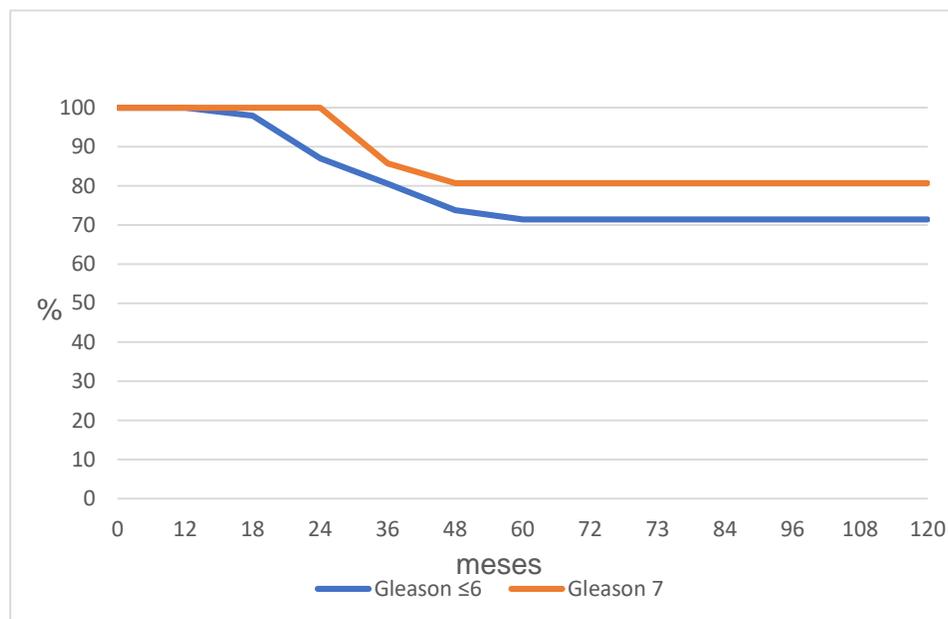


Figura 34 Control bioquímico en función del Gleason.

En el análisis univariante en función de la edad, se ha realizado seleccionando a los pacientes por grupos: grupo 1 (menores de 60 años), grupo 2 (entre 60 y 69 años) y grupo 3 (mayores de 69 años), encontrando un control bioquímico del 64,3%, 92,4% y 59% respectivamente ($p=0,01$). Aunque al realizar el análisis multivariante, no se reprodujeron estos resultados, siendo no significativos.

No se observó significación estadística del tratamiento hormonal ($p=0,30$) ni del valor de PSA pretratamiento ($p=0,22$) respecto al control bioquímico.

El 36% de los pacientes recibió tratamiento hormonal, manteniendo el tratamiento hasta inicio de braquiterapia. La mediana de la duración del mismo fue de 6 meses (3-36 meses).

De los 13 pacientes que presentaron recaída clínica, 4 llevaron tratamiento hormonal previo que duró entre 6 y 36 meses. De ese grupo, 3 pacientes fueron remitidos desde otra comunidad autónoma y el tratamiento hormonal fue prescrito por su médico de referencia.

El volumen tumoral tras el análisis univariante, no demostró correlación estadísticamente significativa ($p=0,50$).

Análisis de las recidivas locales.

Dentro de los 13 pacientes que presentaron fallo local y bioquímico, 6 de ellos fue confirmado con biopsia. Se han analizado los parámetros dosimétricos de 5 de los 6 pacientes, indicando el V100, D90 y D98 en cada lóbulo prostático. En 1 de ellos no ha sido posible recuperar estos valores (Tabla 15).

	Próstata	Lóbulo prostático derecho			Lóbulo prostático izquierdo		
Paciente	V100(%)	V100(%)	D90(Gy)	D98(Gy)	V100(%)	D90(Gy)	D98(Gy)
1	-	-	-	-	-	-	-
2	89.45	90.80	20.62	18.49	95.52	21.86	19.29
3	93.15	97.43	22.21	20	94.69	21.24	19.47
4	90.22	92.21	20.80	19.03	96.01	21.77	19.56
5	88.42	94	21.15	19.29	90.40	20.53	18.49
6	93.34	95.21	21.24	19.56	96.82	21.50	19.91

Tabla 15 Parámetros dosimétricos individuales de la próstata y ambos lóbulos.

A estos datos, se ha sumado el análisis por estadio tumoral al diagnóstico y a la recidiva local, para poder correlacionarlo con los datos dosimétricos (Tabla 16).

Paciente	Previo a braquiterapia					Recidiva		Tratamiento rescate
	Gleason	TNM	Bilateral	PSA (ng/ml)	Tratamiento hormonal	Gleason	TNM	
1	3+3	cT1cN0M0	Si	15.13	12 meses	4+3	pT3bN0M0	Prostatectomía
2	3+4	cT2bN0M0	Si	6.50	6 meses	4+5	pT3aN0M0	Hormonal
3	3+4	cT1cN0M0	Si	6.48	No	3+4	pT2cN0M0	Prostatectomía
4	3+4	cT2aN0M0	Izquierdo	5.75	6 meses	3+3	cT3aN0M0	Braquiterapia LDR (izquierdo)
5	3+3	cT1cN0M0	Derecho	14.69	No	3+4	cT2aN0M0	Braquiterapia LDR (izquierdo)
6	3+3	cT1cN0M0	Izquierdo	12.70	3 meses	4+3	cT2bN0M0	Braquiterapia HDR (derecho)

Tabla 16 Características previas y posteriores a la braquiterapia de próstata de alta tasa de dosis.

3 pacientes con afectación bilateral al diagnóstico, aumentaron el Gleason y el TNM a la recidiva, 2 pacientes presentaron recidiva en el lóbulo contralateral al que inicialmente era positivo por biopsia y, 1 paciente presentó la recidiva en el mismo lóbulo que al diagnóstico.

No se encontraron diferencias remarcables en los datos dosimétricos, todos los valores del D90 fueron superiores a 20,5 Gy (dosis de prescripción).

Enfermedad metastásica.

Se realizó un análisis multivariante para la identificación de las variables independientes que pueden determinar la aparición de enfermedad metastásica. Las variables analizadas fueron:

- Estadio clínico T.
- Gleason.
- PSA pretratamiento.
- Tratamiento hormonal previo.
- Edad al diagnóstico.
- Volumen prostático.
- D90.

Ninguno de ellos presentó correlación estadísticamente significativa al realizar la regresión de Cox. El análisis univariante de cada uno de ellos tampoco encontró dependencia.

5.3 Efectos secundarios.

Para el seguimiento, los pacientes completaron de manera periódica cuestionarios para identificar y controlar de manera evolutiva la aparición de toxicidades secundarias al tratamiento. Durante el primer año cada 3 meses, el segundo año cada 6 meses y de carácter anual a partir del tercer año. La determinación de la morbilidad aguda y crónica se clasificó siguiendo la escala de toxicidad CTAE v4.03.

Postoperatorio inmediato.

Todos los pacientes tratados fueron dados de alta el mismo día del procedimiento, a las 6-8 horas del implante, incorporándose a su vida habitual tras el tratamiento.

No se encontraron complicaciones intraoperatorias ni en el postoperatorio inmediato.

Toxicidad genitourinaria.

Tras el tratamiento, ningún paciente presentó toxicidad genitourinaria aguda ni crónica > de grado 2.

A los 3 meses observamos disuria grado 1 en un 7% de los pacientes, que a los 6 meses disminuyó al 4%, desapareciendo con el tiempo.

Un 33% de los pacientes previo al tratamiento, referían alteración de la frecuencia y urgencia urinaria grado 1, a los 3 meses fue del 22% y a los 6 meses del 17%, con 4 pacientes que mantuvieron la clínica hasta la fecha. Un 5% de los pacientes presentó toxicidad aguda grado 2 a los 3 meses, que han mantenido hasta el último control clínico (Tabla 17).

Toxicidad	Grado	Pretratamiento	3 meses	6 meses	Última toxicidad
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Disuria	0	72 (100)	67 (93)	69 (95)	72 (100)
	1	0 (0.0)	5 (7)	3 (4)	0 (0.0)
	2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Obstrucción tracto urinario	0	14 (20)	48 (77)	50 (70)	53 (73)
	1	58 (80)	24 (33)	22 (30)	19 (27)
	2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Incontinencia	0	72 (100)	72 (100)	72 (100)	72 (100)
	1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Frecuencia / Urgencia	0	48 (67)	52 (72)	56(77)	64 (90)
	1	24 (33)	16 (22)	12 (17)	4 (5)
	2	0 (0.0)	4 (5)	4 (5)	4 (5)
Retención	0	72 (100)	67 (93)	72 (100)	72 (100)
	1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	2	0 (0.0)	5 (7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Tabla 17 Toxicidad genitourinaria.

En la primera semana tras el tratamiento, 5 pacientes requirieron sondaje por retención aguda de orina, retirándose tras una semana sin complicaciones. Se recogen los parámetros dosimétricos de estos 5 pacientes: Dosis máxima uretral, V120, D100 y volumen prostático (Tabla 18).

Dosis máxima uretra	Uretra V120	Uretra D100	Volumen prostático	Recaída
23,70 Gy	0	15,40 Gy	60	No
24,20 Gy	0	11,90 Gy	24	Si
22,90 Gy	0	15,30 Gy	30	No
22,00 Gy	0	16,30 Gy	32	No
22,10 Gy	0	15,78 Gy	50	No

Tabla 18 Valores dosimétricos de uretra en los pacientes con retención aguda de orina.

En los pacientes sin retención aguda de orina (93%), la dosis máxima en uretra fue de 22,47 Gy de media y 22,65 Gy (12,36-25,20 Gy) de mediana. Todos los pacientes recibieron protección uretral con hipotermia durante la administración del tratamiento.

Ningún paciente desarrolló estenosis uretral tardía ni incontinencia de orina.

Tras analizar la relación entre toxicidad genitourinaria post-tratamiento y los factores independientes: volumen prostático pretratamiento, tratamiento hormonal previo y dosis máxima en uretra prostática, no se encontró relación significativa con ninguno de ellos.

No se reportan los resultados de los test ICIQ-SF e IPSS por no existir una cumplimentación suficiente y correcta para que avalasen seguridad en los datos.

Toxicidad gastrointestinal.

Todos los pacientes recibieron protección rectal con ácido hialurónico.

La dosis máxima que recibió la pared rectal anterior fue de media 11,87 Gy, con una mediana de 11,63 Gy (8,32-16,10 Gy), siendo valores calculados por el planificador con la sonda endorectal del ecógrafo introducida en el recto, al retirarla para la administración del tratamiento, la posición varía de manera favorable al separarse de la próstata.

Ningún paciente presentó toxicidad \geq grado 2 secundaria al tratamiento con braquiterapia (Tabla 19).

Toxicidad	Grado	Pretratamiento	3 meses	6 meses	Última toxicidad
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Dolor anal	0	72 (100)	72 (100)	72 (100)	72 (100)
	1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hemorragia anal	0	72 (100)	72 (100)	72 (100)	72 (100)
	1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mucositis anal	0	72 (100)	64 (88)	68 (94)	72 (100)
	1	0 (0.0)	8 (14)	4 (5)	0 (0.0)
	2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fístula / Úlcera anal	0	72 (100)	72 (100)	72 (100)	72 (100)
	1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Tabla 19 Toxicidad gastrointestinal.

Función eréctil.

Un 64% de los pacientes no recibió tratamiento hormonal previo. De entre esos 46, un 63% conservó la potencia sexual (entendida como la capacidad de alcanzar erección suficiente para la penetración), un 28% ya presentaba disfunción antes del tratamiento y un 9% la desarrolló tras la braquiterapia.

