FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

COMPARACIÓN DE DOS ESTUDIOS CONSECUTIVOS PROSPECTIVOS FASE II DE ESCALADA DE DOSIS DE RADIACIÓN CON RADIOTERAPIA EXTERNA Y BRAQUITERAPIA DE ALTA TASA DE DOSIS EN COMBINACIÓN CON TERAPIA DE DEPRIVACIÓN ANDROGÉNICA DE LARGA DURACIÓN, EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA DE ALTO Y MUY ALTO RIESGO

ALICIA OLARTE GARCÍA

Directores: Rafael Martínez Monge y Marta Moreno Jiménez

Clínica Universidad de Navarra. Servicio de Oncología

Pamplona, 2017

D. RAFAEL MARTÍNEZ MONGE, Catedrático de Oncología Radioterápica de la Universidad de Navarra, y Co-Director del Departamento de Oncología de la Clínica Universidad de Navarra,

y

Dª. MARTA MORENO JIMÉNEZ, Profesor Contratado Doctor de Oncología de la Universidad de Navarra, y Consultor Clínico del Departamento de Oncología de la Clínica Universidad de Navarra,

certifican:

Que el presente trabajo titulado "Comparación de dos estudios consecutivos prospectivos fase II de escalada de dosis de radiación con radioterapia externa y braquiterapia de alta tasa de dosis en combinación con terapia de deprivación androgénica de larga duración, en pacientes con cáncer de próstata de alto y muy alto riesgo",

presentado por Dª. ALICIA OLARTE GARCÍA para aspirar al grado de doctor, ha sido realizado bajo su co-dirección para optar al grado de doctor.

Pamplona, Julio del 2017.

Fdo. Dr. Rafael Martínez Monge Fdo. Dra. Marta Moreno Jiménez

A mis padres y hermanos

AGRADEMIENTOS

No es sencillo plasmar en pocas palabras la gratitud hacia todo lo que ha contribuido positivamente en la realización de la presente tesis doctoral. La conducta humana es motivada por la función afectiva, orientada por la razón y dirigida por la voluntad hacia metas libremente elegidas.

Agradezco a mis padres el haberme educado con valores que me han hecho crecer como persona, así como su sacrificio, su modelo de trabajo desde la humildad, su estímulo en la búsqueda de la verdad, afán de superación y amor incondicional. Ellos me han inculcado el sentimiento de la responsabilidad, a la vez que me han dado libertad para tomar mis propias decisiones y esto me ha permitido conocer la realidad en primera persona, pudiendo así, aprender de mis propios errores.

Junto a mis padres, mis hermanos Ana y Fernando, han constituido siempre uno de mis pilares emocionales fundamentales. Otra persona muy especial a la que me gustaría agradecer su apoyo discreto e incondicional, además de su comprensión, es a Carlos.

Agradezco a la Universidad de Navarra, así como a la Clínica Universidad de Navarra haberme aceptado y formado como profesional y persona, combinando disciplinas tan relevantes como son la ciencia y la ética. En ambas instituciones, he podido ver reflejada la seriedad en el trabajo, el compromiso con el paciente y la búsqueda de la excelencia.

Agradecer a todos los profesionales del Servicio de Oncología de la CUN. Con mención especial a los que considero mis tres mentores, Dr. Rafael Martínez Monge, Dra. Marta Moreno y Dr. Javier Aristu, por su formación, motivación y apoyo durante los años de mi residencia en Oncología Radioterápica. Con todo ello se han ganado mi admiración y respeto.

Agradezco a los principales protagonistas de este estudio, los pacientes, sus lecciones de vida diarias que constituyen un estímulo de aprendizaje y superación para el profesional. Asimismo, agradecer a todos los profesionales que han participado en el manejo clínico de estos pacientes, entre los que se encuentran el Dr. Cambeiro y el Dr. Martínez Monge. También agradezco a Jeannette Valero cuyo trabajo inicial ha dado base a la consecución del presente estudio.

Agradezco a mi actual jefe, Dr. Pedro Ensunza Lamikiz, su apoyo y su habilidad para hacer sencillas las situaciones complejas, permitiéndome así combinar la asistencia clínica con la investigación.

Finalmente, agradecer especialmente a los directores de la presente tesis doctoral, Dr. Rafael Martínez Monge y Dra. Marta Moreno, haberme confiado este proyecto y haberme guiado, con firmeza y diligencia, en su desarrollo. Sin su inestimable apoyo no hubiera sido posible culminar dicho proyecto.

ÍNDICE

ÍNDICE

1 INTRODUCCIÓN 3

1.1 ANATOMÍA 3

1.2 EPIDEMIOLOGÍA 5

1.3 ETIOLOGÍA 6

1.4 DIAGNÓSTICO 7

1.4.1 ELEVACIÓN DEL ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO (PSA) 7

1.4.2 TACTO RECTAL 8

1.4.3 PRUEBAS DE IMAGEN 9

1.4.4 BIOPSIA DE PRÓSTATA 10

1.5 ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA 10

1.6 PRONÓSTICO DEL CP: FACTORES Y GRUPOS PRONÓSTICOS 11

1.6.1 FACTORES DEPENDIENTES DEL TUMOR 11

1.6.1.1 NIVEL DE PSA Y OTROS TEST DISPONIBLES 11

1.6.1.2 GLEASON SCORE (GS) 12

1.6.1.3 ESTADIO CLÍNICO 13

1.6.2 FACTORES DEPENDIENTES DEL PACIENTE 13

1.6.3 FACTORES DEPENDIENTES DEL TRATAMIENTO 13

1.6.4 GRUPOS PRONÓSTICOS 14

1.7 TRATAMIENTO DEL CP DE ALTO Y MUY ALTO RIESGO, MODALIDADES 16

1.7.1 RADIOTERPIA EXTERNA Y BLOQUEO ANDROGÉNICO 18

1.7.1.1 RADIOTERAPIA EXTERNA 18

1.7.1.2 COMPLICACIONES DE LA RTE 21

1.7.1.3 BLOQUEO ANDROGÉNICO COMPLETO (BAC) 23

1.7.1.4 RESULTADOS DE LA COMBINACIÓN DE RTE CON BAC 26

1.7.2 BRAQUITERAPIA 32

1.7.2.1 BRAQUITERAPIA DE BAJA TASA DE DOSIS (BBT) 33

1.7.2.1.1 BBT PERMANENTE (BIP) 33
1.7.2.1.2 BBT TEMPORAL (BTBT) 34
1.7.2.2 BRAQUITERAPIA DE ALTA TASA DE DOSIS (BAT) 34
1.7.2.2.1 EQUIPAMIENTO NECESARIO Y DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA DE BAT 35
1.7.2.2.2 SELECCIÓN DE PACIENTES: INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DE LA BAT 38
1.7.2.2.3 EFECTOS SECUNDARIOS DE LA BAT 39
1.7.2.2.4 COMPARACIÓN DE BAT CON OTRAS TÉCNICAS DE RADIOTERAPIA 40
1.7.3 FACTORES PREDICTIVOS DE RECAÍDA BIOQUÍMICA Y DE TOXICIDAD 43
1.7.3.1 FACTORES PREDICTIVOS DE RECAÍDA BIOQUÍMICA 43
1.7.3.2 FACTORES PREDICTIVOS DE TOXICIDAD 44
1.7.3.2.1 TOXICIDAD TARDÍA GENITOURINARIA 44
1.7.3.2.2 TOXICIDAD TARDÍA GASTROINTESTINAL 47
1.8 ESCALADA DE DOSIS DE RADIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DEL CP DE ALTO Y MUY ALTO RIESGO 48
1.8.1 FUNDAMENTOS DE LA ESCALADA DE DOSIS EN CÁNCER DE PRÓSTATA . 48
1.8.2 BASES TECNOLÓGICAS DE LA ESCALADA DE DOSIS 52
1.8.3 BASES RADIOBIOLÓGICAS DE LA ESCALADA DE DOSIS MEDIANTE HIPOFRACCIONAMIENTO: RATIO α/β 60
1.8.4 MODELOS MATEMÁTICOS DE ESCALADA DE DOSIS 63
1.8.5 SUBROGADOS BIOLÓGICOS DE ESCALADA DE DOSIS 67
1.8.6 SUBROGADOS CLÍNICOS DE ESCALADA DE DOSIS 73
1.8.7 SUBROGADOS PATOLÓGICOS DE ESCALADA DE DOSIS 77
1.8.8 RESULTADOS DE ESTUDIOS ALEATORIZADOS 83
1.8.8.1 ESTUDIOS DE ESCALADA DE DOSIS CON RADIOTERAPIA EXTERNA 83
1.8.8.2 ESTUDIOS DE ESCALADA DE DOSIS CON TRATAMIENTO COMBINADO DE BAT/BBT Y RTE ± BAC 87
2 HIPÓTESIS 93
3 OBJETIVOS 97
4 PACIENTES Y MÉTODOS 101

4.1 TIPO DE ESTUDIO 101
4.2 SELECCIÓN DE PACIENTES 101
4.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN 101
4.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN 102
4.3 PROGRAMA DE TRATAMIENTO 103
4.3.1 RADIOTERAPIA EXTERNA 103
4.3.2 BRAQUITERAPIA 106
4.3.3 BLOQUEO ANDROGÉNICO COMPLETO (BAC) 111
4.3.4 SEGUIMIENTO 111
4.4 METODOLOGIA ESTADÍSTICA 111
4.4.1 EVENTOS EVALUABLES 111
4.4.2 VARIABLES ANALIZADAS 112
4.4.2.1 VARIABLES CLÍNICAS 112
4.4.2.2 VARIABLES DOSIMÉTRICAS 112
4.4.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO 113
5 RESULTADOS 117
5.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES 117
5.2 CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO 118
5.2.1 CARACTERÍSTICAS DE LA RADIOTERAPIA EXTERNA 118
5.2.2 CARACTERÍSTICAS DEL IMPLANTE DE BRAQUITERAPIA 119
5.2.2.1 PARÁMETROS TÉCNICOS 119
5.2.2.2 PARÁMETROS DOSIMÉTRICOS 119
5.2.3 DURACIÓN DEL TRATAMIENTO DE RTE Y BAT 121
5.3 CUMPLIMIENTO DEL PROTOCOLO 121
5.3.1 RADIOTERAPIA EXTERNA 121
5.3.2 BRAQUITERAPIA DE ALTA TASA 121

5.3.3 HORMONOTERAPIA 122
5.4 RECAÍDA BIOQUÍMICA 122
5.5 TOXICIDAD 124
5.5.1 TOXICIDAD TARDÍA GU 125
5.5.2 TOXICIDAD TARDÍA GI 125
6 DISCUSIÓN 131
6.1 ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE RECAÍDA BIOQUÍMICA 132
6.2 ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE TOXICIDAD 138
6.2.1 TOXICIDAD TARDÍA GENITOURINARIA 139
6.2.2 TOXICIDAD TARDÍA GASTROINTESTINAL 141
6.3 LIMITACIONES DE NUESTRO ESTUDIO Y REFLEXIÓN FINAL 146
7 CONCLUSIONES 151
8 BIBLIOGRAFÍA 155
9 ANEXOS 187

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. ESQUEMA GRÁFICO DE LOS LÍMITES DE LA PRÓSTATA 4

Figura 2. CURVA DOSIS-RESPUESTA 49

Figura 3. CONTROL BIOQUÍMICO DE TODOS LOS SUBGRUPOS DEL CP 51

Figura 4. CONTROL BIOQUÍMICO DE PACIENTES CON CP RIESGO INTERMEDIO..... 51

Figura 5. CONTROL BIOQUÍMICO DE PACIENTES CON CP RIESGO ALTO 52

Figura 6. GRÁFICO COMPARTIVO, EN DOS CORTES DE TAC, DEL BOOST PROSTÁTICO CON VMAT (imagen a) VS. BAT (imagen b). 59

Figura 7. MODELO LINEAL-CUADRÁTICO 65

Figura 8. REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE LOS VOLÚMENES DE PLANIFICACIÓN Y DOSIS 106

Figura 9. REPRESENTACIÓN GRÁFICA DEL IMPLANTE Y DOSIMETRÍA DE LA BRAQUITERAPIA. 109

Figura 10. CURVA KAPLAN-MEIER (LOG-RANK): COMPARACIÓN DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE FALLO BIOQUÍMICO ENTRE PROTOCOLO HDR4 Y PROTOCOLO HDR2 124

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. CLASIFICACIÓN TNM DEL CP SEGÚN LA *AJCC* (7ª edición, 2010) 10

Tabla 2. GRUPOS PRONÓSTICOS EN EL CP 15

Tabla 3. TRATAMIENTO EN FUNCIÓN DE LOS GRUPOS DE RIESGO SEGÚN LA NCCN ... 17

Tabla 4. ESTUDIOS RANDOMIZADOS DE BAC + RTE *vs.* BAC 27

Tabla 5. ESTUDIOS RANDOMIZADOS DE BAC ADYUVANTE (± CONCOMITANTE) + RTE 29

Tabla 6. ESTUDIOS RANDOMIZADOS DE BAC NEOADYUVANTE Y CONCOMITANTE + RTE *vs.* RTE 31

Tabla 7. ESTUDIOS RANDOMIZADOS SOBRE CURSO CORTO *vs.* CURSO LARGODE BAC ADYUVANTE (± CONCOMITANTE) + RTE 31

Tabla 8. EQUIPAMIENTO NECESARIO PARA EL TRATAMIENTO CON BAT 35

Tabla 9. COMPARACIÓN DE BAT CON OTRAS TÉCNICAS DE RADIOTERAPIA 43

Tabla 10. DATOS DOSIMÉTRICOS BOOST PRÓSTATA VMAT VS. BAT 58

Tabla 11. ESTUDIOS RANDOMIZADOS DE ESCALADA DE DOSIS DE RTE 87

Tabla 12. ESTUDIOS RANDOMIZADOS DE ESCALADA DE DOSIS CON RTE + BAT/BBT ± BAC EN PACIENTES CON CP DE ALTO Y MUY ALTO RIESGO..... 89

Tabla 13. DOSIS DE PRESCRIPCIÓN Y RESTRICCIONES DOSIMÉTRICAS DE LOS OAR ... 108

Tabla 14. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES Y DEL TUMOR..... 118

Tabla 15. PARÁMETROS DOSIMÉTRICOS DEL TRATAMIENTO 120

Tabla 16. TOXICIDAD TARDÍA GU Y GI, según *National Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (v. 2.0)*: COMPARACIÓN ENTRE EL PROTOCOLO HDR4 Y EL PROTOCOLO HDR2. 125

Tabla 17. TOXICIDAD GU y GI TARDÍA DETALLADA POR PROTOLO Y GRADO, según *National Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (v. 2.0)*. 127

Tabla 18. SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECAÍDA BIOQUÍMICA EN SERIES DE REFERENCIA DE CARCINOMA DE PRÓSTATA DE ALTO Y MUY ALTO RIESGO 137

Tabla 19. TOXICIDAD TARDÍA GENITOURINARIA Y GASTROINTESTINAL EN ESTUDIOS DE REFERENCIA DECARCINOMA DE PRÓSTATA DE ALTO Y MUY ALTO RIESGO 143

ABREVIATURAS Y SIGLAS

α/β	alfa/beta ratio.
ABS	*American Brachytherapy Society.*
ADC	*Apparent diffusion coefficient*.
AINES	Antiinflamatorios no esteroideos.
AJCC	*American Joint Committee on Cancer*.
ASTRO	*American Society for Therapeutic Radiology and Oncology.*
BA	Bloqueo androgénico.
BAC	Bloqueo androgénico completo.
BAT	Braquiterapia de alta tasa.
BBT	Braquiterapia de baja tasa.
BTBT	Braquiterapia temporal de baja tasa.
BIP	Braquiterapia intersticial permanente.
BT	Braquiterapia.
CGE	*Cobalt Gray Equivalent.*
Cols.	Colaboradores.
cm	Centímetros.
cm^3	Centímetros cúbicos.
CP	Cáncer de próstata.
CTV1	*Clinical Target Volume 1.*
CTV2	*Clinical Target Volume 2.*
CTV3	*Clinical Target Volume 3.*
DCE	*Dinamic contrast enhanced.*
DE	Desviación estándar.
DHT	Dihidrotestosterona.
D90	Dosis que recibe el 90% del volumen.
D10	Dosis que recibe el 10 % del volumen.
dPSA	Densidad de PSA.
DWI	*Diffusion weighted imaging.*
ECE	Extensión extracapsular.
EPIC	Expanded Prostate Cancer Index.
EQD2:	Dosis Equivalente Biológica 2 Gy.

ETR	Ecografía transrectal.
Fig.	Figura.
Fr	Fracciones o sesiones de radioterapia.
GEC-ESTRO	*Groupe Européen de Curiethérapie and the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology.*
GPS	*Genomic Prostate Score.*
GS	Gleason Score.
GU	Genitourinaria.
GI	Gastrointestinal.
HDR	*High Dose Rate Brachytherapy.*
HDV	Histograma dosis volumen.
HDVs	Histogramas dosis volumen.
HPB	Hiperplasia prostática benigna.
HT	Hormonoterapia.
^{125}I	Iodo 125.
^{192}Ir	Iridio 192.
IC	Índice de conformación.
IHD	Índice de homogeneidad.
ICRU	*International Commission on Radiation Units and Measurements*
IMIT	*Intensity-Modulated Carbon Ion Therapy*
IMPT	*Intensity-Modulated Proton Therapy.*
IMRT	*Intensity Modulated Radiation Therapy* (Radioterapia de Intensidad Modulada).
IGRT	*Image Guided Radiation Therapy.*
IPSS	*International Prostate Symptoms Score.*
LHRH	Hormona liberadora de la hormona luteinizante.
LID	Lesión intraprostática dominante.
MCE	Muerte causa específica.
MSKCC	*Memorial Sloan Kettering Cancer Center.*
MTD	*Maximum tolerated doses.*
NCCN	*National Comprehensive Cancer Network.*
NCI	*National Cancer Institute.*
OAR	Órganos a riesgo.
^{103}Pd	Paladio 103.
PET	Tomografía por emisión de positrones.

PNU	Polimorfismo de nucleótido único.
PR	Prostatectomía Radical.
PRL	Prostatectomía radical laparoscópica.
PSA	*Prostate Specific Antigen.*
PSA-DT	Tiempo de duplicación del PSA.
PSAn	PSA nadir
PTV1	*Planning Target Volume 1.*
PTV2	*Planning Target Volume 2.*
PTV3	*Planning Target Volume 3.*
RMN	Resonancia magnética nuclear.
RMNmp	Resonancia magnética nuclear multiparamétrica.
RMNe	Resonancia magnetic nuclear espectroscópica.
RTOG	*Radiation Therapy Oncology Group*.
RT	Radioterapia.
RTA	Radioterapia adaptativa**.**
RTE	Radioterapia externa.
RTU	Resección transuretral.
RT-2D	Radioterapia conformada bidimensionalmente.
RT-3D	Radioterapia conformada tridimensionalmente.
SCE	Supervivencia causa específica.
SG	Supervivencia global.
SLE	Supervivencia libre de enfermedad.
SLRB	Supervivencia libre de recaída bioquímica.
SLRC	Supervivencia libre de recaída clínica.
TAC	Tomografía axial computarizada.
TAM	Tiempo hasta alcanzar atrofia metabólica.
TDA	Terapia de deprivación androgénica.
TEST	Testosterona.
THC	Terapia hormonal a corto plazo.
TNM	Sistema de estadificación del cáncer (T: tamaño; N: ganglios linfáticos; M: metástasis)
TV	*Treatment volume.*
UICC	*Union for International Cancer Control*.
VMAT	V*olumetric Modulated Arc Therapy*.
vPSA	Velocidad de duplicación del PSA.

vs. *Versus.*

INTRODUCCIÓN

1 INTRODUCCIÓN

1.1 ANATOMÍA

La próstata es la principal glándula accesoria sexual del varón situada en la pelvis, y su función es secretar a la uretra prostática un líquido que contiene sustancias fundamentales para la capacitación espermática. En condiciones fisiológicas, y en los casos de carcinoma de próstata sensible a hormonas, la proliferación y secreción celular prostática responde principalmente a estímulos androgénicos mediados por dihidrotestosterona (DHT). La próstata está poco desarrollada hasta la pubertad, momento en el que crece bruscamente, alcanzando en el adulto unas dimensiones de 3-4 cm de diámetro transverso, 4-6 cm de diámetro longitudinal, 2-3 cm de diámetro antero-posterior, y unos 20-25 gramos de peso.

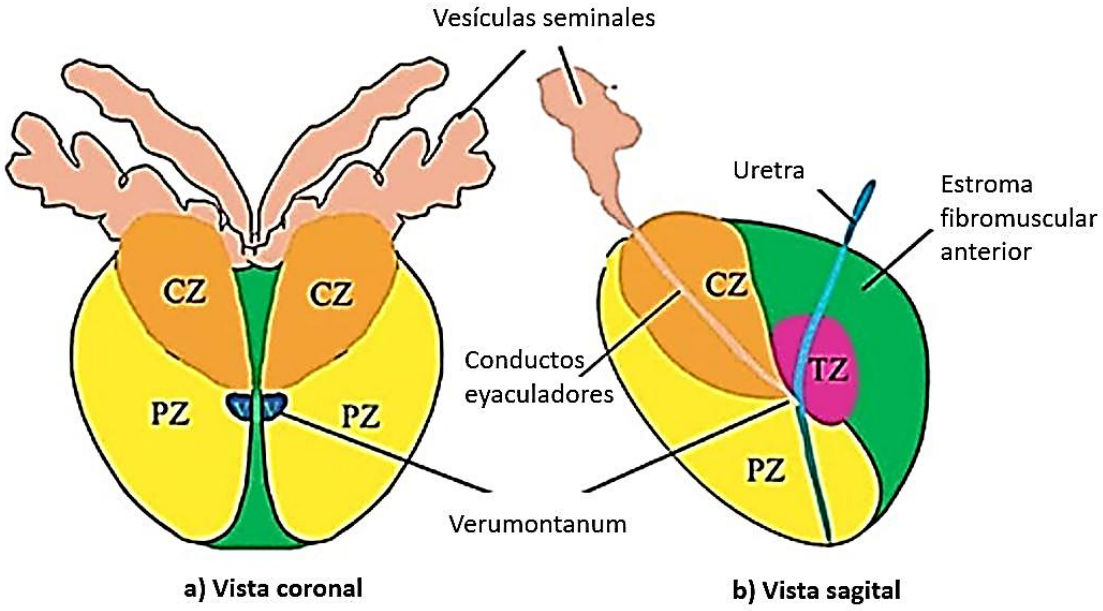
Desde el punto de vista anatómico, se han descritos varios modelos, desde el más tradicional que divide la próstata en áreas anterior, media y posterior, y dos lóbulos laterales dibujados mediante líneas divergentes desde la uretra prostática que mide unos 3 cm y que se ubica centralmente, hasta el más actual y aceptado, descrito en 1988 por McNeal (1). McNeal propone un modelo anatómico zonal basado en los cambios morfogenéticos. Así, la próstata se divide en cuatro regiones que habrá que tener en cuenta en el diseño de los planes de tratamiento oncológico: Zona anterior, que se corresponde con un área no glandular denominada estroma fibromuscular anterior formado por músculo estriado, importante en el funcionamiento del esfínter voluntario, así como por músculo liso que controla el esfínter involuntario (2). Su integridad garantiza la continencia urinaria; Zona periférica o externa de la próstata, que representa el 70% del volumen prostático en un adulto joven, y es el lugar de predilección para la mayoría de los tumores malignos; Zona central , que rodea los conductos eyaculadores y representa el 25% de la glándula, siendo relativamente resistente al desarrollo de carcinoma; Zona de transición interna o periuretral, que es la porción situada más cerca de la uretra, representando el 5% del volumen prostático, y siendo la zona en la que se origina con más frecuencia la hiperplasia benigna de próstata.