No se reportan los resultados del test IIEF por no existir una cumplimentación suficiente y correcta para que avale seguridad en los datos.

5.4 Resultados del grupo de braquiterapia de baja tasa de dosis.

Los 72 pacientes incluidos en el grupo control tratados con braquiterapia de alta baja de dosis, se diagnosticaron de cáncer de próstata según criterios del MSKCC.

Resultados dosimétricos.

La mediana de volumen de próstata, que es la misma que de PTV, fue de 40 cc (18-80 cc).

La mediana del número de catéteres del implante fue de 14 (8-17), tratándose de un implante periférico puro.

En la aplicación de braquiterapia, la mediana de V100, V90, V150 y V200 a nivel del PTV (% de volumen que recibe el porcentaje señalado de la dosis prescrita), fue:

- o V100: 95% (85-99%)
- o V90: 98,55% (92-100%)
- o V150: 53,40% (40-79%)
- o V200: 23,85% (15-31,8%)
- o D90: 156,35 Gy (115,10-177 Gy)

La media del punto de dosis máxima en uretra fue de 190,97 Gy (112-220,80 Gy) y el punto de dosis máxima en recto fue de 136,37 Gy (95-203 Gy).

Resultados oncológicos.

Se analizaron los datos de 72 pacientes del grupo control no aleatorizado que recibieron tratamiento con braquiterapia de baja tasa de dosis a nivel prostático en monoterapia de una sola fracción de 145 Gy, en el periodo comprendido entre enero del 2013 y mayo del 2016.

El tiempo de seguimiento de los pacientes fue de media de 81 meses, con una mediana de 89 meses (11-100 meses).

De los 72 pacientes, 67 pacientes (93%) no presentan evidencia de enfermedad y se encuentran realizando un seguimiento periódico. Solo recibieron tratamiento hormonal previo a la braquiterapia 2 pacientes (3%).

5 pacientes (7 %) tuvieron recaída bioquímica y clínica:

- En 2 pacientes (3%) fue a nivel prostático.
- En 4 pacientes (5%) se detectó enfermedad a nivel regional pélvico y distancia.
- En 4 pacientes (5%) se identificó enfermedad a distancia.

Fallecieron 7 pacientes: 3 pacientes (4%) por cáncer de próstata, 1 por cáncer de pulmón y 3 por cánceres digestivos.

En cuanto a las supervivencias, las podemos resumir (Tabla 20).

	5 años	10 años	SD
Supervivencia global	93%	89,5%	±3%
Supervivencia libre de enfermedad	94,3%	92,2%	±3%
Intervalo libre de progresión local	99%	96,4%	±2%
Intervalo libre de progresión regional	94,3%	94,3%	±2%
Intervalo libre de progresión distancia	94,3%	94,3%	±2%
Control bioquímico	93%	93%	±3%

Tabla 20 Resultados oncológicos.

Toxicidad genitourinaria.

Todos los pacientes toleraron bien el tratamiento. No hubo complicaciones perioperatorias. En los primeros 3 meses el 33% de los pacientes presentan signos irritativos. A los 6 meses, la toxicidad aguda grado 2 fue del 7% a los 6 meses y del 4% a los 12 meses. 2 pacientes (3%) presentaron retención aguda de orina tras el tratamiento que requirió la colocación temporal de una sonda urinaria. No se presentaron retenciones urinarias tardías. Tampoco se detectó incontinencia ni estenosis uretrales después del tratamiento.

Toxicidad gastrointestinal.

A los 6 meses, el 94% de los pacientes no presentan cambios en la función intestinal. Se observaron sangrados intermitentes en el 16% de los casos, en 1 paciente desarrolló una úlcera rectal después de una biopsia. El 34% de los pacientes, en los que

se realizó la técnica de protección rectal con ácido hialurónico para separar la mucosa rectal de las fuentes de radiactivas, no presentaron sangrados rectales. No se recogieron otras toxicidades (como dolor anal o diarrea).

Función eréctil.

Los pacientes que no presentaban disfunción eréctil al inicio de tratamiento y no recibieron tratamiento hormonal (97%), la preservación de la función eréctil se consiguió en el 90% de los casos.

6.DISCUSIÓN

El primer estudio publicado de braquiterapia de alta tasa de dosis como monoterapia para el cáncer de próstata se realizó en Japón en **1995 por el grupo de Yoshioka** (112), un estudio fase I/II con dos esquemas de tratamiento: 48 Gy en 8 fracciones durante 5 días o 54 Gy en 9 fracciones durante 5 días. Se seleccionaron 22 pacientes consecutivos, que no presentaron toxicidad grado 3.

La supervivencia celular para una misma dosis total de radiación, es mayor cuando se administra de manera fraccionada. Este efecto dependerá del tipo de tejido, siendo mayor para los tejidos de respuesta lenta, con curvas de supervivencia más pronunciadas, respecto a los tejidos de respuesta rápida, cuyas curvas de supervivencia son menos acusadas. Históricamente, los tumores se consideran tejidos de respuesta rápida (coeficiente α / β igual a 10 Gy), en contraposición a los tejidos sanos que se consideran de respuesta lenta (α / β en torno a 3 Gy). De ahí al éxito de los esquemas de tratamiento fraccionado en oncología radioterápica.

En **1999, Brenner y Hall** publican que los cánceres de próstata son más sensibles a los cambios en el fraccionamiento que el resto de tumores, es decir su comportamiento es comparable los tejidos de respuesta lenta a la radiación, ya que el tejido prostático contiene una baja proporción de células proliferativas, por lo que no se benefician de la administración prolongada de la dosis en el tiempo. Estiman un valor α/β de 1.5 Gy (0.8-2.2) para el adenocarcinoma de próstata (113), que difiere al que presentan el resto de los tumores. Concluyen, que el esquema de tratamiento más adecuado para estos tumores serían los hipofraccionados o ultrafraccionados.

En 2002, **Edmunson et al.** (114) ratifican este valor de α / β para los adenocarcinomas de próstata, reforzando los tratamientos hipofraccionados.

El tratamiento con braquiterapia es el esquema más ultrafraccionado que existe dentro de los tratamientos con radioterapia, ya permite administrar a pequeños volúmenes, altas dosis conformadas de radiación y, bajas dosis al tejido sano circundante. Además, las técnicas de protección de estructuras sanas, como la hipotermia uretral y la protección rectal con ácido hialurónico, permiten disminuir aún más la dosis en los órganos de riesgo y, por tanto, las complicaciones derivadas del tratamiento.

A partir de este momento, las publicaciones en monoterapia de HDR para el cáncer de próstata empiezan a crecer. Inicialmente, se administraba en 4-6 fracciones, por lo que su uso empezó a decaer, ya que logísticamente no era competitivo a otros tratamientos como la braquiterapia LDR en monoterapia. Los implantes múltiples requieren mayor hospitalización, mayor número de anestésias, mayor desplazamiento del paciente por el hospital y mayor tiempo de mantenimiento del implante (de 6 a 36 horas) adherido al periné con los catéteres colocados, con riesgo de desplazamiento y cambios dosimétricos derivados (115). En cambio, el tratamiento con 1 o 2 fracciones de braquiterapia HDR si puede ser una alternativa válida para estos tumores.

Aunque existen recomendaciones de las diferentes sociedades europeas y americanas de braquiterapia, no existe consenso en cuanto a los parámetros que debe cumplir este tratamiento.

En 2012, **la American Brachtherapy Society (ABS)** avala la técnica de braquiterapia HDR por tener buenos resultados de control bioquímico con poca morbilidad, pero no define el número de fracciones ni dosis a administrar (116).

Más tarde, en 2013 la **Group European Curitherapy (GEC)/ ESTRO** actualiza su anterior publicación del 2005, aportando varios esquemas de tratamiento con 2-4 fracciones para monoterapia y otros en combinación con radioterapia externa. No define el valor de los parámetros dosimétricos para PTV, sólo recomienda limitaciones para los órganos de riesgo (uretra y recto) (117).

La primera publicación de braquiterapia HDR como monoterapia de 1 sola fracción de 19Gy en cáncer de próstata fue en 2012 por **Prada et al.** (118) donde además describía la técnica de protección rectal con ácido hialurónico (Figura 35).

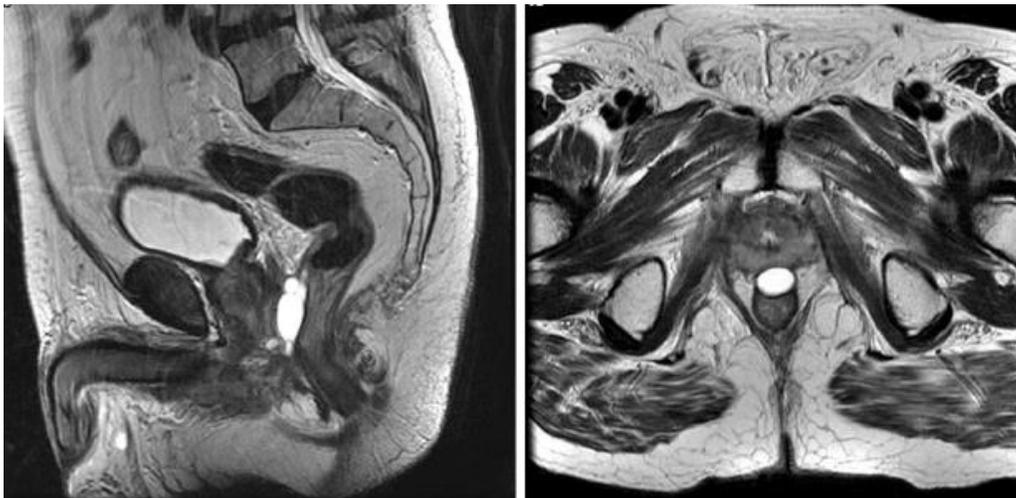


Figura 35 Imagen de RMmp sagital (izquierda) y axial (derecha) con ácido hialurónico entre la próstata y la cara anterior del recto.

El seguimiento fue de 19 meses y con escasa toxicidad genitourinaria, la toxicidad digestiva fue inexistente. En 2016 actualizan los datos con una mediana de seguimiento de 72 meses. No se observó toxicidad aguda y crónica genitourinaria (GU) mayor de grado 2 (1 paciente tuvo retención aguda de orina con necesidad de sonda urinaria durante una semana). La toxicidad crónica GU se asoció al valor del D90 del PTV. Ninguna toxicidad gastrointestinal (GI) reportada, debido a la protección rectal con ácido

hialurónico. El control bioquímico fue peor de lo esperado, 66% para el bajo riesgo y 63% para el riesgo intermedio (119). A partir de estos resultados, se incrementó la dosis a 20,5 Gy, dando lugar a este proyecto de investigación.

Dos años después, el grupo de **Hoskin et al.** presentan los primeros resultados de toxicidad aguda en su grupo de 165 pacientes tratados con monoterapia de alta tasa. Analizan tres diferentes esquemas de tratamiento: 2 fracciones de 13 Gy (115 pacientes) vs 19 Gy (24 pacientes) vs 20 Gy (26 pacientes). La incidencia de sonda urinaria después de 6 meses en el grupo de 20 Gy (11.5%) es mayor, frente al de 19 Gy (4%) y 26 Gy en 2 fracciones (7%). Lo relacionan con las altas dosis en la próstata, ya que la diferencia entre los esquemas de monoterapia de 1 fracción es notable, y no tanto con los valores dosimétricos ya que se respeta el D_{30} (dosis que reciben 30cc de PTV) $< 20,8$ Gy, D_{10} (dosis que reciben 10cc de PTV) < 22 Gy y la dosis máxima 150% no se sobrepasa en ningún tratamiento (120).