Por encima de la próstata se sitúan las vesículas seminales, que son otras glándulas accesorias del aparato reproductor masculino que segregan un fluido que

favorece la motilidad de los espermatozoides, mezclándose con el esperma cuando pasa por los conductos eyaculadores, los cuales se sitúan cerca del cuello de la vejiga, y que se forman a partir de la unión del conducto excretor de cada vesícula seminal con el conducto deferente que proviene del testículo.

Es imprescindible conocer las estructuras con las que se relacionan tanto la próstata como las vesículas seminales a la hora de realizar la planificación de tratamientos locales, tanto quirúrgicos como radioterápicos (Figura 1).

Figura 1. ESQUEMA GRÁFICO DE LOS LÍMITES DE LA PRÓSTATA



Diagrams of McNeal's zonal anatomy of the human prostate: Estroma fibromuscular anterior; **CZ**: Zona central; **TZ**: Zona de transición; **PZ**: Zona periférica; **U**:Uretra. Figura tomada y modificada de la referencia a bibliografía (3).

El espacio donde se encuentra ubicada la próstata se denomina celda prostática, y está delimitada por paredes fibrosas. Las relaciones de la próstata con las estructuras adyacentes son las siguientes:

Su <u>cara superior o base</u>, en su parte más <u>anterior o vesical</u> se relaciona con la vejiga (cuello y región del trígono vesical) y la sínfisis del pubis (espacio retropúbico de

Retzius), y está atravesada por la uretra; en su parte más posterior o seminal están apoyadas las vesículas seminales, y por ella penetran los conductos eyaculadores.

Su cara posterior es aplanada y está en contacto con la cara anterior del recto, del cual se separa por una capa de tejido conectivo laxo llamada fascia o aponeurosis de Denonvilliers.

Sus caras ínfero-laterales limitan con los bordes internos de los músculos elevadores del ano, y con el plexo hipogástrico inferior, arterias y venas de la parte lateral del plexo prostático.

Su cara inferior, vértice o ápex descansa sobre la aponeurosis perineal media rodeada del esfínter estriado externo de la uretra que dista unos 4 cm del ano.

La vascularización arterial de la próstata procede más frecuentemente de la arteria vesical inferior, rama de la arteria hipogástrica, así como de algunas ramas de la arteria hemorroidal media, pudenda interna y arteria deferencial. El drenaje venoso lo recoge la vena dorsal profunda del pene que recibe la sangre proveniente del plexo venoso superficial, de los plexos venosos laterales y de las ramas perforantes. También drena a la vena hipogástrica.

La inervación de la próstata proviene del plexo hipogástrico (superior e inferior) que pertenece al sistema autónomo simpático, así como de los plexos esplácnicos sacros, y pélvicos que pertenecen al sistema nervioso autónomo parasimpático. También participa en la inervación el nervio pudendo (4, 5).

1.2 EPIDEMIOLOGÍA

A nivel mundial, y excluyendo el cáncer de piel, el cáncer de próstata es la segunda neoplasia maligna más frecuentemente diagnosticada en los varones, después del cáncer de pulmón. Se estima que en el año 2012, aproximadamente 1.1 millones de hombres en todo el mundo fueron diagnosticados de cáncer de próstata, representando el 15% de los cánceres diagnosticados en varones, y casi el 70% de los casos (759.000) han tenido lugar en las regiones más desarrolladas (6). La gran variabilidad geográfica es debida al uso generalizado en regiones más desarrolladas del cribado poblacional con antígeno prostático específico (PSA), y la posterior biopsia en los casos en que se

requiere. En este sentido, y, de acuerdo con datos provenientes del SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*) (7), se estimó que en el año 2016 en Estados Unidos se diagnosticarían 180.890 nuevos casos de cáncer de próstata (10.7% del total del cánceres diagnosticados), y 26.120 hombres fallecerían por este tumor (4.4% del total de muertes por cáncer).

En España, al igual que en Europa, desde hace años el cáncer de próstata es el tumor más incidente (32.641 pacientes/21.7% del total), y el más prevalente a 5 años (31.5%). La edad media de presentación en nuestro entorno es 69 años, la mediana de PSA es 8 ng/mL. El 80-90% de los casos son clínicamente localizados y alrededor del 50% son de riesgo intermedio o alto (8).

El cáncer de próstata constituye la quinta causa de muerte por cáncer en los hombres, 6.6% del total de las muertes en varones, con una estimación de 307.000 muertes durante el año 2012 (6). En España, el cáncer de próstata es la tercera causa de muerte por cáncer en el sexo masculino, tras el cáncer de pulmón y el colorrectal. En nuestro país, fallecen unos 5.400 hombres al año por su causa (el 8.6% de todas las muertes por cáncer masculino y el 2.8 % del total de muertes entre los hombres) (9).

El descenso de la mortalidad por cáncer de próstata ha sido más marcado en algunos países como Estados Unidos, Reino Unido, Francia y Austria. Es probable que este hecho se deba a una mayor difusión en el empleo del PSA como un método de cribado o detección precoz, tal y como sugieren los resultados de dos estudios prospectivos aleatorizados (21, 23). Se desconoce la edad apropiada para iniciar el cribado. Sin embargo, existe un consenso en el que se desaconseja realizar PSA en varones asintomáticos menores de 40 años, así como en varones mayores de 75 años.

1.3 ETIOLOGÍA

La carcinogénesis de la próstata es un proceso complejo en el que factores de naturaleza diversa interactúan en diferentes proporciones en el organismo durante los años de vida del individuo. Se han llevado a cabo diversos estudios clínicos y epidemiológicos con el fin de lograr una mejor comprensión de este fenómeno. Sin embargo, y a pesar de su elevada incidencia y prevalencia, hoy en día se tiene relativamente poco conocimiento de la etiología exacta del cáncer de próstata.

Se postulan, por un lado, tres factores de riesgo para desarrollar el carcinoma de próstata relativamente bien establecidos, como son la edad (a mayor edad mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata, ya que el tejido glandular prostático ha estado expuesto durante más tiempo al estímulo hormonal androgénico de la testosterona y la dihidrotestosterona); la herencia genética (en la variante hereditaria de la enfermedad, el riesgo de desarrollar cáncer de próstata en los varones de la familia se duplica si un familiar de primer grado la desarrolla); y la etnia (mayor riesgo en varones afro-americanos) (10). Por otro lado, se describen otros factores de riesgo más controvertidos que podrían estar involucrados en el desarrollo de cáncer de próstata entre los que se encuentran la dieta, las infecciones de transmisión sexual, la promiscuidad sexual, la inflamación de la próstata, el tabaquismo, la obesidad, la vasectomía (10).

1.4 DIAGNÓSTICO

La sospecha inicial de cáncer de próstata está basada frecuentemente en la elevación de la cifra de PSA sérico por encima de los límites considerados normales en cada grupo de edad, ya que la clínica es a menudo superponible a la que tiene lugar en la hiperplasia benigna de próstata. Puede acompañarse de un tacto rectal anormal, pero el diagnóstico definitivo requiere biopsia de próstata.

1.4.1 ELEVACIÓN DEL ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO (PSA)

El PSA es una proteasa sérica producida por las células epiteliales de la próstata y por las glándulas periuretrales. Constituye el marcador más empleado para el diagnóstico y seguimiento del CP. Sus valores normales se encuentran en el rango de 0-4 ng/mL. Sin embargo, un PSA sérico menor de 4 ng/mL no implica necesariamente ausencia de enfermedad, ya que puede existir CP oculto. El valor del PSA es un parámetro continuo, generalmente cuanto mayor es su valor mayor será la posibilidad de que exista CP debido al aumento de celularidad asociada al cáncer, así como al aumento de la permeabilidad de los vasos lo que conlleva el aumento de la concentración sérica. Pueden existir variaciones fisiopatológicas del valor del PSA, que dependen más frecuentemente de la edad, la manipulación reciente de próstata, la eyaculación, y de enfermedades prostáticas benignas. Se recomienda realizar un doble

chequeo del PSA en los casos en los que se da un aumento de PSA rápido e inesperado (11). Por otra parte, pueden existir variaciones del PSA secundarias a fármacos como inhibidores de 5-alfa-reductasa (12), estatinas (13, 14), antiinflamatorios no esteroideos (15), y diuréticos tiazídicos (16).

Se han descrito parámetros del PSA que podrían aumentar la especificidad del mismo en la detección del CP: La velocidad de PSA, el tiempo de duplicación de PSA, y el porcentaje de la fracción libre de PSA (PSA libre/PSA total). La velocidad del PSA representa la tasa de cambio o incremento del nivel de PSA con el tiempo (1.5-2 años, generalmente), y se expresa en ng/mL/año. En varones con CP es > 0.4-0.75 ng/mL/año. El tiempo de duplicación del PSA mide el aumento exponencial de PSA sérico a lo largo del tiempo, y es útil en el seguimiento del CP tras tratamiento. El PSA total es la suma del PSA libe y el PSA unido a proteínas plasmáticas (alfa-1-antitripsina e inhibidor de proteasas). La probabilidad de presentar CP es inversamente proporcional a la relación entre PSA libre/PSA total (fracción de PSA libre). Este parámetro se emplea para aumentar la sensibilidad diagnóstica cuando el PSA es normal (≤ 4 ng/mL). Se ha detectado cáncer mediante biopsia en el 56% de los pacientes con relación fracción libre de PSA < 0.1, y en el 8% de los varones con fracción libre de PSA > 0.25. Con el empleo de este parámetro, el número de biopsias innecesarias puede reducirse de forma significativa e incluso aumentar la tasa de detección.

Además del PSA, existen otros biomarcadores cuya utilidad clínica está en investigación.

1.4.2 TACTO RECTAL

El tacto rectal es una exploración de utilidad limitada en la evaluación del paciente con sospecha de CP, permitiendo valorar el tamaño la consistencia y la superficie de la próstata, si bien, se describe cierta variación inter e intra-examinador (17, 18). Su valor predictivo positivo es bajo (5-30%) (19-23), siendo más eficaz en la detección de tumores localizados en la parte posterior y lateral de la próstata. En la actualidad, con el empleo del PSA la mayoría de los tumores se diagnostican en estadios no palpables (T1c). Un tacto rectal anormal, que ocurre en torno al 20-40% de los

pacientes, con la palpación de induración, asimetría o nódulos palpables requiere la realización de otros estudios para descartar CP.

1.4.3 PRUEBAS DE IMAGEN

La **ecografía transrectal** puede evaluar las alteraciones objetivadas en el tacto rectal. Puede ser útil para la estimación del volumen de la próstata, lo que permite interpretar los resultados del PSA (24, 25), aunque se sabe que esta técnica es poco específica para el diagnóstico de CP, pudiendo observarse nódulos malignos tanto hipoecóicos (con más frecuencia), como hiper o isoecóicos. Así, la principal indicación de la ecografía transrectal es servir de guía a la biopsia prostática.

La **resonancia magnética nuclear (RMN)** es la técnica de imagen más sensible y específica para evaluar la extensión local del carcinoma de próstata (26). Las secuencias T2 muestran la anatomía prostática con alta resolución, y puede detectar áreas tumorales. En pacientes seleccionados, la RMN se puede emplear para realizar biopsias dirigidas por imagen. En los últimos años, se ha incrementado el empleo de la RMN multiparamétrica (27) con secuencias de difusión ponderada o imágenes con contraste dinámico, que ayudan a detectar la existencia de extensión extracapsular. Tanto su sensibilidad como su especificidad son del 98-100% (28). La **tomografía computarizada** (TAC) abdomino-pélvica permite estadificar la enfermedad a nivel ganglionar locorregional, y en la detección de metástasis a distancia, al igual que la **radiografía simple de tórax**. La TAC y RMN pélvicas están indicadas en pacientes con CP estadio T3 o T4; T1 o T2 con un nomograma que indique una probabilidad mayor al 10% de afectación ganglionar, aunque los estudios de estadificación no son rentables hasta que la probabilidad de afectación ganglionar alcanza el 45% (29).

La **gammagrafía ósea** está indicada en pacientes con CP sintomático; estadio T3-T4; GS ≥ 8; T1 con PSA > 20 ng/mL o T2 con PSA > 10 ng/mL (30), para descartar enfermedad metastásica ósea.

El **PET-TAC colina-C11/F18** permite diferenciar el tejido afecto por CP del tejido sano (31), si bien la acumulación del radiotrazador en la vejiga limita su utilidad en la localización de la enfermedad locorregional. Su sensibilidad y especificidad en el re-estadiaje de pacientes con fallo bioquímico son del 85% y 88%, respectivamente (32).

1.4.4 BIOPSIA DE PRÓSTATA

La biopsia de próstata es método estándar para el diagnóstico del CP. Generalmente, suele hacerse guiada por ecografía, si bien parece que su rendimiento podría mejorar si fuera dirigida mediante imagen de RNM (33). Durante muchas décadas, la técnica de biopsia se basaba en la extracción de muestras procedentes de la división en sextantes los lóbulos laterales de la próstata (34). Actualmente, lo estándar es obtener un número de cilindros ajustados en proporción al volumen de la próstata (35-37), generalmente entre 10-12 cilindros. Suele realizarse con PSA > 4 ng/dl, o ante el hallazgo de un tacto rectal sospechoso de malignidad.

1.5 ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Existen diversos esquemas de clasificación para la estadificación clínica del cáncer de próstata. Siguiendo las recomendaciones de la NCCN, la clasificación TNM de la séptima edición de la *AJCC* (2010) (38) (Tabla 1) permite establecer el pronóstico de los pacientes en función del tamaño tumoral, la afectación linfática y la afectación a distancia. La agrupación de los pacientes según pronóstico en función del estadio T se detalla más adelante.

Tabla 1. CLASIFICACIÓN TNM DEL CP SEGÚN LA *AJCC* (7ª edición, 2010)

TX: El tumor primario no puede ser evaluado
T0: No hay evidencia de tumor primario
T1: Tumor clínicamente inaparente, no palpable ni visible con imagen
T1a: Tumor incidental. Afectación histológica ≤ 5% del tejido resecado **T1b:** Tumor incidental. Afectación histológica > 5% del tejido resecado **T1c:** Tumor diagnosticado por biopsia ante una elevación del PSA
T2: Tumor confinado dentro de la próstata*
T2a: Tumor afecta a ≤ 50% de un lóbulo prostático **T2b:** Tumor afecta a > 50% de un lóbulo prostático **T2c:** Tumor afecta a los dos lóbulos prostáticos
T3: El tumor se extiende a través de la cápsula prostática**
T3a: Extensión extracapsular uni o bilateral **T3b:** El tumor invade vesículas seminales uni o bilateral
T4: Tumor que fija o invade estructuras adyacentes diferentes a las vesículas seminales (vejiga, pared pélvica y/o músculo elevador)
NX: Los ganglios linfáticos regionales no fueron evaluados
N0: No existe afectación ganglionar regional
N1: Metástasis en ganglio(s) linfático(s) regionales

MX: Metástasis a distancia no evaluada
M0: No hay metástasis a distancia
M1: Metástasis a distancia
M1a: Ganglio (s) linfático (s) no regional (es) **M1b:** Metástasis en hueso (s) **M1c:** Otro (s) sitio (s) con o sin enfermedad ósea

*Si el tumor se encuentra en uno o ambos lóbulos de la próstata mediante biopsia, pero no es palpable ni visible por imagen, es clasificado como estadio T1c; **Si existe invasión tumoral dentro del ápex de la próstata o dentro de la cápsula prostática, pero no se extiende más allá de esta misma, el tumor sería clasificado como un estadio T2.

1.6 PRONÓSTICO DEL CP: FACTORES Y GRUPOS PRONÓSTICOS

A continuación, se describen los factores que permiten predecir la agresividad biológica y la evolución del tumor, independientemente del efecto que puedan tenerlos tratamientos aplicados (factores pronósticos), o bien que permiten predecir la evolución de la enfermedad y la respuesta a los tratamientos (factores predictivos), y en función de los cuales se establecen categorías o grupos pronósticos para el cáncer de próstata.

1.6.1 FACTORES DEPENDIENTES DEL TUMOR

Los principales factores pronósticos dependientes del tumor son el PSA, GS y estadio clínico, y se describirán a continuación. También existen otros factores que proporcionan información pronóstica adicional, como son el porcentaje de tumor en cada cilindro de la biopsia -relacionado con la recaída bioquímica-; el porcentaje de biopsias positivas (> 50% orienta hacia tumores más agresivos) -que se relaciona con el control bioquímico, la afectación extraprostática y el riesgo de recaída- (39); y la invasión perineural (40).

1.6.1.1 NIVEL DE PSA Y OTROS TEST DISPONIBLES

El valor de PSA inicial constituye uno de los factores pronóstico más importantes de la enfermedad (41). La probabilidad de encontrar cáncer tras biopsiar la próstata se relaciona con el nivel sérico de PSA: 5-25% si PSA < 4 ng/mL, frente a 50-67% si PSA > 10 ng/ml (42).

El valor del PSA puede predecir la extensión extraprostática y la afectación de las vesículas seminales. Si el nivel de PSA < 10 ng/mL, la probabilidad de que la enfermedad esté confinada a la próstata se estima entre 70-80%. Sin embargo, para pacientes con PSA entre 10 y 50 ng/mL dicha probabilidad está en torno al 50%, siendo del 25% si PSA > 50 ng/ml (41, 43) .

Por otra parte, el valor inicial del PSA también se ha correlacionado con los resultados del tratamiento del cáncer de próstata (44, 45), tanto en pacientes tratados con radioterapia (46, 47), como en los tratados con cirugía (48-50).

En cuanto al seguimiento de los pacientes tratados, y, aunque existe controversia con respecto al valor de corte establecido para definir la recaída bioquímica, y, aun pudiendo darse situaciones en las que coexiste un cáncer de próstata con valores de PSA normales (51), el PSA probablemente sea el predictor individual más potente de recaída bioquímica (46, 52, 53), siguiendo la definición de *Phoenix* (nadir del PSA + 2 ng/mL) tal y como se recoge en las guías de la *NCCN* (consenso de *ASTRO-RTOG*).En este sentido, el estudio realizado por Zagars y cols. (47) muestra una asociación estadísticamente significativa entre nivel de PSA inicial y la recaída bioquímica tras radioterapia. Para niveles de PSA ≤ 4 ng/mL, 4.1-10 ng/mL, 10.1-20 ng/mL y > 20 ng/mL, el riesgo de recaída bioquímica a seis años fue del 16%, 34%, 51% y 89%, respectivamente.

Por otra parte, y, a falta de estudios prospectivos randomizados que lo avalen, las guías de la NCCN incluyen como otras herramientas pronósticas basadas en estudios moleculares realizados en tejido (Decipher, Ki-67, Onco*type*DX, Prolaris, ProMark, PTEN) (54), y que ayudan a establecer el pronóstico del paciente con CP.

1.6.1.2 GLEASON SCORE (GS)

El índice de Gleason es el factor pronóstico más importante e independiente, y su valor se obtiene otorgando una puntuación al grado de diferenciación tumoral objetivado microscópicamente. Se correlaciona con el tamaño tumoral, la invasión ganglionar, la afectación extraprostática, la diseminación metastásica, y la supervivencia tanto global como causa-específica (57). Así, los tumores con un GS ≥ 7 en la biopsia original son más agresivos, y, por lo tanto, con peor pronóstico. Por otra parte, hay estudios que muestran una correlación entre el GS con el control local y la recaída

bioquímica, tanto en pacientes que han sido tratados con RT (44-46, 53), como en los que se han tratado con cirugía (48), si bien también hay estudios con resultados controvertidos (59).

1.6.1.3 ESTADIO CLÍNICO

El estadio clínico del tumor, según la clasificación TMN que es la recomendada por las guías de la NCCN, es un importante factor pronóstico de la enfermedad (55), así como factor predictivo del CP (56, 57). Al margen de las metástasis a distancia, la afectación ganglionar seguida de la afectación de las vesículas seminales, confieren peor pronóstico.

1.6.2 FACTORES DEPENDIENTES DEL PACIENTE

Constituyen factores pronósticos importantes la edad al diagnóstico, la comorbilidad, la raza, el estado general, y la presencia de síntomas relacionados con la enfermedad.

La edad por encima de 60 años ha sido considerada por algunos autores un factor de mal pronóstico, en posible relación con el hecho de que los pacientes añosos tienen más comorbilidades asociadas que pueden condicionar tanto una peor tolerancia a los tratamientos como una mayor mortalidad por otras causas, y, con frecuencia, se les ofrece tratamientos menos agresivos. En relación con la edad, los resultados publicados en cuanto a control de la enfermedad son controvertidos (58) 65).

1.6.3 FACTORES DEPENDIENTES DEL TRATAMIENTO

La respuesta al tratamiento con RT es un factor que influye favorablemente en el control bioquímico de la enfermedad, condicionando un aumento de la supervivencia como publican algunos autores (59). Algunos algoritmos predictivos, como el nomograma de Kattan (60), consideran la administración de RT como un factor pronóstico, especialmente cuando la dosis total administrada supera los 70 Gy.

Diversos estudios aleatorizados han demostrado que la administración de (RT-3D) asociada con hormonoterapia mejora la SLRB en el CP con enfermedad localizada de alto y muy alto riesgo (Tabla 4). La dosis total administrada influye en los resultados del tratamiento en el CP. En la literatura, podemos encontrar varios estudios

randomizados donde se demuestra que la escalada de dosis en el CP está asociada con mejores resultados en el control bioquímico de la enfermedad (Tabla 11). Tanto el abordaje multidisciplinar, como la escalada de dosis de radioterapia, se desarrollarán con más detalle en apartados posteriores.

1.6.4 GRUPOS PRONÓSTICOS

Los pacientes con CP se estratifican en base a tres factores pronósticos considerados los más importantes, que son el PSA, el GS y el estadio clínico. Así los pacientes quedan agrupados en diversas categorías pronósticas que son empleadas para para escoger la actitud terapéutica idónea en función de la predicción de la probabilidad de fallo bioquímico después del tratamiento. Se han publicado diversos esquemas de estratificación de los pacientes con CP en grupos pronósticos (Tabla 2) (61).

En nuestro centro, se ha utilizado como referencia la clasificación que recomienda la guía de la NCCN (62, 63). Las guías de la NCCN emplean el estadio clínico del tumor (T), el GS y el PSA sérico pretratamiento para definir los grupos de riesgo. Los pacientes que presentan dos o más factores de riesgo intermedio pueden ser clasificados como de alto riesgo. Asimismo, tanto los pacientes con dos o más factores de alto riesgo, como aquellos que presentan un factor de alto riesgo junto a dos factores de riesgo intermedio, pueden ser clasificados como de muy alto riesgo.