Otros grupos internacionales con experiencia en esta técnica, comienzan a publicar sus trabajos en monoterapia de una sola fracción.

En 2016, **Krauss et al.** publican los primeros resultados de su grupo de 58 pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo (65.5%) y riesgo intermedio favorable (34.5%), tratados con braquiterapia en mono fracción de 19 Gy. Los criterios de exclusión fueron: volumen prostático > 50 cc, IPSS ≥ 12 y estar en tratamiento con alfa-bloqueantes. Ningún paciente recibió hormonoterapia. No se realiza protección de estructuras sanas. No observaron toxicidad aguda GU ni GI \geq grado 2. En cambio, un 10.3% tuvieron toxicidad crónica GU \geq grado 2 y 2 pacientes toxicidad rectal \geq grado 2. La función eréctil no fue ampliamente reportada. La mediana de seguimiento fue de 2.9 años y presentaron

3 recidivas bioquímicas (1 fallo local que se rescató con hormonoterapia 6 meses y HDB BT 4 fracciones de 8 Gy; 1 fallo a distancia con metástasis ósea confirmado por biopsia y que recibió tratamiento sistémico y 1 fallo bioquímico donde no se constató recidiva local ni a distancia y continuó seguimiento), con un control bioquímico del 93.2% (114). Mejores datos de control bioquímico, pero con un seguimiento menor que nuestra serie.

En 2019, **el grupo de Michigan** (121), actualiza los resultados de toxicidad crónica y control bioquímico, con un mayor seguimiento (mediana de 3.9 años). También incrementa el número de pacientes seleccionados (68 pacientes), siendo el grupo bajo riesgo el 59% de la muestra. La toxicidad \geq grado 2 GU (14.7%) y GI (5.9%), disfunción eréctil \geq grado 2 (19.1%). Solo un paciente presentó toxicidad crónica GI grado 3, con diarrea que se resolvió de manera conservadora. La toxicidad es mayor que la de 20,5 Gy. El control bioquímico a 3 años (85.7%), 4 años (80.4%) y 5 años (77.2%), iguala los datos ya existentes de la serie presentada por Prada et al. con 19 Gy a 6 años (66%) (117) pero son iguales a los 5 años que los reportados con 20,5 Gy. En 8 pacientes se constató fallo bioquímico y local en el mismo sitio del tumor dominante previo a braquiterapia, y fueron candidatos a tratamiento de rescate local: 5 braquiterapia HDR con hormonoterapia 6 meses, 1 prostatectomía radical, 1 HIFU (ultrasonido focalizado de alta intensidad) y 1 crioterapia.

Sus resultados también son inferiores a los de otras técnicas de radioterapia, por lo que concluyen que, aunque la técnica es bien tolerada sin cifras altas de toxicidad, es necesario aumentar la dosis. Inician un **estudio piloto con braquiterapia HDR en monoterapia de 21 Gy**. Presenta en el Congreso anual Americano de Braquiterapia de 2019 los resultados preliminares de toxicidad aguda en un grupo de 26 paciente tratados

con monoterapia de HDR de 1 fracción de 21 Gy (122). Con una mediana de seguimiento de 1.7 años, la toxicidad GU crónica fue del 11.5%, sin otras toxicidades. Ningún fallo bioquímico, dato esperable dado el poco seguimiento de esta serie.

En 2017, **Hoskin et al.** publican con mayor seguimiento, su grupo de pacientes tratados con monoterapia de 1 sola fracción. Es un ensayo fase II en pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio y alto, con tres esquemas de tratamiento: 19 Gy / 20 Gy en 1 fracción (23/26 pacientes) vs 13 Gy en 2 fracciones (138 pacientes) vs 10,5 Gy en 3 fracciones (106 pacientes). Siendo el único grupo que aplica este tipo de tratamientos de alto riesgo. Entre un 74-87% de los pacientes recibieron tratamiento hormonal previo a la braquiterapia con una duración de 6 meses. La mediana de seguimiento fue de 49 meses, 63 meses y 108 meses, respectivamente. La supervivencia libre de progresión a los 4 años fue 94%, 93% y 91%, aunque el seguimiento era menor en el grupo de 1 fracción respecto a los otros fraccionamientos. No se analizaron por separado los pacientes de 19 Gy y 20 Gy, por tanto, no podemos conocer los datos de control bioquímico de cada dosis. La toxicidad GU fue monitorizada con el test IPSS, no se observaron diferencias entre grupos, aunque los datos de puntuación basal eran ligeramente peores en el grupo de 1 fracción. Las cifras de toxicidad crónica GU \geq grado 2 fueron del 15%, 11% y 33%, grado 3 del 2%, 2% y 11% sin ser significativas las diferencias entre ellos. La prevalencia de toxicidad GU grado 3 \leq 4% y de sondaje uretral \leq 6.3% en todos los grupos. A nivel crónico GI \geq grado 2 del 2%, 2% y 6%, con grado 3 del 1% en el grupo de 10,5 Gy en 3 fracciones (123). A diferencia de nuestro estudio, los pacientes son de un grupo pronóstico peor (riesgo intermedio y alto riesgo), con mayor porcentaje de tratamiento hormonal previo y seguimiento menor (4 años en los de 1 fracción), por consiguiente, se debe de tener en cuenta a la hora de comparar resultados.

En 2020, **Hoskin et al.** publican una cohorte de pacientes tratados con 19 Gy en una sola fracción, entre siete centros del Reino Unido con un reclutamiento de 441 pacientes. La mediana de seguimiento fue de 26 meses, e incluían pacientes de todos los grupos de riesgo, diferenciando el riesgo intermedio en favorable y desfavorable. El control bioquímico de los pacientes de bajo riesgo, riesgo intermedio favorable, riesgo intermedio desfavorable y alto riesgo fue del 100%, 96%, 92% y 92% a los 2 años y 100%, 89%, 81% y 75% a los 3 años respectivamente. Un 36% de los pacientes llevaron hormonoterapia previa, que mantuvieron 6 meses en riesgo intermedio y de 2 a 3 años en alto riesgo. Por ello es necesario un mayor seguimiento de estos pacientes hasta que el efecto de la hormonoterapia deje ver la eficacia del tratamiento con braquiterapia, las cifras de supervivencia libre de progresión bioquímica pueden variar en un segundo análisis de los datos. No realizaron protección de estructuras sanas, lo que puede justificar las cifras de toxicidad crónica GI grado 3 en 2 paciente que requirieron colostomía y GU grado 3 en 2 pacientes que requirieron intervención quirúrgica por estenosis uretral (124). Las limitaciones reconocidas son no ser aleatorizado, el corto tiempo de seguimiento y la variabilidad inter observador por tratarse ser un estudio multicéntrico, aunque si mantuvieron unos parámetros dosimétricos comunes entre ellos.

En 2021, **el grupo de Hoskin**, publican un análisis de recaídas locales en un grupo de 180 pacientes que participaron en el anterior estudio UK (19 Gy en 1 fracción) (122). De esos 180, 19 (10.6%) desarrollaron fallo bioquímico, 13 de 19 con recidiva local, con una mediana de seguimiento de 36 meses. En 7 de 13, la recidiva fue en la misma localización que la lesión dominante previa a la braquiterapia. La dosis recidiva en esa localización fue alta (media de 27,8 Gy) y con buena homogeneidad de la dosis en toda

la glándula prostática, por lo que no han podido atribuir a una baja dosificación la causa de las recidivas, de hecho, el V100 fue del 99.6% en el grupo que experimentó fallo local.

Los malos resultados en pacientes de riesgo intermedio desfavorable y alto riesgo, pueden deberse a que se trata tumores con mayor hipoxia o con valores de α / β más altos y por ello no responden tan bien a dosis altas de radiación en una sola fracción.

El grupo de Sunnybrook, **Morton et al.**, presentan en 2020 su segunda publicación del ensayo fase II randomizado y aleatorizado, que comparaba 2 esquemas de tratamiento con braquiterapia de alta tasa en monoterapia en 170 paciente (83 paciente con 2 fracciones de 13,5 Gy vs 87 paciente con 1 fracción de 19 Gy) para bajo riesgo y riesgo intermedio y con un mayor seguimiento, mediana de 60 meses. Los primeros datos publicado en 2017 (125), tenían una mediana de seguimiento de 20 meses, se basaban en la calidad de vida cuantificada por el cuestionario EPIC-26 (Expanded Prostate Cancer Index Composite) (126). Son más restrictivo en criterios de inclusión que otros grupos, puesto que ningún paciente había recibido hormonoterapia previa y limitaban el volumen prostático a 60cc, que puede tener un impacto en la toxicidad aguda GU. Los parámetros dosimétricos son menos restrictivos que los de nuestro estudio, su PTV V100 > 95%, V150 < 35% y V200 < 12%, mientras que en el nuestro el PTV V100 > 90-95%, V150 < 20% y el V200 < 5%. En uretra y recto si son coincidentes. La supervivencia libre de fracaso bioquímico a los 5 años fue del 73.5% en el grupo de 1 fracción frente al 95% en el grupo de 2 fracciones. Cuando se estratificó por grupos de riesgo se obtuvieron mejores resultados: en bajo riesgo un 84% vs 100%, riesgo intermedio favorable 71% vs 96% y riesgo intermedio desfavorable 68% vs 93%, respectivamente (127). Son datos mejores en cuanto a control bioquímico que los del grupo de **Prada et al.** para 19 Gy, pero iguales

a los presentados para 20,5 Gy a 5 años. La toxicidad GU aguda G2 fue del 45% retención, 32% urgencia y 25% frecuencia. Solo un 1% experimentó toxicidad GU crónica G3 en el tratamiento de 1 fracción. No se realizó protección de estructuras sanas. El esquema de tratamiento de 2 fracciones de 13,5 Gy ya viene recogido en la última versión de la guía NCCN en cáncer de próstata como tratamiento estándar aceptado en tumores de bajo riesgo y riesgo intermedio favorable.

Previo a su segunda publicación, en 2018, el grupo canadiense analiza el patrón de recidiva de 87 pacientes que recibieron 19 Gy en monoterapia HDR en 1 fracción dentro de su ensayo, con una mediana de seguimiento de 63 meses. 8 de 87 desarrollaron un fallo local y 7 de estos 8, en la misma localización que asentaba el tumor primario. La dosis media en estos puntos fue de 29,1 Gy. El D90 23,3 Gy y el D98 21,6 Gy, no pudiendo relacionar la dosis con el fallo bioquímico local (128).

Este año han presentado los resultados a largo plazo, con una mediana de seguimiento de 63 meses, tanto de control bioquímico como de toxicidad crónica. Para ello se basan en las escalas CTCAE v4.0, IPSS y EPIC-26. La prevalencia a 5 años de toxicidad crónica genitourinaria G1, G2 y G3 fue del 14%, 21% y 0% en el grupo de 2 fracciones versus 29%, 29%, 0% en el grupo de 1 fracción. La incidencia acumulada para toxicidad \geq G2 fue menor en el grupo de las 2 fracciones de tratamiento, encontrando solo un evento G3 para 1 fracción. En cuanto a la toxicidad gastrointestinal G1 y G2 fue del 8% y 3% en el grupo de 2 fracciones versus 8% y 1% en el de 1 fracción. No hubo diferencias en toxicidad acumulada entre los dos grupos. No existió toxicidad G4. Si hubo una pérdida de la calidad de vida urinaria mayor en la monoterapia de 1 fracción, que los autores atribuyen a que en ese grupo la recidiva local fue mayor. La función sexual se

redujo por igual en ambos grupos en todos los controles. Concluyen que, aunque los datos de toxicidad son bajos y comparables a los de otras series publicadas, son mejores en el grupo de 2 fracciones de 13.5 Gy frente al de 1 fracción de 19 Gy. Aportan datos generales de control oncológico, 34 de 170 pacientes sufrieron fallo local o bioquímico.