Tabla 2. GRUPOS PRONÓSTICOS EN EL CP

Grupo de riesgo del MD Anderson y Grupo D'Amico	**SLRB 5/10años**
Bajo: T1-2ª y GS ≤ 6 y PSA ≤ 10%	85-90%/80-85%
Intermedio: T2b (MD Anderson T2b-T2c) y/ó GS 7 y/ó PSA 10-20 ng/mL	70%/65%
Riesgo Bajo-intermedio: < 50% biopsias (+)	
Riesgo Intermedio-alto: ≥ 50% biopsias (+)	
Alto: ≥ T2c (MD Anderson T3-4) ó GS 8-10 ó PSA > 20ng/mL	40%/35%
Grupo de riesgo Mount Sinai (Predice SLRB)	
Bajo: T1-T2b, GS ≤ 6 y PSA ≤ 10 ng/mL	
Intermedio: ≥T2c ó GS 7 ó PSA 10-20 ng/mL	
Alto: 2-3 factores de riesgo intermedio ó ≥ T2c ó GS 8-10 ó PSA >20 ng/mL	
Grupos de riesgo Memorial Sloan-Kettering/Seattle (Predice SLRB)	
Bajo: T1-T2b, GS ≤ 6 y PSA ≤ 10 ng/mL	
Intermedio: ≥T2b ó GS 7 ó PSA 10-20 ng/mL (1 factor de riesgo intermedio)	
Alto: 2-3 factores de riesgo intermedio	
Grupos de riesgo según Meta-análisis RTOG (Predice SCE y SG)	**SCE a 10 años**
I: T1-2 y GS ≤ 6 (**Bajo**)	86%
II: T1-2 y GS 7, ó T3 ó N1 con GS ≤ 6 (**Intermedio**)	75%
III: T1-2 y GS 8-10, ó T3 ó N1 con GS 7 (**Alto**)	62%
IV: T3 ó N1 con GS 8-10 (**Muy alto**)	34%
Grupos de riesgo según NCCN	
Muy bajo: T1c, GS ≤ 6, PSA < 10 ng/mL, densidad PSA < 0.15 ng/mL/g, < 3 cilindros de la biopsia de próstata positiva, ≤ 50% de tumor en cada cilindro	
Bajo: T1-T2a, GS ≤ 6 y PSA < 10 ng/mL	
Intermedio: T2b-T2c ó GS 7 ó PSA 10-20 ng/mL	
Alto: T3a ó GS 8-10 ó PSA > 20 ng/mL	
Muy alto: T3b-T4 ó patrón primario de GS 5 ó > 4 cilindros con GS 8-10	

SLRB: Supervivencia libre recaída bioquímica; SCE: Supervivencia causa-específica; SG: supervivencia global

Además de estas clasificaciones pronósticos descritas, se dispone de los denominados nomogramas, que están basados en algoritmos matemáticos predictivos que se han desarrollado integrando los factores pronósticos descritos con anterioridad. Son herramientas útiles en la estimación del riesgo de forma individual, tanto en la valoración pre-tratamiento (Tablas de Partin (41), y fórmulas de Roach (64), como post-tratamiento (Nomogramas de Kattan).

Las Tablas de Partin (41) fueron las primeras en emplearse para predecir el estadio patológico del tumor a partir del estadio clínico, el PSA pre-tratamiento y el GS de la biopsia. Son muy útiles en pacientes con estadio clínico T1c (41). Las fórmulas de Roach también predicen el estadio patológico, aunque únicamente a partir del PSA y el GS del paciente *[Riesgo de extensión extracapsular=3/2PSA+([GS-3]x10); Riesgo de afectación de vesículas seminales=PSA+10x(GS-6); y el riesgo de afectación ganglionar*=(2/3PSA+10x(GS-6)] (64). Por otra parte, los nomogramas post-tratamiento más empleados en el CP son los de Kattan, disponibles en la web del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (60). Son útiles en la predicción de la SLRB tras el tratamiento, así como la SLE tras una recaída bioquímica y/o clínica, y la MCE después de prostatectomía radical (65), RT-3D (66), o braquiterapia (67), en pacientes con estadios T1c-T3c Nx M0.

1.7 TRATAMIENTO DEL CP DE ALTO Y MUY ALTO RIESGO, MODALIDADES

El tratamiento de elección (categoría 1) de los pacientes con CP de alto y muy alto riesgo, de acuerdo con las guías internacionales de la *NCCN* (68), es la RTE hasta una dosis total superior a 81 Gy combinada con terapia de deprivación androgénica neoadyuvante/concurrente/adyuvante de larga duración (2-3 años) (244, 256, 257). La escalada de dosis con RTE y BT, combinada o no con terapia de deprivación androgénica de larga duración (2-3 años), constituye una estrategia de tratamiento alternativa (categoría 2A) (69, 70). Por otra parte, la prostatectomía radical con linfadenectomía pélvica es una opción de tratamiento para pacientes seleccionados con CP alto y muy alto riesgo localmente avanzado sin evidencia de fijación de la próstata a órganos adyacentes. En la versión 2.2016 de la *NCCN,* se añade como una opción de tratamiento

en pacientes de alto y muy alto riesgo de CP la RTE combinada con hormonoterapia y docetaxel sin prednisona (6 ciclos en cadencia trisemanal, tras completarse la RTE).

La Tabla 3 resume esquemáticamente las recomendaciones de tratamiento de la NCCN en pacientes con CP de alto y muy alto riesgo, recomendaciones que desarrollaremos a continuación.

Tabla 3. TRATAMIENTO EN FUNCIÓN DE LOS GRUPOS DE RIESGO SEGÚN LA NCCN

Alto riesgo (T3a o GS 8-10 ó PSA > 20 ng)

- RTE (RT-3D/IMRT con IGRT diaria) + BAC neoadyuvante/concomitante/adyuvante (2-3 años) (Categoría 1*)
- RTE (RT-3D/IMRT con IGRT diaria) + BT ± BAC neoadyuvante/concomitante/adyuvante) (4-6 meses) (Categoría 2A**).
- PR + linfadenectomía pélvica (pacientes seleccionados sin fijación a órganos adyacentes) (Categoría 2A**). Si factores adversos ***, RTE. Si afectación ganglionar: TDA.

Muy alto riesgo (T3b-T4 ó patrón primario de GS 5 ó > 4 cilindros con GS 8-10)

- RTE (RT-3D/IMRT con IGRT diaria) + BAC neoadyuvante/concomitante/adyuvante (2-3 años) (Categoría 1*)
- RTE (RT-3D/IMRT con IGRT diaria) + BT ± BAC neoadyuvante/concomitante/adyuvante) (4-6 meses) (Categoría 2A**).
- PR + linfadenectomía pélvica (pacientes seleccionados sin fijación a órganos adyacentes) (Categoría 2A**). Si factores adversos ***, RTE. Si afectación ganglionar: BAC.
- BAC en pacientes seleccionados.

*Categoría1: La evidencia disponible es de calidad alta, y existe consenso entre los expertos; **Categoría 2A: La evidencia disponible es de calidad moderada, y existe consenso unánime entre los expertos.; ***: Factores adversos: Márgenes positivos, invasión vesícula seminal, afectación extracapsular o PSA detectable. BAC: Bloqueo androgénico completo; RTE: Radioterapia externa; IMRT: Radioterapia de Intensidad Modulada; IGRT: Radioterapia Guiada por la Imagen; BT: Braquiterapia; PR: Prostatectomía Radical.

1.7.1 RADIOTERPIA EXTERNA Y BLOQUEO ANDROGÉNICO

1.7.1.1 RADIOTERAPIA EXTERNA

La Radioterapia externa es una modalidad de tratamiento no invasivo del CP basado en el efecto tumoricida que tiene las radiaciones ionizantes sobre las células tumorales. Su uso se remonta a la la década de los años cincuenta, cuando surgió la radioterapia externa convencional o RT-2D (71, 72). En general, se empleaba la técnica de cuatro campos "en caja o *box*". Las dosis de prescripción habitualmente empleadas con la RT-2D estaban comprendidas en el rango de 65 a 70 Gy. La limitación principal de la RT-2D incluye la falta de precisión, por lo que no se recomendaban dosis superiores a 70 Gy ya que se asociaban con alta tasa de toxicidad.

En la década de los 80, con el desarrollo de los sistemas de planificación guiados por ordenador, así como la disponibilidad de aceleradores lineales, surge la radioterapia conformada tridimensionalmente (RT-3D), técnica que aporta mayor precisión y menor incertidumbre que la RT-2D, permitiendo así administrar dosis totales de radiación más altas en la próstata, minimizando la dosis a tejido sano, y con ello la morbilidad (73), (74-76).

La combinación de RTE con BAC representa el tratamiento de elección para pacientes con CP localmente avanzado (cT3-4) y/o de alto riesgo (GS ≥ 8, PSA > 20 ng/mL) (68). En este escenario, una de las ventajas principales frente a la cirugía es la de ser capaz de evitar las complicaciones asociadas a la intervención quirúrgica, con un menor riesgo de incontinencia urinaria y estenosis, así como la de mayor tasa de conservación de la función eréctil a corto plazo (77). La RTE puede emplearse como tratamiento de pacientes con CP en los que la PR esté contraindicada por comorbilidades.

La limitación que nos encontramos con la RT-3D es la conformación dosimétrica, por el empleo de campos conformados de intensidad uniforme. Fruto de nuevo del desarrollo tecnológico, surge la radioterapia con modulación del haz de fotones, IMRT (*Intensity Modulated Radiation Therapy*). Esta técnica logra distribuciones de dosis físicamente superiores (altamente conformadas y precisas), mediante la modulación de la intensidad del haz de radiación dentro de cada campo (78). Sus ventajas dosimétricas permiten generar un alto gradiente de dosis entre el volumen tumoral y los OAR,

permitiendo escalar la dosis en la próstata hasta los 80 Gy, minimizando al máximo posible la irradiación de los OAR (79). La arcoterapia volumétrica, VMAT (V*olumetric Modulated Arc Therapy*) es una modalidad de tratamiento avanzada de la IMRT, que aporta rapidez y administración de dosis simultánea a todo el volumen de interés. La radioterapia guiada por imagen (*IGRT, Image-Guided Radiation Therapy*) y la radioterapia adaptativa, permiten administrar los tratamientos de RTE de forma segura.

La RTE con protones es una alternativa a la RTE con fotones, ventajosa por el IC y el marcado gradiente que permite alcanzar.

En las guías de la NCCN, se recomienda emplear la RT-3D e IMRT frente a las técnicas convencionales (RT-2D) para el tratamiento de pacientes con CP. La IMRT figura como una alternativa a la RT-3D, si bien, cada vez se emplea con más frecuencia en la práctica clínica (80), ya que, comparada con la RT-3D, reduce de forma significativa el riesgo de toxicidad gastrointestinal, y la tasa de tratamientos de rescate en algunos estudios, si bien puede que el coste económico del tratamiento se incrementa (81-84). El empleo de la IMRT en la escalada de dosis de radioterapia se describirá en un apartado posterior de este trabajo.

La Radioterapia Estereotáctica Fraccionada (SBRT*, Stereotactic Body Radiation Therapy)* es una técnica de tratamiento emergente con la que se administra radiación altamente conformada, en 3-8 fracciones de dosis altas de irradiación cada una, empleándose así el hipofraccionamiento, que por la radiobiología del CP parece ser más eficaz. Para administrarse de forma precisa, se requiere IGRT (85). De acuerdo a un análisis combinado de ensayos de fase II, la SLRB a 5 años es de 81% para CP de alto riesgo (86). Hay estudios en los que se reporta una SLRB y toxicidad aguda similar al comparar la SBRT con técnicas estándar de radiación (85, 87-92). Se requieren estudios a largo plazo para la evaluación de resultados a largo plazo ya que la toxicidad tardía en teoría podría ser peor en regímenes de tratamiento hipofraccionado en comparación con regímenes con fraccionamiento convencional. En un estudio retrospectivo, se objetiva una mayor toxicidad GU a los 24 meses tras SBRT que tras IMRT (44% *vs.* 36%, p=0.001) (93).

Volúmenes de tratamiento:

Previa inmovilización el paciente mediante un sistema confortable y reproducible, y tras la realización de un TAC de planificación en dichas condiciones, la *Comisión Internacional de las Unidades y Medidas de la Radiación (ICRU* 50 *y* 62) (94, 95) recomienda definir en cada uno de los cortes de TAC los siguientes volúmenes, OAR y volúmenes tumorales, para realizar la prescripción del tratamiento con RT con la siguiente nomenclatura:

- *Gross Tumor Volume* (GTV): Hace referencia a la enfermedad macroscópica. Se incluye la próstata y las vesículas seminales, si estuvieran afectadas.
- *Clinical Target Volume* (CTV): Se incluye el GTV, y las áreas a riesgo de presentar enfermedad microscópica (vesículas seminales -si no hay sospecha de que estén afectas, porque si no forman parte del GTV-, y/o áreas de drenaje ganglionar loco-regional). El CTV ganglionar se ha definido en base a la distribución vascular incluyendo las cadenas ilíacas externa e interna, obturadoras y presacras. Algunos autores defienden la inclusión de los ganglios linfáticos perirrectales, iliacos comunes y paraaórticos (los últimos no suelen incluirse en los campos de tratamiento).
- *Planning Target Volume* (PTV): Se define como el CTV, y un margen que cubre las incertidumbres físicas por errores de posicionamiento y cambios secundarios al movimiento interno del órgano, así como el movimiento inter o intrafracción para facilitar la reproducibilidad del tratamiento. Algunos autores recomiendan añadir 1 cm de margen asimétrico, dando en la parte más posterior donde limita con el recto 0.6 cm (96).

Los OAR que se deben definir en el tratamiento con RTE del CP son el recto (límite superior flexura sigmoidea), la vejiga, las cabezas femorales, el bulbo del pene, la superficie cutánea, y si fuera necesario, el intestino delgado.

La irradiación de vesículas seminales debe considerarse en función de los factores de riesgo. Kestin y cols. (97) determinaron un riesgo de afectación de vesículas seminales del 15%, 38% y 58% en el caso de presentar uno, dos o tres factores de alto

riesgo, respectivamente. El margen es variable, 2-2.5 cm si existe riesgo de afectación de las vesículas.

El papel de la irradiación ganglionar pélvica en pacientes con CP constituye un tema controvertido. El ensayo de la RTOG 94-13 (98, 99) la combinación de terapia combinada con TDA y RTE pélvica ha mostrado un impacto positivo sobre la SLRB. Sin embargo, esto no se ha confirmado en el ensayo GETUG-01 (100). La definición del límite de los campos de la pelvis es importante. En un estudio publicado por Shih y cols. (101), se ha demostrado que el 80% de las metástasis ganglionares se localizan exclusivamente en la pelvis, siendo el borde superior definido a 2 cm por encima de la bifurcación de la iliaca común. También se ha descrito que el diseño de una dosimetría que reduce en exceso la dosis rectal, puede conllevar una infradosificación de los ganglios linfáticos presacros (102). En los pacientes con CP de alto y muy alto riesgo, la NCCN (68) recomienda la irradiación pélvica, siendo aconsejable el empleo de IMRT para minimizar el riesgo de morbilidad intestinal.

Dosis de prescripción

Es bien conocida la existencia de una relación dosis-respuesta en el CP, y que el aumento de dosis se traduce en aumento del control de la enfermedad (103-107).

Según las recomendaciones de las guías de la NCCN, los pacientes con CP de alto riesgo deben recibir sobre la próstata ± las vesículas seminales dosis entre 78-81 Gy (81, 108, 109). Con técnica de RT-3D, el fraccionamiento recomendado tradicionalmente es el convencional, con fracciones diarias de 1.8 a 2 Gy, 5 días por semana. En la irradiación de los ganglios pélvicos, la dosis recomendada se encuentra entre 45 y 50 Gy. El empleo de técnicas sofisticadas como la IMRT, es aconsejable cuando se realiza irradiación ganglionar pélvica, habiendo estudios que describen una reducción significativa en las dosis recibidas en intestino delgado, y una mejor tolerancia con IMRT (110).

1.7.1.2 COMPLICACIONES DE LA RTE

Las complicaciones derivadas de la RTE se recogen siguiendo los criterios de la *RTOG* y del *NCI (National Cancer Institute)* publicados en la guía *CTC (Common Toxicity Criteria)*, para la toxicidad aguda (ocurre durante el tratamiento y antes de los 90 días de finalizarse el mismo), y los crónicos o tardíos (a partir de los 90 días del fin del

tratamiento (111). Los efectos secundarios de la radioterapia se correlacionan directamente, entre otros factores, con el volumen irradiado, y las dosis administradas a los órganos adyacentes. De forma general, hasta un 50% de los pacientes presentarán algún síntoma GU o GI agudo durante el tratamiento. Las complicaciones GU o GI más frecuentes son las de grado 1-2.

La toxicidad GU puede manifestarse como polaquiuria, aumento de la nicturia, urgencia miccional, hematuria, disuria, espasmos vesicales o incontinencia urinaria. Aproximadamente el 10-20% de los pacientes presentan sintomatología aguda. Las complicaciones crónicas son muy poco frecuentes, aunque ocasionalmente puede observarse cistitis hemorrágica, estenosis vesical y estenosis uretral. Entre un 20%-50% de los pacientes, presentarán disfunción eréctil. Los pacientes con antecedentes de RTU o adenomectomía prostática son más susceptibles al desarrollo de complicaciones GU, como se describirá posteriormente en el apartado de factores predictivos de toxicidad.

La toxicidad GI puede manifestarse en forma de alteración del tránsito intestinal, molestias al realizar deposición, hematoquecia y tenesmo rectal. De forma excepcional, puede observarse toxicidad severa en forma de estenosis, rectorragia de repetición, ulceración, perforación o fístulas. El sangrado rectal constituye una de las complicaciones rectales grado 3 más importante (112, 113). Las complicaciones grado 4 y 5 son prácticamente nulas, y suelen estar asociadas a comorbilidades del paciente, no relacionan con la enfermedad (113, 114). El riesgo global de proctitis es aproximadamente del 10% de los pacientes tratados con RT-3D, y del 3% de los tratados con IMRT. Las úlceras rectales ocurren en menos del 1% de los pacientes tratados con RT-3D, y el 0.5% de los pacientes tratados con IMRT.

En general, el riesgo de complicaciones incrementa partir de los 70 Gy (115). Sin embargo, con la evolución tecnológica se han observado mejoras importantes. Existen estudios retrospectivos en los que se compara la RT-3D *vs.* IMRT. En ellos se observa que la IMRT permite reducir la toxicidad aguda y crónica GU grado ≥ 2, incluso cuando se incrementan la dosis de RTE (102, 116). Sin embargo, no hay estudios randomizados que lo confirmen.

Está descrito que, a partir de los cinco años tras el tratamiento de radioterapia, la probabilidad de desarrollar complicaciones es muy baja.

Aunque se ha descrito un riesgo de segundas neoplasias, la probabilidad de presentar un tumor de origen rectal o vesical es aproximadamente 1.7 y 2.3 veces mayor a la presentada por la población, respectivamente, si bien, puede existir un sesgo de diagnóstico precoz, consecuencia del seguimiento evolutivo estrecho del paciente.

1.7.1.3 BLOQUEO ANDROGÉNICO COMPLETO (BAC)

La testosterona y su metabolito final más potente, la dihidrotestosterona (DHT), son esenciales para el crecimiento de la próstata, y tienen un papel fundamental en la génesis del CP. Este estímulo androgénico permite que la célula glandular prostática lleve a cabo su función secretora y estimula la división celular. Asimismo, no es frecuente que el CP se desarrolle en varones castrados antes de la pubertad, o en varones con déficit de la enzima 5-alfa-reductasa que convierte la testosterona en DHT. Los receptores de andrógenos tienen un papel crucial en el desarrollo del CP y en la historia de la enfermedad clínica, su bloqueo retrasa la progresión del CP. La mayoría de los tumores son sensibles a la deprivación androgénica, aunque en estadios avanzados del CP puede tener desarrollarse resistencia a los andrógenos. Paradójicamente, aunque la incidencia del CP aumenta con la edad, los valores de testosterona sérica disminuyen lo que nos hace pensar en la existencia de otros factores patogénicos.

La terapia de deprivación hormonal puede llevarse a cabo impidiendo la secreción de andrógenos mediante castración quirúrgica (orquiectomía bilateral), o castración farmacológica (agonistas de la LHRH), siendo ambas estrategias equivalentes. También puede llevarse a cabo inhibiendo la unión de los andrógenos circulantes con su receptor en la célula prostática (antiandrógenos). La castración farmacológica o quirúrgica combinada con un antiandrógeno se conoce como bloqueo androgénico combinado (BAC). Si a esta combinación se añadieran inhibidores de la 5-α-reductasa, tendríamos como resultado el triple bloqueo (68).

Los pacientes con metástasis por CP que reciben inicialmente de forma exclusiva tratamiento con agonistas de la LHRH, presentan riesgo a desarrollar síntomas asociados con el incremento de testosterona inicial (efecto *flare)*. Esto es debido a que los agonistas de la LHRH inicialmente estimulan los receptores de LHRH, antes de producir un hipogonadismo. Para evitar dicho efecto, se recomienda administrar antiandrógenos

durante al menos 7 días antes de los análogos LHRH para disminuir la unión del ligando al receptor de andrógenos (117, 118).

En la bibliografía, no hay estudios randomizados prospectivos que hayan demostrado una ventaja clara en la supervivencia con el BAC sobre el uso exclusivo de un agonista LHRH o un antiandrógeno (119). Existen datos publicados que sugieren que la bicalutamida podría originar un incremento relativo en la supervivencia global entre un 5% y un 20% por encima de la aportada con agonistas LHRH en monoterapia, pero es necesario un ensayo clínico que verifique esta hipótesis (120, 121). El triple bloqueo androgénico (antiandrógenos, dutasteride o finasteride más castración quirúrgica o médica) proporciona pequeño o ningún beneficio sobre la castración exclusiva (122). La monoterapia con antiandrógenos parece ser menos efectiva que la castración médica o quirúrgica, por ello no se recomienda emplearse como terapia de deprivación androgénica primaria.

La terapia de deprivación androgénica se emplea como terapia sistémica primaria en estadios de enfermedad avanzada. También juega papel importante en pacientes con CP localizados o localmente avanzados como terapia neoadyuvante, concomitante y/o adyuvante en combinación con radioterapia (59, 123). En pacientes con CP localizado de riesgo intermedio, se emplea hormonoterapiade corta duración (6 meses), y en aquellos con CP de alto o muy alto riesgo está indicada la hormonoterapia de larga duración (≥ 2 años) con análogos de LHRH. En este último caso, si el paciente presentara comorbilidad significativa y/o mala tolerancia a la hormonoterapia, se debería proponer un curso corto de deprivación androgénica (6 meses).

En pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo, el objetivo de la terapia de deprivación androgénica es potenciar el tratamiento de radioterapia, y erradicar la enfermedad subclínica fuera del volumen irradiado.

COMPLICACIONES DEL BAC

Existe un amplio abanico de efectos adversos derivados de la terapia de deprivación androgénica entre los que se incluyen sofocos, impotencia, ginecomastia, astenia, osteopenia-osteoporosis con incremento del riesgo de fracturas, alteraciones

metabólicas, mayor riesgo de daño renal agudo, enfermedades cardiovasculares, eventos tromboembólicos, toxicidad gastrointestinal y hepática (124-126).

Los antiandrógenos se asocian con hepatotoxicidad, por lo que hay que tener precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática. Se recomiendan controles analíticos seriados de la función hepática.

La terapia de deprivación androgénica se asocia con un mayor riesgo de fracturas óseas (21-54%) (127-129). La TDA conlleva un incremento del recambio óseo con una disminución en la densidad de los huesos (osteopenia-osteoporosis) (130-133), y una disminución de la masa muscular (134). Todo esto contribuye al incremento de la fragilidad ósea, e incrementa el riesgo de fracturas. Las guías de la NCCN, de acuerdo con las recomendaciones de la Fundación Nacional de la Osteoporosis, recomiendan realizar diagnóstico precoz y tratamiento de la osteoporosis. Los bifosfonatos aumentan la densidad mineral ósea y con ello disminuye el riesgo de fracturas óseas durante el BAC (135-137). El denosumab también previene el riesgo de fracturas durante el BAC (138). Para la monitorización de respuesta, se recomienda realizar una densitometría ósea antes de iniciar la terapia, y un año después. No se recomienda el empleo de marcadores bioquímicos relacionados con el recambio óseo. La frecuencia óptima de realizar análisis de vitamina D es controvertida.