En España, **Gómez-Iturriaga et al.** (129) presentan en 2018 los primeros resultados de toxicidad y calidad de vida en un grupo de 43 pacientes tratados con braquiterapia HDR 19 Gy en 1 fracción en tumores de próstata de bajo riesgo y riesgo intermedio. Utiliza la RM en T2 para hacer una fusión en el contorno de la glándula prostática con la imagen ecográfica obtenida en el radio quirófano. Además de la escala CTCAE v3.0, analiza la calidad de vida con el cuestionario EPIC-26. La toxicidad máxima reportada en G2 a nivel genitourinario (9%) tanto aguda como crónica. Observa un empeoramiento del EPIC-26 urinario en los 3 primeros meses tras el tratamiento, que vuelve a cifras basales pasados los 6 meses. La mediana de seguimiento es de 20 meses, por lo que no disponen de resultados de control bioquímico.

En 2019, el mismo grupo (130), analiza los pacientes que han tenido fracaso local tras la braquiterapia en monoterapia de 19 Gy, con una mediana de seguimiento de 48 meses. 14 pacientes (32%) del grupo de 44, desarrollaron fallo bioquímico. Se pudieron volver a estadiar con RMmp y biopsia prostática transperineal 11 de los 14 pacientes. Todos ellos presentaron la recidiva en el mismo lugar donde se asentaba el tumor primario. En aquellos que presentaban un nódulo prostático dominante, se analizó el D90 que fue de 21,5 Gy y el D98 que fue de 19.7 Gy, valores inferiores respecto a los pacientes que no habían presentado el fallo bioquímico. En el análisis univariante, los factores

predictivos de fallo bioquímico fueron: ISUP grado 2-3, PSA > 10 ng/ml, RMmp ≥ T2a, grupo de riesgo intermedio, V100 < 96% y V125 ≤ 50%.

Otros grupos menos conocidos, comienzan a presentar estudios de monoterapia con mayor número de pacientes tratados, aportando mayor casuística a este tipo de fraccionamiento.

Soatti et al. (2020) (131), comparan 3 esquemas de fraccionamiento en monoterapia de alta tasa de dosis: 38 Gy en 4 fracciones (149 pacientes), 27 Gy en 2 fracciones (41 pacientes) y un tercer grupo de 19-20 Gy en 1 fracción (87 pacientes). Con una mediana de seguimiento de 6 años, la supervivencia libre de fracaso bioquímico fue del 91%, 83% y 65% respectivamente. No encontraron diferencias significativas en supervivencia global. En cuanto a las toxicidades, GU y GI aguda G2-G3 fue del 28% y crónica G2-G3 2.2%, presentando tres pacientes toxicidad G3 GU (0.8%). Acusan los peores resultados del grupo de una sola fracción a la pérdida del efecto de re-oxigenación y la redistribución celular, dado que un grupo de células tumorales pueden estar en una fase del ciclo celular más radioresistente y por eso la respuesta es peor. Reconocen como sus propias limitaciones el hecho de que el estudio haya sido retrospectivo y no randomizado, con pérdida de datos de toxicidad de algunas pacientes. No especifican cuantos pacientes del grupo de 19-20 Gy recibieron 19 Gy o 20 Gy, ya que en el estudio de Prada et al. (2016) el control bioquímico del grupo de 19 Gy fue del 65% y con 20,5 Gy de este trabajo 73%. Los parámetros dosimétricos no vienen recogidos de manera completa, solo menciona D90 > 95%, recto D2cc < 75%, vejiga D2cc < 80%, uretra V1% < 115% y V10 < 110%. No se realizó protección de estructuras sanas.

La **UCSF (University of California San Francisco)** (132), publica en 2019 el grupo más numeroso de pacientes tratados con monoterapia de 1 fracción de 19 Gy en el mismo centro, 124 pacientes diagnosticados de cáncer de próstata de bajo riesgo y riesgo intermedio (favorable y desfavorable). La mediana de seguimiento es corta, 2.2 años, aunque si presentan datos de recidiva bioquímica en 12 pacientes (9.7%), de los cuales 10 fueron solo recaída local, relacionándolo con la edad avanzada, PSA pretratamiento, T2b/T2c y grupo de riesgo intermedio desfavorable, no encontrando relación con la localización primaria del tumor previo a la braquiterapia. En cuanto a datos de toxicidad, a nivel GU, la toxicidad crónica grado 0 (18%), grado 1 (22%) y grado 2 (60%). La disfunción eréctil fue grado 0 (19%), grado 1 (7%), grado 2 (67%) y grado 3 (7%) en estos últimos, sin respuesta al tratamiento médico. No desarrollaron toxicidad aguda > de grado 3 en ninguna categoría. La toxicidad crónica grado 2 es mayor que en nuestro grupo de pacientes, teniendo en cuenta que la dosis administrada es más baja que la de este estudio. Puede deberse a que de entrada no pautan tratamiento con betabloqueantes de manera rutinaria como en nuestro grupo (durante 60 días tras la braquiterapia) y sólo cuando presentan síntomas obstructivos. Un mayor seguimiento para tener datos maduros en cuanto al control oncológico es necesario.

Barnes et al. (2019) (133), presenta su serie de 28 pacientes tratados con monoterapia de 1 sola fracción (26 pacientes con 19 Gy y 2 pacientes con 21 Gy), con una mediana de seguimiento de 23.6 meses. La planificación del tratamiento es con TAC. El cambio de dosis lo justifican después de las publicaciones de Prada et al. (2016), donde los datos de control bioquímico con 19 Gy eran bajos y se recomendaba aumentar la dosis. La toxicidad aguda GU fue del 14% grado 2, 18% de los pacientes necesitaron sondaje durante 1 semana tras el tratamiento y 1 paciente presentó toxicidad grado 3 con

retención urinaria 2 meses tras la braquiterapia. La toxicidad crónica GU grado 2 fue del 18%. Ningún paciente presentó toxicidad GI. Concluyen con la puesta en marcha de un ensayo fase II con dosis de 21 Gy y la dosis que recomiendan para alcanzar un mejor control bioquímico es 23 Gy, basándose en lo descrito por Prada et al. (2016 y 2018) donde se consiguió aumentar a los 5 años el control bioquímico del 66% al 83% al pasar de 19 Gy a 20,5 Gy.

En nuestro centro, desde la publicación del artículo que apoya a esta tesis en 2018 (134) y ante los resultados de control bioquímico bajos en comparación con otras técnicas curativas de radioterapia, se cambió la dosis a 22 Gy en fracción única.

Ninguno de los estudios antes presentados tiene un tiempo de seguimiento tan largo como en nuestro estudio, por lo que cabría esperar un cambio en los datos de control bioquímico cuando lleguen a un seguimiento de 10 años.

Después de los subóptimos resultados de control bioquímico, se abre el debate sobre cuál es la dosis adecuada en braquiterapia HDR de sola 1 fracción, que mejore estos resultados oncológicos, manteniendo la tolerancia y que pueda hacer al tratamiento competitivo con la braquiterapia LDR.

Basándonos en que ya se ha demostrado que el cáncer de próstata es un tumor dosis-dependiente y que su modelo celular tiene un comportamiento parecido a los tejidos con α / β menor de 3Gy, Krauss et al. (124) relacionan las posibles causas del bajo control bioquímico de 19 Gy a:

- El α / β no sea 1.5 Gy en el adenocarcinoma de próstata.
- La heterogeneidad tumoral.

- La re-oxigenación y repoblación celular no existente con 1 fracción.
- El Linear-quadratic model (LQ model) (135) no sea el adecuado para calcular la dosis equivalente en los tratamientos de braquiterapia LDR vs HDR.

Tien et al. (2019) analizan el poder de la reparación intra fracción de DNA en los tratamientos con braquiterapia HDR en monoterapia y si es necesario tenerlo en cuenta en la fórmula de cálculo del BED (Biologically effective dose) (136). Tras comparar los resultados obtenidos en 38 estudios con esquemas entre 1 y 9 fracciones, teniendo en cuenta el cálculo para α / β 1.5 Gy y α / β de 3 Gy, concluyen que la ecuación del BED simplificada no es apropiada para los tratamientos de braquiterapia HDR. El efecto de la repoblación celular y reparación del daño intra fracción, puede sobreestimar el valor del BED simple en un 31.8%. Por tanto, recomiendan utilizar en la ecuación del cálculo del BED este parámetro. Además, hace referencia a otros parámetros que no se tienen en cuenta y que pueden influir en el cálculo: el decaimiento de la fuente entre las fracciones de tratamiento, la heterogeneidad dosimétrica intrínseca en los tratamientos de alta tasa de dosis, la falta de consenso en los parámetros dosimétricos que difieren mucho entre los estudios, los cambios de fuente radiactiva que se realizan al año en cada institución, así como la tolerancia de curios (Ci) de los equipos de carga diferida presentes en el mercado internacional (137).

A raíz de los bajos resultados de control bioquímico presentados con dosis de 19 Gy, 20 Gy, 20,5 Gy y 21 Gy, el grupo de **Guirado et al. (2020)**, desarrollan un modelo predictivo de dosis para mejorar el control oncológico en braquiterapia HDR de 1 sola fracción. Analizan 13 publicaciones en monoterapia, con esquemas 1-9 fracciones y teniendo en cuenta 2 α / β diferentes (1.5 Gy y 3 Gy) para el cálculo del EQD₂ (Equivalent

dose 2 Gy). Estiman que los valores α / β clásicos no son válidos para estas altas dosis, por lo que calculan con el método Montecarlo diferentes fraccionamientos, concluyendo que su valor correcto de α / β es 22,8 Gy para que se cumplan los resultados obtenidos en los estudios de 1 fracción. En base a ello, proponen para obtener un control bioquímico en mono fracción $\geq 90\%$ que la dosis debe ser de 22 Gy y para un control $\geq 95\%$ de 24 Gy (138).

Hasta la fecha no existen publicaciones con estas altas dosis por fracción.

La braquiterapia LDR en el cáncer de próstata dentro de los tratamientos con braquiterapia, sigue siendo el estándar para tumores de bajo riesgo y riesgo intermedio favorable.

Está en marcha un **estudio canadiense** que compara el tratamiento en monoterapia con LDR (145 Gy con ^{125}I) versus HDR (27 Gy en 2 fracciones con ^{192}Ir), en paciente con diagnóstico de cáncer de próstata de bajo riesgo y riesgo intermedio (139). En abril de 2019 se cerró el brazo de monoterapia con braquiterapia de alta tasa de dosis era con 19 Gy en 1 fracción por lo bajos resultados de control bioquímico que estaban siendo publicados y cambiaron a las 2 fracciones de 13,5 Gy que ya tenían la evidencia suficiente para que se recogiera dentro de las guías internacionales.