El BAC también se asocia con mayor incidencia de diabetes y enfermedad cardiovacular (139). Todo esto puede ser consecuencia del efecto que el BAC tiene en el incremento de la masa grasa, y disminución de la masa magra corporal (134), (140), (141). El BAC con análogos de la LHRH incrementa los niveles séricos de insulina en ayunas (142, 143), y disminuye la sensibilidad a la insulina (144). Además el tratamiento con BAC incrementa los niveles séricos de colesterol y triglicéridos (142), (145). La enfermedad cardiovascular y la diabetes constituyen causas importantes de morbilidad y mortalidad en la población general, por ello es importante la prevención y el tratamiento de estas mismas en pacientes que están recibiendo BAC. Los estudios en los que se evalúa la relación potencial entre BAC y la mortalidad cardiovascular, muestran resultados variados (146), (139, 147-152).

De forma general, los efectos adversos del BAC se incrementan con la duración del tratamiento. Su intensidad es variable y la presencia de sintomatología grave justificaría cambiar la terapia hormonal, o suprimirla temporal o definitivamente.

1.7.1.4 RESULTADOS DE LA COMBINACIÓN DE RTE CON BAC

La combinación de RTE y hormonoterapia (neoadyuvante, concomitante y/o adyuvante) de larga duración (≥ 2 años, aunque se desconoce la duración exacta para obtener el máximo beneficio) con análogos de LHRH constituye el tratamiento de elección para pacientes con CP de alto y muy alto riesgo. A continuación, se describen varios estudios fase III (4, 5, 6) en los que se demuestra superioridad oncológica del tratamiento combinado con RTE y BAC, frente al tratamiento exclusivo con RTE o BAC.

En primer lugar, se presentan los estudios randomizados en los que se compara la combinación de BAC + RTE frente BAC exclusiva (Tabla 4).

El estudio publicado por Widmark y cols. (SPCGF/ SFUO-3) (153) tuvo como objetivo evaluar la calidad de vida en pacientes con CP localmente avanzado que fueron aleatorizados a recibir BAC de por vida combinada o no con RTE. El hecho de añadir la radioterapia al tratamiento endocrino supuso un aumento significativo de los síntomas relacionados con el tratamiento (disuria [4 *vs.* 2%], disconfort GU [18 *vs.* 12%], toxicidad GI [11 *vs.* 7%], disfunción eréctil [85 *vs.* 72%]), aunque ninguno de los eventos adversos fue grave. Teniendo en cuenta el beneficio de la supervivencia global que se consigue con el tratamiento combinado, el incremento de los síntomas originados es aceptable, ya que no influyen de forma significativa en la calidad de vida en comparación con el tratamiento endocrino exclusivamente, tras un seguimiento a 4 años.

En 2011, se publicaron los resultados del análisis realizado por Warde y cols. (154), cuyo objetivo consistía en analizar si añadir radioterapia al BAC mejora la supervivencia global en pacientes con CP localmente avanzado. Para ello, 1205 pacientes fueron randomizados a recibir tratamiento combinado con RTE y BAC *vs.* BAC exclusiva. El hecho de añadir RTE a la BAC mejora la supervivencia global a 7 años (74% con RTE 70-78 Gy, y 66% con RTE 60-70 Gy, p=0.033). En referencia a la toxicidad y a la calidad de vida, la adición de la RTE al BAC mostró un pequeño efecto sobre la toxicidad GI tardía. Las tasas de sangrado rectal grado > 3 [BAC exclusiva 0.5% *vs.*3% RTE+BAC], y

diarrea grado > 3 [0.7 *vs.* 1.3%]). Por otra parte, la toxicidad GU > 3 fue similar en ambos grupos (2.3%). Los autores recomiendan el tratamiento combinado con BAC y RTE en todos los pacientes con CP localmente avanzado por sus beneficios en la SG.

En la misma línea de investigación, en 2012 Mottet y cols. (155) publicaron los resultados de su estudio en el que 163 pacientes aleatorizados a recibir BAC (3 años) con RTE *vs.* BAC exclusiva en pacientes con CP localmente avanzado. La terapia combinada mejora de forma significativa las tasas de SLRB (60.9% *vs.* 8.5% según la definición de *ASTRO* y 64.7% *vs.* 15.4%, según la definición de *Phoenix*), el control locorregional (90.2 *vs.* 70.8%), y la supervivencia libre de metástasis 97% *vs.* 89.2%. Sin embargo, se necesita mayor seguimiento para determinar el impacto potencial sobre la supervivencia (SG y SCE). Las limitaciones de este estudio son el pequeño número de pacientes y el corto seguimiento.

Tabla 4. ESTUDIOS RANDOMIZADOS DE BAC + RTE *vs.* BAC

Institución Autor (Ref.)	N	TNM	BAC	RTE (RT-3D)	SG
SPCGF/ SFUO-3 Widmark (153)	872	T3 N0 M0	3 meses agonistas LHRH + flutamida continua	70 Gy *vs.* No RT	SG mejor con el tratamiento combinado (p=0.004)
NCIC CTG PR.3/ MRC PRO7/SWOG Warde (154)	1205	T3-4 N0 M0	Agonistas LHRH continuos	65-70 Gy *vs.* No RT	SG mejor con el tratamiento combinado (p=0.033)
Mottet (155)	264	T3-4 N0 M0	3 años agonistas LHRH	70 Gy *vs.* No RT	Mayor SLE con combinado SG no reportado

En segundo lugar, se comentan los estudios randomizados que comparan la combinación de BAC + RTE frente RTE exclusiva (Tabla 5).

En 1997, se publicaron los primeros resultados del estudio de la EORTC-22863 realizado por Bolla. y cols. (156). El objetivo de este estudio consistió en evaluar el

beneficio de añadir BAC con un agonista de LHRH (3 años) al tratamiento con RTE en pacientes con CP localmente avanzado. Un total de 415 pacientes fueron aleatorizados a recibir tratamiento con RTE *vs.* RTE + BAC adyuvante (3 años). Se administró RTE sobre la pelvis hasta una dosis de 50 Gy y un *boost* sobre la próstata de 20 Gy (dosis total 70 Gy a 2 Gy por fracción). Los datos iniciales a 5 años mostraron mejoría significativa de las tasas de SLE y SG en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento combinado. En 2010, se publican los resultados a 10 años, confirmándose que la terapia combinada mejora las tasas de supervivencia global (58.1% *vs.* 39.8%), supervivencia libre de enfermedad clínica (47.7% *vs.* 22.7%), y mortalidad CP específica (10.3% *vs.* 30.4%) sin incrementar la toxicidad cardiovascular.

Asimismo, el estudio de la RTOG 85-31 (157) publicado por Pilepich y cols. fue diseñado para evaluar la eficacia de la terapia androgénica adyuvante con goserelina en pacientes con CP de pronóstico desfavorable tratados con RTE definitiva. El hecho de añadir BAC al tratamiento de RTE se asoció con una mejoría estadísticamente significativa de las tasas de progresión de la enfermedad (fallo local 23% *vs.* 38%, metástasis a distancia 24% *vs.* 39%), de mortalidad causa específica (16% *vs.* 22%), y de la SG (49% *vs.* 39%) a 10 años. La mejora en la SG se observó preferentemente en pacientes con un GS de 7-10.

En la misma línea de investigación, el grupo de Granfors y cols. (158) diseñó un estudio prospectivo en el que 91 pacientes fueron randomizados a recibir tratamiento combinado con orquiectomía y radioterapia *vs.* RTE exclusiva. Tras una mediana de seguimiento de 9.3 años, el BAC combinado con la RTE se obtienen mejores tasas de progresión clínica (31% *vs.* 61%, p=0.005), mortalidad CP específica (27% *vs.* 44%, p=0.06), y SG en pacientes con afectación ganglionar pélvica. Para los tumores con ganglios negativos, no hubo diferencias significativas en la tasa de SG. Estos resultados sugieren fuertemente que el BAC precoz es mejor que el diferida para este tipo de pacientes.

Por otra parte, en 2008 el grupo de D'Amico y cols. (159) compararon el tratamiento combinado con RTE y BAC durante 6 meses *vs.* RTE exclusiva, evaluándose también la interacción entre la comorbilidad del paciente, y las causas de mortalidad. Tras una mediana de seguimiento de 7.6 años, se observó que al añadir seis meses de

BAC a la RTE se objetiva un incremento de la SG en los pacientes con CP localizado de riesgo desfavorable. Este resultado tiene lugar en los hombres sin comorbilidad moderada o grave. Sin embargo, para corroborar este dato, se requiere una evaluación mediante un ensayo clínico diseñado específicamente para evaluar dicha interacción.

Tabla 5. ESTUDIOS RANDOMIZADOS DE BAC ADYUVANTE (± CONCOMITANTE) + RTE *vs.* RTE

Estudio Autor (Ref.)	N	TNM	BAC	RT-3D	SG
EORTC 22863 Bolla (156)	415	T1-2 pobremente diferenciado T3-4N0-1M0	Agonistas LHRH 3 años	70 Gy	SG mejor con el tratamiento combinado (p=0.0002)
RTOG 85-31 Pilepich (157)	977	T3 o N1 M0	Orquiectomía o agonistas LHRH	65-70 Gy	SG mejor con el tratamiento combinado en GS 7-10
Granfors (158)	91	T1-4 N0-3 M0	Orquiectomía	65 Gy	SG mejor con el tratamiento combinado, ppal. En **N+**
D'Amico (159)	206	T2 N0 M0 (Localizado. Riesgo desfavorable)	Agonistas LHRH + Flutamida 6 meses	70 Gy	Beneficio significativo solo en hombres con mínima o nula comorbilidad

En tercer lugar, se comentan los estudios que comparan el tratamiento combinado de BAC y RTE frente a RTE exclusiva (Tabla 6).

El estudio de la RTOG 86-10 publicado por Roach y cols. (146) constituye el primer ensayo fase III randomizado que evalúa el papel de del BAC neoadyuvante combinado con RTE en pacientes con CP localmente avanzado. Tras un seguimiento de 10 años, se observa que al añadir BAC durante 4 meses (2 meses neoadyuvante y otros

dos concomitantes) a la RTE no mejora las tasas de supervivencia global (43% *vs.* 34%, p=0.12). Sin embargo, existe mejoría estadísticamente significativa en las tasas de MCE (23% *vs.* 36%; p=0.01), metástasis a distancia (35% *vs.* 47%; p=0.006), SLE (11% *vs.* 3%; p < 0.0001) y SLRB (65% *vs.* 80%; p < 0.0001), sin originar un impacto estadísticamente significativo en el riesgo de eventos cardíacos fatales.

Asimismo, el objetivo del ensayo TROG 96-01 (160) fue determinar el efecto de administración de 3 o 6 meses de BAC de forma neoadyuvante y concomitante al tratamiento de RTE a pacientes con CP localmente avanzado. Tras una mediana de seguimiento de 6 años, el grupo de pacientes en el que se añadió 6 meses de BAC neoadyuvante y concurrente con la RTE presentó un beneficio estadísticamente significativo en las tasas de fallo local, SLRB, SLE, SCE y de fallo a distancia.

Por otra parte, el ensayo de la RTOG 94-13 (99) fue diseñado para probar la hipótesis de que el tratamiento con BAC y RTE de los ganglios pélvicos y la próstata mejora la SLP en ≥ 10% en comparación con el tratamiento de BAC y RTE exclusiva sobre la próstata. Una segunda hipótesis de este estudio contempla que el tratamiento con BAC neoadyuvante y concomitante a la RTE mejora la SLE en comparación con el tratamiento combinado con RTE y BAC adyuvante en ≥ 10%. Los pacientes se randomizaron en cuatro grupos de tratamiento con BAC neoadyuvante + RTE próstata exclusiva, BAC neoadyuvante + RTE pelvis-próstata, RTE próstata exclusiva + BAC adyuvante y RTE pelvis-próstata + BAC adyuvante. Los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas en la SG entre los cuatro brazos de tratamiento. Sin embargo, no se evidenciaron diferencias significativas en SLE ni en SG entre el tratamiento con BAC neoadyuvante *vs.* BAC adyuvante ni entre el tratamiento con RTE pelvis-próstata *vs.* RTE próstata. Este estudio pone de manifiesto la existencia de interacción entre el tiempo de administración del BAC, y el tamaño del campo de radiación. Los resultados han demostrado que al emplearse BAC neoadyuvante y RTE con campos que incluyen irradiación del drenaje ganglionar locorregional aportan mejores resultados en SLE (p=0.065) que si se irradia únicamente la próstata. También se demostró que combinando BAC neoadyuvante y RTE pelvis-próstata la SG es mejor con RTE pelvis-próstata y BAC adyuvante curso corto. No obstante, son necesarios más estudios para descartar que esto se deba a un fenómeno biológico no reconocido.