El **National Institute of Oncology (Budapest)**, publica los resultados de un ensayo randomizado que compara los resultados y efectos secundarios de la braquiterapia de baja tasa de dosis con la alta tasa de dosis. 87 pacientes reciben 19 Gy en monoterapia HDR con fuente de ^{192}Ir vs 145 Gy con monoterapia LDR con fuente de ^{125}I . Utilizan cálculo inverso para la optimización, pre-planificación y realizan el tratamiento

guiado por ecografía transrectal. La técnica de alta tasa de dosis consigue una distribución más homogénea y conformada y los órganos de riesgo (uretra y recto) reciben dosis menores que la baja tasa de dosis. Los valores del V100, V150 y V200, son más altos en la braquiterapia LDR. Destacan que las dosis y el tiempo de irradiación, son muy variables entre las dos técnicas, sumado a los problemas para poder obtener una dosis equivalente a nivel oncológico entre ellas (140).

	Próstata (CTV)	Uretra	Recto
ESTRO/EAU/EORTC	$V_{100} \geq 95\%$	$D_{10} < 150\%$	$D_{2\text{cm}^3} \leq 100\%$
LDR	$V_{150} \leq 50\%$ $D_{90} > 100\%$	$D_{30} < 130\%$	$D_{0.1\text{cm}^3} < 138\%$
GEC/ESTRO	$V_{100} \geq 95\%$	$D_{0.1\text{cm}^3}$ (dosis absoluta)	$D_{2\text{cm}^3}$ (dosis absoluta)
HDR	$D_{90} > 100\%$	D_{10} (dosis absoluta) D_{30} (dosis absoluta)	

Tabla 21 Recomendaciones de parámetros dosimétricos y dosis limitantes en braquiterapia de próstata.

Otro ensayo fase II multicéntrico y aleatorizado, que compara la calidad de vida con EPIC-26 e IPSS, de la braquiterapia de alta tasa de dosis de 19 Gy con ^{192}Ir en monoterapia (16 pacientes) con la braquiterapia de baja tasa de dosis 144 Gy con ^{125}I (15 pacientes). A los 3 meses, el IPSS fue más alto en el grupo LDR, y con bajo EPIC-26, comparado con el grupo HDR. Al repetir la medida al mes, 3 meses, 6 meses y 12 meses, los datos se mantenían igual. El tiempo de recuperación del IPSS fue más temprano en el grupo HDR (2 meses) que en el grupo LDR (6 meses) (141).

De ahí a la dificultad de poder comparar los resultados de una técnica con un gran aval de evidencia científica como es la braquiterapia de baja tasa de dosis y con unos parámetros dosimétricos estandarizados, con otra técnica en la que no existe consenso en los objetivos dosimétricos ni se ha conseguido una dosis óptima de tratamiento en monoterapia de 1 sola fracción.

En nuestra casuística, cuando comparamos los resultados del grupo de pacientes tratados por nosotros durante el mismo periodo de tiempo con ambas técnicas, observamos que el control bioquímico a 10 años con braquiterapia HDR es inferior (73,3%) al del grupo LDR (93%), lo cual creemos que es debido a que la dosis ablativa eficaz en alta tasa está por determinar. Otras posibles causas como sugieren otros investigadores, podrían ser: que el valor del α / β para el adenocarcinoma de próstata está pendiente de determinar, que los modelos de cálculo para dosis biológicas tan altas por fracción deben en cuenta otros parámetros como la repoblación celular, la fase del ciclo celular en la que se encuentren las células tumorales y la reoxigenación celular.

En cuanto a la toxicidad genitourinaria reportada, observamos que no supera el grado 2 y está limitada en el tiempo a escasos días tras la intervención en el grupo de alta tasa de dosis, a diferencia de la monoterapia de baja tasa de dosis cuyo efecto permanece a lo largo de 2 o 3 meses. Estos datos son secundarios a que el HDR la dosis total se deposita en 7-8 minutos y en caso de la LDR el depósito es paulatino a lo largo de 12 meses. Quizás también influya en la menor irritabilidad uretral, el hecho de que en el tratamiento con HDR se realiza la protección uretral con hipotermia durante la aplicación de la misma.

No constatamos toxicidad gastrointestinal en el tratamiento con alta tasa de dosis en lo que se refiere a sangrado rectal y/o rectitis observadas en el grupo de baja tasa, lo cual atribuimos a que en el grupo HDR se realizó protección rectal con ácido hialurónico al 100% de los pacientes, mientras que en el grupo LDR solo la recibieron el 34%.

Todo ello nos ha llevado a plantearnos la escalada de dosis a 24 Gy con una selección más estricta del grupo de pacientes para este tipo de tratamiento, manteniendo la protección de estructuras sanas, así como valorar randomizar estos dos tipos de tratamientos para asegurar las diferencias reales de control bioquímico y toxicidad.

7. CONCLUSIONES

- 1) El tratamiento con braquiterapia de alta tasa de dosis con fuente de ^{192}Ir como monoterapia en una sola fracción de 20,5 Gy, en pacientes diagnosticados de adenocarcinoma de próstata localizado de bajo e intermedio riesgo, es una técnica bien tolerada y que se puede realizar de manera ambulatoria.
- 2) El control bioquímico a los 5 y 10 años es del 73,3%.
- 3) No hubo complicaciones intraoperatorias ni en el postoperatorio inmediato.
- 4) La toxicidad genitourinaria (aguda y crónica) fue \leq grado 2. No hubo toxicidad gastrointestinal.
- 5) Es necesario escalar dosis para conseguir mejorar el control bioquímico a largo plazo.

8.PERSPECTIVAS FUTURAS

El cáncer de próstata es el cáncer más diagnosticado en el varón. Un aumento de la dosis de irradiación a nivel del tumor primario prostático se traduce en un aumento significativo en el control bioquímico y control local, y en última instancia, en un beneficio en la supervivencia causa específica.

Este efecto "dosis respuesta" ampliamente documentado en los ensayos de intensificación de dosis en cáncer de próstata, ha resultado evidente tanto en los pacientes considerados de riesgo intermedio y alto como en los etiquetados de bajo riesgo.

El hecho de que el adenocarcinoma de próstata se comporte como un tumor dosis dependiente, ha marcado el desarrollo del tratamiento radiológico en este tipo de patología.

Por lo tanto, la mejora de los resultados en los pacientes con cáncer de próstata localizado se consigue, aumentando la dosis de irradiación a nivel local, lo cual es posible gracias al avance tecnológico. Una de las opciones terapéuticas que es capaz de conseguir ese aumento de la dosis local es la braquiterapia.

La braquiterapia de baja tasa de dosis (LDR) con ^{125}I , gana popularidad en seguida de su introducción como arma terapéutica tanto y fue aceptada como un tratamiento seguro y eficaz con excelentes resultados a largo plazo, muchos trabajos científicos avalan estos buenos resultados. Nuestro grupo oncológico fue el introductor de esta técnica en nuestro país.

Por otro lado, existe otra forma de braquiterapia denominada de alta tasa de dosis (HDR) con ^{192}Ir y que también fue introducida por nuestro grupo en este país en 1998 como monoterapia en una sola fracción.

El modelo lineal-cuadrático es la base para calcular los efectos clínicos de los esquemas de fraccionamiento alternativos. En este modelo, la respuesta del tejido al fraccionamiento alterado se determina por el cociente α/β . Los tejidos con un cociente α/β mayor son menos sensibles a la radioterapia en dosis altas por fracción o hipofraccionada.

En la práctica clínica, la mayoría de los tumores tienen cocientes α/β elevados; por tanto, estos tumores se tratan con radioterapia fraccionada o hiperfraccionada convencional. Por el contrario, los tumores con cocientes α/β menores pueden tratarse eficazmente con radioterapia de dosis mayores por fracción o hipofraccionada. El valor α/β que se usa normalmente para los tejidos y tumores con respuesta aguda es de 10-12 Gy. El cociente α/β del carcinoma de próstata basándose en datos clínicos definitivos demostraron que es excepcionalmente bajo, de 1,5 Gy. Si ello es así, que el cociente α/β del cáncer de próstata es significativamente menor que el cociente α/β de las estructuras limitadoras de dosis que rodean la próstata (3-5 Gy). Esto indica que podrían obtenerse mejores resultados al tratar el cáncer de próstata mediante radioterapia hipofraccionada. Si la hipótesis radiobiológica es correcta, la radioterapia hipofraccionada podría ciertamente ser una forma de radioterapia más eficaz para el cáncer de próstata y podría también tener menos efectos secundarios.

Por lo tanto, la braquiterapia de alta tasa de dosis tendría ventajas evidentes frente a otras formas de tratamiento radiológico de intención curativa, como es la braquiterapia de LDR o la radioterapia externa.

Nuestro grupo ahonda en la línea de investigación abierta en el tratamiento conservador del adenocarcinoma de próstata, encaminado a obtener los mejores resultados terapéuticos con la mínima toxicidad, así como a identificar los factores reales que determinan la agresividad tumoral para poder proporcionar de forma individualizada el tratamiento óptimo a cada paciente.

Nuestro esfuerzo terapéutico futuro se encaminará a la identificación de las zonas tumorales de forma selectiva y precisa, de cara a realizar tratamientos focales que redunden en un alto porcentaje de curaciones y la anulación de la toxicidad derivada del proceso terapéutico efectuado, así como a la realización de dosimetría “in vivo” en tiempo real que nos permita un control completo de las dosis administradas tanto al tumor como a los tejidos sanos.

Este trabajo representa un eslabón más en este campo de acción y abren futuras líneas de investigación:

- Mejora de los controles locorreionales con la asociación de Oncothermia sin añadir toxicidad.
- Disminución de toxicidad a nivel uretral con la asociación de hipotermia.
- Tratamientos focales a nivel de la glándula prostática.
- Tratamientos profilácticos de recidivas tumorales o de segundos tumores dependientes de una estirpe genética diferente.
- Tipificación genética de la agresividad tumoral.

- Disminución de toxicidad a nivel del haz neurovascular que permita el aislamiento del mismo y por lo tanto la preservación de su función de forma íntegra.
- Sistematización individualizada de tratamientos oncológicos.

9.ABREVIATURAS

ABS: American Brachtherapy Society.

BED: biologically effective dose.

BT: braquiterapia.

CPH: cáncer de próstata hereditario.

CTCAE: Common Toxicity Criteria for Adverse Event.

CTV: Clinical Tumor Volume.

DCE: Perfusión.

DVH: Histograma dosis-volumen.

DWI: Difusión.

EANM: European Association of Nuclear Medicine.

EAU: European Association of Urology.

EPIC-26: Expanded Prostate Cancer Index Composite.

EQD2: Equivalent dose 2Gy.

ERSPC: European Randomized Study of screening of prostate cancer.

ESTRO: European Society for Radiotherapy and Oncology.

ESUR: European Society of Urogenital Radiology.

ETR: Ecografía transrectal.

GCO: Global Cancer Observatory

GEC: Group European Curitherapy.

GI: gastrointestinal.

GO: Gammagrafía ósea.

GTV: Gross Tumor Volume.

GU: genitourinario.

HBP: hipertrofia benigna de próstata.

HDR: Braquiterapia de alta tasa.

IARC: The International Agency for Research on Cancer.

ICIQ-SF: International Consultation on Incontinence-short form

IGF: factor de crecimiento insulínico.

IGRT: tratamiento de radioterapia externa.

IIEF: International Index of erectile function.

IMRT: Radioterapia de intensidad modulada.

IPSS: International Prostate Symptom Score.

IRF: Intermedial risk factor.

ISUP: Sociedad Internacional de Patología Urológica.

LDR: Braquiterapia de baja tasa.

MAP: Mitogen-activated protein.

mCi: mili curios.

MRS: Espectroscopia.

MSKG: Memorial Sloan Kettering Group.

NIP: Intra epiteliales prostáticas.

NCCN: The National Comprehensive Cancer Network.

OMS: Organización Mundial de la Salud

PAP: fosfatasa ácida prostática.

PCPT prevención del cáncer de próstata.

PET: Tomografía por emisión de positrones.

PI-RADS: Prostate Imaging Reporting and Data System.

PSA: antígeno prostático específico.

PSID: Permanent Seed Implant Dosimetry.

PTV: Planning Tumor Volume.

REDECAN: Red Española de Registros de Cáncer.

RMmp: resonancia multiparamétrica.

SBRT: Radioterapia estereotáxica.

SIOG: International Society of Geriatric Oncology.

TAC: Tomografía axial computarizada.

TNM: tumor-node-metastases.

UCSF: University of California San Francisco.

10. FIGURAS

Figura 1 Número estimado de casos incidentes de cáncer en España por tipo tumoral 2020. Hombres	16
Figura 2 Gráfica de incidencia de cáncer de próstata por edad.	21
Figura 3 Celda prostática (cedida por Dr. Prada).	24
Figura 4 Anatomía topográfica de la próstata. Distribución zonal (cedida por Dr. Prada).	27
Figura 5 Principales ramas arteriales y venosas pélvicas (cedida por Dr. Prada).	28
Figura 6 Principales vías de drenaje ganglionar (cedida por Dr. Prada).	29
Figura 7 Sistema nervioso vegetativo (cedida por Dr. Prada).	30
Figura 8 Corte sagital de una próstata (imagen cedida por el Dr. Prada).	32
Figura 9 Gradación de Gleason modificada por la ISUP en 2014.	34
Figura 10 Sonda ecográfica transrectal para imagen axial de la glándula prostática.	39
Figura 11 Corte axial de ecografía transrectal prostática con nódulo hipoeocogénico sospechoso de malignidad, en glándula periférica.	40
Figura 12 RM T2 corte axial de próstata con lesión PIRADS 5 en glándula periférica izquierda con afectación capsular.	42
Figura 13 Imagen de TAC axial (derecha) y coronal (izquierda) de adenopatía iliaca interna derecha patológica.	43
Figura 14 Metástasis óseas en pubis (izquierda) e isquion (derecha).	44
Figura 15 Imagen corporal de PET colina en cáncer de próstata con afectación metastásica múltiple.	45
Figura 16 Gleason 3+3=6, grupo grado 1.	51

Figura 17 Gleason 4+4=8, grupo grado 4.	51
Figura 18 Extensión extracapsular con presencia de células tumorales en el tejido adiposo periprostático.	51
Figura 19 Material para braquiterapia de alta tasa de dosis.	82
Figura 20 Campo quirúrgico.	83
Figura 21 Imagen axial con ecografía de la glándula prostática con ácido hialurónico.	85
Figura 22 Distribución de los catéteres en un implante periférico puro.	86
Figura 23 Contorneo del volumen de tratamiento y de los órganos de riesgo.	87
Figura 24 Dosimetría en tiempo real.	88
Figura 25 Conexión con el robot de alta tasa.	89
Figura 26 Hipotermia uretral: termómetro y sonda urinaria de tres vías.	90
Figura 27 Supervivencia global	106
Figura 28 Supervivencia libre de enfermedad.	106
Figura 29 Intervalo libre de enfermedad local.	107
Figura 30 Intervalo libre de metástasis.	108
Figura 31 Intervalo libre de recidiva regional.	108
Figura 32 Control bioquímico.	109
Figura 33 Resumen de todos los valores de supervivencia.	110
Figura 34 Control bioquímico en función del Gleason.	111
Figura 35 Imagen de RMmp sagital (izquierda) y axial (derecha) con ácido hialurónico entre la próstata y la cara anterior del recto.	129

11. TABLAS

Tabla 1 Registro de tumores de Cantabria 2011. Servicio de Planificación Sanitaria.	17
Tabla 2 Criterios diagnósticos de adenocarcinoma de próstata	33
Tabla 3 Clasificación PI-RADS por RMmp.	41
Tabla 4 Resumen de estadio T (tumor) según 8ª TNM.	48
Tabla 5 Resumen de estadio N (ganglionar) según 8ª TNM.	49
Tabla 6 Resumen estadio M (metástasis) según 8ª TNM.	49
Tabla 7 Grados de la clasificación Gleason.	50
Tabla 8 Correlación entre el Gleason y el Grupo Pronóstico de la Clasificación ISUP.	53
Tabla 9 Correlación entre los Grupos de riesgo D'Amico con la clasificación de Grupos Pronóstico de la ISUP.	53
Tabla 10 Grupos de riesgo en cáncer de próstata según las Guías NCCN.	54
Tabla 11 Características de los pacientes.	76
Tabla 12 Resumen de la toxicidad genitourinaria de la CTCAE v4.03.	99
Tabla 13 Resumen de la toxicidad gastrointestinal de la CTCAE v4.03.	100
Tabla 14 Tipo de recaída con su representación dentro de la muestra.	105
Tabla 15 Parámetros dosimétricos individuales de la próstata y ambos lóbulos.	113
Tabla 16 Características previas y posteriores a la braquiterapia de próstata de alta tasa de dosis.	114

Tabla 17 Toxicidad genitourinaria.	117
Tabla 18 Valores dosimétricos de uretra en los pacientes con retención aguda de orina.	118
Tabla 19 Toxicidad gastrointestinal.	120
Tabla 20 Resultados oncológicos.	123
Tabla 21 Recomendaciones de parámetros dosimétricos y dosis limitantes en braquiterapia de próstata.	142

12. BIBLIOGRAFÍA

1. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/27-Prostate-fact-sheet.pdf>. Global Cancer Observatory. [Online].; 2020.. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>.
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin D, Piñeros M, et al. *Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods*. Int J Cancer. 2019; 144(8): p. 1941-1953.
3. Trama A, Foschi R, Larran N, Sant M, Fuentes-Raspall R, Serraino D, et al. *Survival of male genital cancers (prostate, testis and penis) in Europe 1999–2007: Results from the EURO CARE-5 study*. European Journal of Cancer. 2015; 51(15): p. 2206-2216.
4. Sociales. GdCCdSyS. *Plan de Salud de Cantabria; 2014-2019*.
5. Buttyan R, Sawczuk I, Benson M, Siegal J, Olsson C. *Enhanced Expression of the C-Myc Protooncogene in High-Grade Human Prostate Cancers*. The Prostate. 1987; 11(4): p. 327-337.
6. Jenkins R, Qian J, Lieber M, Bostwick D. *Detection of C-Myc Oncogene Amplification and Chromosomal Anomalies in Metastatic Prostatic Carcinoma by Fluorescence in Situ Hybridization*. Cancer Res. 1997; 57(3): p. 524-531.
7. Magi-Galluzzi C, Mishra R, Fiorentino M, et al. *Mitogen-activated protein kinase phosphatase 1 is overexpressed in prostate cancers and is inversely related to apoptosis*. Lab Invest. 1997; 76(1): p. 37-51.
8. Apakama I, Robinson M, Walter N, Charlton R, Royds J, Fuller C, et al. *bcl-2 overexpression combined with p53 protein accumulation correlates with hormone-refractory prostate cancer*. Br J Cancer. 1996 ; 74(8): p. 1258-1262.
9. Chen Z, Trotman L, Shaffer D, et al. *Crucial role of p53-dependent cellular senescence in suppression of Pten-deficient tumorigenesis*. Nature. 2005; 436(7051): p. 725-730.

10. Latini J, Rieger-Christ K, Wang D, Silverman M, JA L, IC S. *Loss of heterozygosity and microsatellite instability at chromosomal sites 1Q and 10Q in morphologically distinct regions of late stage prostate lesions.* J Urol. 2001; 166(5): p. 1931-1936.
11. Stapleton A, Timme T, Gousse A, et al. *Primary human prostate cancer cells harboring p53 mutations are clonally expanded in metastases.* Clin Cancer Res. 1997; 3(8): p. 1389-1397.
12. D'Amico A, Halabi S, Vollmer R, et al. *p53 protein expression status and recurrence in men treated with radiation and androgen suppression therapy for higher-risk prostate cancer: a prospective phase II Cancer and Leukemia Group B Study (CALGB 9682).* Urology. 2008; 71(5): p. 933-937.
13. Hessels D, Schalken J. *The use of PCA3 in the diagnosis of prostate cancer.* Nat Rev Urol. 2009; 6(5): p. 255-261.
14. Ploussard G, Taille Adl. *Urine biomarkers in prostate cancer.* Nat Rev Urol. 2010; 7(2): p. 101-109.
15. Hemminki K. *Familial risk and familial survival in prostate cancer.* World J Urol. 2012; 30(2): p. 143-148.
16. Mitra A, BE, Barbachano Y, et al. *Targeted prostate cancer screening in men with mutations in BRCA1 and BRCA2 detects aggressive prostate cancer: preliminary analysis of the results of the IMPACT study.* BJU Int. 2011; 107(1): p. 28-39.
17. Randazzo M, Müller A, Carlsson S, et al. *A positive family history as a risk factor for prostate cancer in a population-based study with organised prostate-specific antigen screening: results of Swiss European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC, Arau).* BJU Int. 2016; 117(4): p. 576-583.
18. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf. NCCN guidelines. [Online].; 2020.. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.

19. Lindor N, McMaster M, Lindor C, National Cancer Institute DoCPCOaPTRG. *Concise handbook of familial cancer susceptibility syndromes - second edition*. J Natl Cancer Inst Monogr. 2008; 2008(38): p. 3-93.
20. Liede A, Karlan B, Narod S. *Cancer risks for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of the literature*. J Clin Oncol. 2004; 22(4): p. 735-742.
21. National Cancer Institute (NIH). [Online]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>.
22. Delongchamps N, Singh A, Haas G. *The role of prevalence in the diagnosis of prostate cancer*. Cancer Control. 2006; 13(3): p. 158-68.
23. Whittemore A, Kolonel L, Wu A, et al. *Prostate cancer in relation to diet, physical activity, and body size in blacks, whites, and Asians in the United States and Canada*. J Natl Cancer Inst. 1995; 87: p. 652-61.
24. Allen N, Key T, Appleby P. *Animal foods, protein, calcium and prostate cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*. Br J Cancer. 2008; 98(9): p. 1574-81.
25. Zu K, Mucci L, Rosner B, et al. *Dietary lycopene, angiogenesis, and prostate cancer: a prospective study in the prostate-specific antigen era*. J Natl Cancer Inst. 2014; 106(2): p. djt430.
26. Kurahashi N, et al. *Soy product and isoflavone consumption in relation to prostate cancer in Japanese men*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007; 16(3): p. 538-45.
27. MacInnis R, English D. *Body size and composition and prostate cancer risk: systematic review and meta-regression analysis*. Cancer Causes Control. 2006; 17(8): p. 989.
28. Romero Cagigal I, Ferruelo Alonso A, Berenguer Sanchez A. *Diet and prostate cancer*. Actas Urol Esp. 2003; 27(6): p. 399-409.

29. Islami F, Moreira D, Boffetta P, Freedland S. *A systematic review and meta-analysis of tobacco use and prostate cancer mortality and incidence in prospective cohort studies*. Eur Urol. 2014; 66(6): p. 1054-1064.
30. Paller C, Wang L, Brawley O. *Racial Inequality in Prostate Cancer Outcomes-Socioeconomics, Not Biology*. JAMA Oncol. 2019; 5(7): p. 983.
31. Hoffman R, Gilliland F, Eley J, et al. *Racial and ethnic differences in advanced-stage prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study*. J Natl Cancer Inst. 2001; 93: p. 388-95.
32. Carlson K, Katzenellenbogen J. *A comparative study of the selectivity and efficiency of target tissue uptake of five tritium-labeled androgens in the rat*. J Steroid Biochem. 1990; 36(6): p. 549-61.
33. Thompson IJ, Goodman P, CM T, et al. *Long-Term Survival of Participants in the Prostate Cancer Prevention Trial*. N Engl J Med. 2012; 369(7): p. 603-10.
34. Andriole G, Bostwick D, Brawley O, et al. *Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer*. N Engl J Med. 2010; 362(13): p. 1192-202.
35. Theoret M, Ning Y, Zhang J, Justice R, Keegan P, Pazdur R. *The risks and benefits of 5 α -reductase inhibitors for prostate-cancer prevention*. N Engl J Med. 2011; 365(2): p. 97.
36. Group EHaPCC, Roddam A, Allen N, et al. *Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies*. J Natl Cancer Inst. 2008; 100(3): p. 170-183.
37. Moore K, Dalley A. *Anatomía con orientación clínica Madrid: Médica Paramericana; 2002*.
38. Mc Neal J. *The Zonal anatomy of the prostate*. Prostate. 1981; 2(1): p. 35-39.
39. Drenckahn D, J W. *Compendio de Anatomía Madrid: Médica Paramericana; 2009*.

40. Ali M, Johnson I, Hobson J, Mohammadi B, Khan F. *Anatomy of the pelvic plexus and innervation of the prostate gland*. *Cli Anat*. 2004; 17(2): p. 123-129.
41. Prada P, Naves FJ. *Anatomía básica de la próstata aplicada a los tratamientos de intención curativa España: Visto Bueno Equipo Creativo*; 2010.
42. Cabo Tamargo J, López Muñín A, Bengoechea González E, Vega ÁLvarez J, Pérez Casas A. *Microscopic innervation of the prostate (I): Distal vegetative formation*. *Arch Esp Urol*. 1985; 38(3): p. 231-241.
43. Kiyoshima K, Yokomizo A, Yoshida T, Tomita K, Yonemasu H, Nakamura M, et al. *Anatomical features of periprostatic tissue and its surroundings: a histological analysis of 79 radical retropubic prostatectomy specimens*. *Jpn Clin Oncol*. 2004; 34(8): p. 463-468.
44. Epstein J, Egevad L, Amin M, Delahunt B, Srigley J, Humphrey P, et al. *The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System*. *Am J Surg Pathol*. 2016; 40(2): p. 244-252.
45. Epstein J, Zelefsky M, Sjoberg D, Nelson J, Egevad L, Magi-Galluzzi C, et al. *A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score*. *Eur Urol*. 2016; 69(3): p. 428-435.
46. Humphrey P. *Histopathology of Prostate Cancer*. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2017; 7(10): p. a030411.
47. Fry D, Amin M, Harbrecht P. *Rectal obstruction secondary to carcinoma of the prostate*. *Ann Surg*. 1979; 189(4): p. 488-492.
48. Varkarakis M, Winterberger A, Gaeta J, Moore R, Murphy G. *Lung metastases in prostatic carcinoma. Clinical significance*. *Urology*. 1974; 3(4): p. 447-452.

49. Hugosson J, Roobol M, Månsson M, Tammela T, Zappa M, Nelen V, et al. *A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer*. *Eur Urol*. 2019; 76(1): p. 43-51.
50. Ilic D, Neuberger M, Djulbegovic M, Dahm P. *Screening for prostate cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 31(1): p. CD004720.
51. Cooperberg M, Moul J, PR C. *The changing face of prostate cancer*. *J Clin Oncol*. 2005; 23(32): p. 8146-8151.
52. Mottet N, Van den Bergh R, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch M, De Santis M, et al. *EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent*. *Eur Urol*. 2020 ; S0302-2838(20): p. 30769-7.
53. Naji L, Randhawa H, Sohani Z, Brittany D, 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*. 2018; 16(2): p. 149-154.
54. Oesterling J, Martin S, Bergstralh E, Lowe F. *The use of prostate-specific antigen in staging patients with newly diagnosed prostate cancer*. *JAMA*, 1993. 269(1): p. 57-60. 1993; 269(1): p. 57-60.
55. Xue J, Qin Z, Cai H, Zhang C, Li X, Xu W, et al. *Comparison between transrectal and trans- perineal prostate biopsy for detection of prostate cancer: a meta- analysis and trial sequential analysis*. *Oncotarget*. 2017; 8: p. 23322-23336.
56. 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*. 2019; 17(1): p. 31.
57. Van Leenders G, Van der Kwast T, Grignon D, Evans A, Kristiansen G, Kweldam C, et al. *The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Grading of Prostatic Carcinoma*. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2020; 44(8): p. e87-e99.

58. Watanabe H, Kaiho H, Tanaka M, Terasawa Y. *Diagnostic application of ultrasonotomography to the prostate*. Invest Urol. 1971; 8(5): p. 548-559.
59. Shinohara K, Wheeler T, Scardino P. *The appearance of prostate cancer on transrectal ultrasonography: correlation of imaging and pathological examinations..* J Urol. 1989; 142(1): p. 76-82.
60. Mowatt G, Scotland G, Boachie C, Cruickshank M, Ford J, Fraser C, et al. *The diagnostic accuracy and cost-effectiveness of magnetic resonance spectroscopy and enhanced magnetic resonance imaging techniques in aiding the localisation of prostate abnormalities for biopsy: a systematic review and economic evaluation*. Health Technol Assess. 2013; 17(20): p. vii-xix.
61. De Visschere P, Naesens L, Libbrecht L, Van Praet C, Lumen N, Fonteyne V, et al. *What kind of prostate cancers do we miss on multiparametric magnetic resonance imaging?* Eur Radiol. 2016; 26(4): p. 1098-1107.
62. Hamoen E, de Rooij M, Witjes J, Barentsz J, Rovers M. *Use of the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) for Prostate Cancer Detection with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: A Diagnostic Meta-analysis*. Eur Urol. 2015; 67(6): p. 1112-1121.
63. 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*. Skelet Radiol. 2014; 43(11): p. 1503-1513.
64. García J, Soler M, Blanca M, Ramírez I, Riera E, Lozano P, et al. *PET/CT with 11C-choline and 18F-FDG in patients with elevated PSA after radical treatment of a prostate cancer*. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2009; 28(3): p. 95-100.
65. Lecouvet F, El Mouedden J, Collette L, Coche E, Danse E, Jamar F, et al. *Can whole-body magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging replace Tc 99m bone scanning and computed tomography for*

- single-step detection of metastases in patients with high-risk prostate cancer.* Eur Urol. 2012; 62(1): p. 68-75.
66. Davis I, Martin A, Stockler M, Begbie S, Chi K, Chowdhury S, et al. Enzalutamide with *Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer.* N Engl J Med. 2019 ; 381(2): p. 121-131.
67. García Garzón J, de Arcocha Torres M, Delgado-Bolton R, Ceci F, Alvarez Ruiz S, Orcajo Rincón J, et al. *68Ga-PSMA PET/CT in prostate cancer.* Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2018; 37(2): p. 130-138.
68. Hoffman M, Lawrentschuk N, Francis R, Tang C, Vela I, Thomas P, et al. *Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study.* The Lancet. 2020; 395(10231): p. 1208-1216.
69. Amin M, Edge S, Greene F, Byrd D, Brookland R, Washington M, et al. *AJCC Cancer Staging Manual New York:* Springer; 2017.
70. Hovels A, Heesakkers R, Adang E, Jager G, Strum S, Hoogeveen Y, et al. *The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis.* Clin Radiol. 2008; 63(4): p. 387-395.
71. Wu H, Xu T, Wang X, Yu Y, Fan Z, Li D, et al. *Diagnostic Performance of 68 Gallium Labelled Prostate-Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging for Staging the Prostate Cancer with Intermediate or High Risk Prior to Radical Prostatectomy.* World J Mens Health. 2020; 38(2): p. 208-219.
72. Hofman M, Lawrentschuk N, Francis R, Tang C, Vela I, Thomas P, et al. *Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study.* The Lancet. 2020; 395(10231): p. 1208-1216.

73. D'Amico A, Whittington R, Malkowicz S, Schultz D, Blank K, Broderick G, et al. *Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer*. JAMA. 1998; 280(11): p. 969-974.
74. Boyle H, Alibhai S, Decoster L, Efstathiou E, Fizazi K, Mottet N, et al. *Updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology on prostate cancer management in older patients*. Eur J Cancer. 2019;(116): p. 116-136.
75. Borson S, Scanlan J, Chen P, Ganguli M. *The Mini-Cog as a screen for dementia: validation in a population-based sample*. Am Geriatr Soc. 2003; 51(10): p. 1451-1454.
76. Bruinsma S, Roobol M, Carroll P, Klotz L, Pickles T, Moore C, et al. *Semantics in active surveillance for men with localized prostate cancer — results of a modified Delphi consensus procedure*. Nature Reviews Urology. 2017; 14(5): p. 312-322.
77. Lam T, MacLennan S, Willemse P, Manson M, Plass K, Shepherd R, et al. *EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Prostate Cancer Guideline Panel Consensus Statements for Deferred Treatment with Curative Intent for Localised Prostate Cancer from an International Collaborative Study (DETECTIVE Study)*. Eur Urol. 2019; 76(6): p. 790-813.
78. Petrelli F, Vavassori I, Cabiddu M, Coinu A, Ghilardi M, Borgonovo K, et al. *Predictive Factors for Reclassification and Relapse in Prostate Cancer Eligible for Active Surveillance: A Systematic Review and Meta-analysis*. Urology. 2016; 91: p. 136-142.
79. Haab F, Boccon-Gibod L, Delmas V, Boccon-Gibod L, Toublanc M. *Perineal versus retropubic radical prostatectomy for T1, T2 prostate cancer*. Br J Urol. 1994; 74(5): p. 626-629.
80. Guillonneau B, Vallancien G. *Laparoscopic radical prostatectomy: the Montsouris technique*. J Urol. 2000; 163(6): p. 1643-1649.

81. Rassweiler J, Sentker L, Seemann O, Hatzinger M, Rumpelt H. *Laparoscopic radical prostatectomy with the Heilbronn technique: an analysis of the first 180 cases*. J Urol. 2001; 166(6): p. 2101-2108.
82. 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. 2009; 55(5): p. 1037-1063.
83. Menon M, Tewari A, Baize B, Guillonneau B, Vallancien G. *Prospective comparison of radical retropubic prostatectomy and robot-assisted anatomic prostatectomy: the Vattikuti Urology Institute experience*. Urology. 2002; 60(5): p. 865-868.
84. Martínez-Salamanca I, Allona Almagro A. *Radical prostatectomy: open, laparoscopic and robotic. Looking for a new gold standard?* Actas Urol Esp. 2007; 31(4): p. 316-327.
85. Brigant A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A, Suardi N, et al. *Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores*. Eur Urol. 2012; 61(3): p. 480-487.
86. Center MSKC. [Online]; 2021. Disponible en: https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/pre_op.
87. Bivalacqua T, Pierorazio P, Gorin M, Allaf M, Carter H, Walsh P. *Anatomic extent of pelvic lymph node dissection: impact on long-term cancer-specific outcomes in men with positive lymph nodes at time of radical prostatectomy*. Urology. 2013; 82(3): p. 653-658.
88. Gandaglia G, Ploussard G, Valerio M, Mattei A, Fiori C, Fossatia N, et al. *A Novel Nomogram to Identify Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection Among Patients with Clinically Localized Prostate Cancer Diagnosed with Magnetic Resonance Imaging-targeted and Systematic Biopsies*. Euro Urol. 2019; 75(3): p. 506-514.

89. Beckendorf V, Guerif S, Le Prisé E, Cosset J, Bougnoux A, Chauvet B, et al. *70 Gy Versus 80 Gy in Localized Prostate Cancer: 5-Year Results of GETUG 06 Randomized Trial*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 80(4): p. 1056-1063.
90. Group IMRTCW. *Intensity-modulated radiotherapy: current status and issues of interest*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001; 51(4): p. 880-914.
91. Zelefsky M, Levin E, Hunt M, Yamada Y, Shippy A, Jackson A, et al. *Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 70(4): p. 1124-1129.
92. Alonso-Arrizabalaga S, Brualla González L, Roselló Ferrando J, Pastor Peidro J, López Torrecilla J, Planes Meseguer D, et al. *Prostate planning treatment volume margin calculation based on the ExacTrac X-Ray 6D image-guided system: margins for various clinical implementations*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 69(3): p. 936-943.
93. Koontz B, Bossi A, Cozzarini C, Wiegel T, D'Amico A. *A Systematic Review of Hypofractionation for Primary Management of Prostate Cancer*. *Eur Urol*. 2015; 68(4): p. 683-691.
94. Jackson W, Silva J, Hartman H, Dess R, Kishan A, Beeler W, 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*. 2019; 104(4): p. 778-789.
95. Neal D, Metcalfe C, Donovan J, Lane J, Davis M, Young , et al. *Ten-year Mortality, Disease Progression, and Treatment-related Side Effects in Men with Localised Prostate Cancer from the ProtecT Randomised Controlled Trial According to Treatment Received*. *European Urology*. 2020; 77(3): p. 320-330.
96. Petschen Verdaguer I. *Historia de la Braquiterapia*. En: *Discurso de inauguración del curso 2011* Real Academia de la Medicina de la Comunidad Valenciana; 2011

97. 978-84-92977-05-5 I. *Oncología Radioterápica: principios, métodos, gestión y práctica clínica*. Calvo FA BAPVGJdIHM, editor.: ARAN; 2010.
98. Merrick G, Butler W, Wallner K, et al. *Permanent interstitial brachytherapy in younger patients with clinically organ-confined prostate cancer*. *Urology*. 2004; 64(4): p. 754-759.
99. Zelefsky M, Fuks Z, Hunt M, et al. *High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer*. *J Urol*. 2001; 166(3): p. 876-881.
100. Mor V, Laliberte L, Morris J, Wiemann M. *The Karnofsky Performance Status Scal. An examination of its reliability and validity in a research setting*. *Cancer*. 1984; 53(9): p. 2002-2007.
101. Takahashi M, Takahashi M, Komine K, et al. *The G8 screening tool enhances prognostic value to ECOG performance status in elderly cancer patients: A retrospective, single institutional study*. *PLoS One*. 2017; 22(6): p. e0179694..
102. Brierley J, Gospodarowicz M, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours* 8th edition: Willey-Blackwell; 2017. p. 272. ISBN: 978-1-119-26357-9.
103. Espuña M, Rebollo P, Puig M. *Validation of the Spanish versión of the International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form. A questionnaire for assessing the urinary incontinence*. *Med Clin (Barc.)*. 2004; 122(8): p. 288-292.
104. Rodríguez C, Abellán G, Callen E, Bermejo G, Regadera-Anechina L, Llach B. *Validation of the Spanish version of the Benign Prostate Hyperplasia Impact Index Questionnaire. "Validart Satudy"*. *Actas Urol Esp*. 2008; 32(2): p. 230-239.
105. Rosen R, Riley A, Wagner G, Osterloh I, Kirkpatrick J, Mishra A. *The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction*. *Urology*. 1997; 49(6): p. 822-830.

106. Prada P, Fernández J, Martínez A, de la Rúa A, González J, Fernández J, 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.* 2007; 69(1): p. 95-102.
107. Secin F, Bianco F. *Surgical anatomy of radical prostatectomy: Periprostatic fascial anatomy and overview of the urinary sphincters.* *Arch Esp Urol.* 2010; 63(4): p. 255-266.
108. Arrojo E. *Estudio randomizado en cáncer de próstata órgano-confinado con radioterapia de alta tasa de dosis asociada a hipotermia uretral vs radioterapia de alta tasa de dosis sin hipotermia..*
109. Grimm P, Blasko J, Ragde H. *Ultrasound-guided transperineal implantation of Iodine-125 and Palladium-103 for the treatment of early stage prostate cancer technical concepts in planning, operative technique and evaluation* *Atlas Urol Clin N Am* 1994; 2. *Atlas Urol Clin N Am.* 1994; 2: p. 113-125.
110. Hindson B, Millar J, Matheson B. *Urethral strictures following high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: analysis of risk factors.* *Brachytherapy.* 2013; 12(1): p. 50-55.
111. Roach M, Hanks G, Thames H, Schellhammer P, Shipley W, Soko G, et al. *Defining Biochemical Failure Following Radiotherapy With or Without Hormonal Therapy in Men With Clinically Localized Prostate Cancer: Recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 65(4): p. 965-974.
112. 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.* 2000; 48(3): p. 675-681.
113. Brenner D, EJ H. *Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999; 43(5): p. 1095-1101.

114. Brenner D, Martinez A, Edmundson G, Mitchell C, Thames H, Armour P. *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. 2002; 52(1): p. 6-13.
115. Krauss D, Ye H, Martinez A, Mitchell B, et al. *Favorable Preliminary Outcomes for Men With Low- and Intermediate-risk Prostate Cancer Treated With 19-Gy Single-fraction High-dose-rate Brachytherapy.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017; 1(97): p. 98-106.
116. Yamada Y, Rogers L, Demanes D, Morton G, et al. *American Brachytherapy Society consensus guidelines for high-dose-rate prostate brachytherapy.* Brachytherapy. 2012; 11(1): p. 20-32.
117. Hoskin P, Colombo A, Henry A, Niehoff P, et al. *GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localised prostate cancer: An update.* Radiother Oncol. 2013; 107(3): p. 325-332.
118. Prada P, Jimenez I, González-Suárez H, Fernández J, et al. *High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy in one fraction and transperineal hyaluronic acid injection into the perirectal fat for the treatment of favorable stage prostate cancer: treatment description and preliminary results.* Brachytherapy. 2012; 11(2): p. 105-110.
119. Prada P, Cardenal J, García Blanco A, Anchuelo J, 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. 2016; 119(3): p. 411-416.
120. Hoskin P, Rojas A, Ostler P, Hughes R, Alonzi R, Lowe G, et al. *High-dose-rate brachytherapy alone given as two or one fraction to patients for locally advanced prostate cancer: acute toxicity.* Radiother Oncol. 2014; 110(2): p. 268-271.
121. Siddiqui Z, Gustafson G, Ye H, Martinez A, et al. *Five-Year Outcomes of a Single-Institution Prospective Trial of 19-Gy Single-Fraction High-Dose-Rate Brachytherapy for Low- and Intermediate-Risk Prostate Cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2019; 104(5): p. 1038-1044.

122. Krauss D, Ye H, Sebastian E, Limbacher A, et al. *HDR Brachytherapy at a Dose of 21 Gy in a Single Fraction for Patients with Low- Intermediate Risk Prostate Cancer: Initial Toxicity Outcomes*. *Brachytherapy*. 2019; 18(S54): p. PP43.
123. 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*. 2017; 124(1): p. 56-60.
124. Tharmalingam H, Tsang Y, Ostler P, Wylie J, 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*. 2020; 143: p. 95-100.
125. Morton G, Chung H, 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 19 Gy or two fractions of 13.5 Gy*. *Radiother Oncol*. 2017; 122(1): p. 87-92.
126. Wei J, DR, Litwin M, Sandler H, Sanda M. *Development and validation of the expanded prostate cancer index composite (EPIC) for comprehensive assessment of health-related quality of life in men with prostate cancer*. *Urology*. 2000; 56(6): p. 899-905.
127. Morton G, McGuffin M, Chung H, Tseng C, 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*. 2020; 146: p. 90-96.
128. Corkum M, Loblaw A, Hasan Y, Chung H, et al. *Prostate high dose-rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer: Late toxicity and patient reported outcomes from a randomized phase II clinical trial*. *Radiother Oncol*. 2021; 156: p. 160-165.
129. Gomez-Iturriaga A, Casquero F, Pijoan J, Minguez P, et al. *Health-related-quality-of-life and toxicity after single fraction 19 Gy high-dose-rate*

- prostate brachytherapy: Phase II trial*. *Radiother Oncol*. 2018; 126(2): p. 278-282.
130. Gomez-Iturriaga A, Buchser D, Mayrata E, San Miguel I, et al. *Pattern of relapse and dosimetric analysis of a single dose 19 Gy HDR-brachytherapy phase II trial*. *Radiother Oncol*. 2020; 146: p. 16-20.
131. Soatti C, Delishaj D, D'Amico R, Frigerio C, et al. *High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for localized prostate cancer using three different doses – 14 years of single-centre experience*. *J Contemp Brachytherapy*. 2020; 12(6): p. 533-539.
132. Xu M, Chen K, Chang A, Lazar A, et al. *Single-fraction brachytherapy as monotherapy for early-stage prostate cancer: The UCSF experience*. *Brachytherapy*. 2019; 18(4): p. 470-476.
133. Barnes J, Gabani P, Sanders M, Chundury A, et al. *Single fraction high-dose-rate brachytherapy as monotherapy for low and intermediate risk prostate cancer: toxicities and early outcomes from a single institutional experience*. *J Contemp Brachytherapy*. 2019; 11(5): p. 399-408.
134. Prada P, Ferri M, Cardenal J, García Blanco A, Anchuelo J, Díaz 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*. 2018; 17(6): p. 845-851.
135. Barendsen G. *Parameters of linear-quadratic radiation dose-effect relationships: dependence on LET and mechanisms of reproductive cell death*. *Int J Radiat Biol*. 1997; 71: p. 649-655.
136. Fowler J. *21 years of Biologically Effective Dose*. *Br J Radiol*. 2010; 83(991): p. 554-568.
137. Tien C, Carlson D, Nath R, Chen Z. *High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer: The impact of cellular repair and source decay*. *Brachytherapy*. 2019; 18(5): p. 701-710.
138. Guirado D, Ruiz-Arrebola S, Tornero-López A, de la Vega J, Prada P, Lallena A. *A radiobiological study of the schemes with a low number of*

fractions in high-dose-rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer. J Contemp Brachytherapy. 2020; 12(2): p. 193-220.

139. (PR19), Canadian Clinical Trials Group. *Phase II High Dose Brachytherapy and Low Dose Rate Brachytherapy as Monotherapy in Localized Prostate Cancer.* [Online].; 2000-2020.. Disponible en: [ClinicalTrials.gov. Bethesda \(MD\): National Library n.d. https://clinicaltrials.gov/ct2/show](https://clinicaltrials.gov/Bethesda(MD):NationalLibrary.n.d.https://clinicaltrials.gov/ct2/show).
140. Major T, Polgár C, Jorgo K, Stelczer G, Ágoston P. *Dosimetric comparison between treatment plans of patients treated with low-dose-rate vs. high-dose-rate interstitial prostate brachytherapy as monotherapy: Initial findings of a randomized clinical trial.* Brachytherapy. 2017; 16(3): p. 608-615.
141. Hathout L, Mahmoud O, Wang Y, Vergalasova I, et al. *A Phase 2 Randomized Pilot Study Comparing High-Dose-Rate Brachytherapy and Low-Dose- Rate Brachytherapy as Monotherapy in Localized Prostate Cancer.* Adv Radiat Oncol. 2019; 18(4): p. 631-640.