Tabla 6. ESTUDIOS RANDOMIZADOS DE BAC NEOADYUVANTE Y CONCOMITANTE + RTE *vs.* RTE

Autor (Ref.) Estudio	N	TNM	BAC	RT-3D	SG
RTOG 86-10 Pilepich (161) Roach (146)	456	T2-4N0-1	Goserelina + flutamida 2 meses antes y 2 meses concomitante *vs.* No BAC	65-70 Gy	En 10 años - No diferencias significativas en SG. -Beneficio en SCE, SLE y SLRB con BAC
TROG 96-01 Denham (160)	802	T2b-T4N0	Goserelina + flu-tamida 3-6 m antes y concomitante *vs.* No BAC	66 Gy	- Equivalencia en SG -Beneficio SCE, SLE y SLRB con 6 meses BAC (P=0.04)
RTOG 94-13 Roach (98) Lawton (99)	1292	T1c-4N0-1	2 meses antes Y concomitante *vs.* 4 meses **adyuvante**	**RT próstata + pelvis** *vs.* RT **próstata** exclusiva 70.2 Gy	Equivalencia BAC neoadyuvante y concomitante *vs* adyuvante

Tabla 7. ESTUDIOS RANDOMIZADOS SOBRE CURSO CORTO *vs.* CURSO LARGO DE BAC ADYUVANTE (± CONCOMITANTE) + RTE

Autor (Ref.) Estudio	N	TNM	BAC	RT-3D	SG
EORTG 92-02 Hanks (162) Horwitz (163)	1554	T2c-T4N0-1	Goserelina+flutamida 4 meses neo/concomitante SIN adyuvancia *vs.* Goserelina+flutamida 4 meses neo/concomitante + agonistas LHRH adyuvantes hasta completar 2 años	65-70 Gy	SG mejor si **GS 8-10** BAC (2 años)
EORTC 22961 Bolla (164)	970	T1c-T2bN1 T2c-T4N0-1	Agonistas LHRH 6 meses *vs.* 3 años	70 Gy	SG mejor si **BAC 3 años** (3.8% mejoría 5 años)

1.7.2 BRAQUITERAPIA

Desde el punto de vista etimológico, la palabra braquiterapia procede del griego *brachys*, y significa "cerca". Se trata de una modalidad de tratamiento radioterápico que utiliza fuentes cerradas o selladas de material radiactivo (isótopos radiactivos) que liberan radiación, y que se colocan cerca del tumor o se introducen en el seno del mismo. En el caso del CP, las fuentes de radiación se colocan directamente en la próstata mediante la inserción transperineal, y bajo control ecográfico transrectal. La mayor ventaja de este tipo de tratamiento es que permite administrar una dosis de irradiación muy elevada y concentrada de forma muy selectiva en el órgano diana, evitando afectar los órganos sanos adyacentes, y permitiendo dosificar de forma diferencial las áreas con tumor, todo ello debido a que la dosis decrece proporcionalmente con el cuadrado de la distancia desde la fuente.

Otra ventaja adicional del empleo de la braquiterapia en el tratamiento del cáncer de próstata, viene determinada por las características radiobiológicas de estas células tumorales (explicadas con detalle dentro del apartado 1.7.3.1.).

La braquiterapia puede utilizarse de forma exclusiva o en combinación con otras terapias, como son la RTE y la hormonoterapia. Existen diversas modalidades de braquiterapia en función de la dosis administrada por unidad de tiempo: la braquiterapia de baja tasa de dosis (0.2-2 Gy/hora) (BBT), la braquiterapia de alta tasa de dosis (> 12 Gy/hora) (BAT), y la braquiterapia de media tasa de dosis (2-12 Gy/hora). Por otra parte, según en función del tiempo que se mantenga la fuente radiactiva en el organismo, los implantes de braquiterapia se clasifican en: Implantes temporales o permanentes.

Tradicionalmente, la braquiterapia ha sido empleada como tratamiento en pacientes con CP de bajo riesgo, actitud basada en estudios donde se concluía que el tratamiento de braquiterapia es menos eficaz que la RTE en pacientes con CP de alto riesgo (165, 166). Sin embargo, cada vez son más evidentes los avances tecnológicos que hacen de la técnica de braquiterapia una modalidad de tratamiento con un papel importante en el tratamiento de pacientes con CP localizado de alto riesgo (167).

1.7.2.1 BRAQUITERAPIA DE BAJA TASA DE DOSIS (BBT)

La BBT, o también conocida por sus siglas en inglés LDR-BT (*Low Dose Rate Brachytherapy)* en el tratamiento del CP puede emplearse como tratamiento exclusivo o combinado con RTE. Su papel en el tratamiento del CP de alto y muy alto riesgo, en cualquiera de sus dos modalidades -implante permanente o implante temporal- es muy limitado, como se comentará a continuación.

1.7.2.1.1 BBT PERMANENTE (BIP)

Las fuentes radiactivas se colocan en el tumor y quedan dentro de él de forma permanente, decayendo su actividad con el tiempo. Los isótopos radiactivos más frecuentemente empleados son el yodo 125 (^{125}I), cuya vida media es de 60 días, y el paladio 103 (^{103}Pd), cuya vida media es de 17 días.

De acuerdo con recomendaciones internacionales, la BIP en monoterapia está indicada para pacientes con CP de bajo riesgo, y en pacientes de riesgo intermedio muy seleccionados, con poco volumen de enfermedad. En estos pacientes, la tasa de control tumoral es comparable a la de la prostatectomía radical (> 90%) (168).

Para los pacientes con CP de riesgo alto y muy alto, la GEC/*ESTRO-EAU* no considera la BIP como tratamiento exclusivo adecuado (169). Sin embargo, se puede utilizar de forma combinada con RTE (45 Gy), aunque es un tema controvertido, no habiéndose publicado estudios aleatorizados en los que se haya analizado el papel del tratamiento combinado con BIP y RTE en pacientes de alto y muy alto riesgo. Siguiendo las recomendaciones de la *ABS*, el tratamiento combinado de RTE y BIP puede emplearse en CP estadio clínico T2b-T2c ó PSA inicial > 20 ng/Ml ó GS 8-10 para administrar dosis de 100-110 Gy, si se emplea el ^{125}I, y de 80-90 Gy, si se emplea el ^{103}Pd (170), seguida o no de bloqueo androgénico.

El estudio más relevante es el dirigido por Stocks y cols. (171), en el que se analizan 181 pacientes con CP de alto riesgo (GS 8-10) tratados con BIP (100 Gy), RTE (45 Gy) y BAC (9 meses). Los resultados muestran tasas favorables a 8 años de control bioquímico (SLRB 73%), control a distancia (80%), y SCE (87%), concluyéndose que esta modalidad de tratamiento puede ser una opción viable para este subconjunto de pacientes con enfermedad de alto riesgo.

El tratamiento combinado es bien tolerado, según algunos estudios (172), o con tasas de complicaciones que pueden ser superiores al tratamiento con BIP de forma exclusiva, según otros estudios (173, 174). En este sentido, la combinación de BIP con técnicas más sofisticadas de RTE, como es la IMRT, logra una menor toxicidad genitourinaria aguda y tardía con tasas similares de SLRB (175, 176).

1.7.2.1.2 BBT TEMPORAL (BTBT)

La BTBT constituye una modalidad de tratamiento en la que la fuente radiactiva es conducida hasta el interior de la próstata mediante unos vectores o agujas huecas que se cargan manualmente con hilos de ^{192}I. El tiempo que se mantienen dichas agujas en el interior del paciente hasta que son extraídas es variable, y está en función de dosis que se desee alcanzar. Habitualmente, este tiempo está en torno a 24-48 horas.

Habitualmente, la BTBT se combina con RTE en pacientes con CP desfavorable, dependiendo la dosis de prescripción, que se prescribe a la periferia de la próstata, de la dosis de RTE.

Existe un único estudio aleatorizado en el que se analiza la combinación de BTBT y RTE en el tratamiento de CP desfavorable. Fue publicado por Sathya y cols. (177), en él se incluyeron 104 pacientes con CP estadio T2-T3, de los cuales 30 eran categoría de alto riesgo, randomizados a recibir RT-3D exclusiva (66 Gy en 33 fracciones) *vs.* BBT con ^{192}I (35 Gy) + RT-3D (40 Gy en 20 fracciones). El grupo del tratamiento combinado presentó mejoría significativa de la tasa de SLRB a 5 años (63%) con una tolerancia aceptable, siendo la tasa de toxicidad tardía grado ≥ 3 GU del 13.7%, y GI de 3.9%. Se concluyó que la combinación de BTBT (^{192}I) y RT-3D resulta superior en términos de control bioquímico a la RT-3D exclusiva a expensas de tasas de toxicidad aceptables. Sin embargo, este estudio puede ser criticado por el hecho de que en el grupo tratado con RT-3D exclusiva se administraron dosis subóptimas para el tratamiento del CP.

1.7.2.2 BRAQUITERAPIA DE ALTA TASA DE DOSIS (BAT)

La BAT o también conocida por sus siglas en inglés como HDR-BT (*High Dose Rate-Brachytherapy*), permite administrar una elevada dosis de radiación en un intervalo de tiempo corto (> 95 cGy/min o > 12 Gy/hora), consiguiéndose con ello un hipofraccionamiento extremo de la radioterapia. La BAT surge en el tiempo como una

alternativa a la braquiterapia intersticial permanente, para superar ciertas limitaciones tales como la falta de reproducibilidad del plan ideado previo al tratamiento real (178).

La fuente radiactiva más frecuentemente empleada es de ^{192}Ir, que es un emisor de rayos gamma de una energía promedio de 0.38 MeV, y una vida media de 74 días. Sus pequeñas dimensiones (0.6 x 3.5 mm) permiten el empleo de sistemas de carga diferida o *afterloader*, mediante los cuales la fuente es conducida a través de unos tubos finos hasta los catéteres implantados en el paciente temporalmente. Estos sistemas de carga diferida permiten movilizar la fuente de forma automática a lo largo del trayecto de los catéteres, deteniéndola en determinados puntos durante un tiempo definido (puntos de parada o *dwell time*), calculados previamente en un sistema de planificación con el que se obtiene la dosimetría óptima.

1.7.2.2.1 EQUIPAMIENTO NECESARIO Y DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA DE BAT

La administración de la BAT requiere que el servicio esté dotado de un determinado equipamiento que se recoge en la Tabla 8.

Tabla 8. EQUIPAMIENTO NECESARIO PARA EL TRATAMIENTO CON BAT

EQUIPAMIENTO PARA BRAQUITERAPIA DE ALTA TASA DE DOSIS
Equipo de ultrasonidos transrectal con una plantilla ("*template*") para la colocación equidistante de las agujas o catéteres (179).
Quirófano o sala de TAC quirofanizada para realizar el implante
Sala blindada que cumpla las normas de protección radiológica establecidas por el Consejo de Seguridad Nuclear (CSN) para administrar el tratamiento.
Sistemas de imagen para verificar la correcta colocación del implante y realizar la dosimetría (Fluoroscopia, TAC, ecografía, RM).
Equipo de carga diferida *(Afterloader*) que contiene la fuente de alta tasa de dosis de irradiación (^{192}Ir, en la Clínica Universidad de Navarra)
Sistema de cámaras para monitorización del paciente durante la administración de BAT
Sistema de planificación de la dosimetría

El procedimiento de BAT comienza con el traslado del paciente al quirófano o a la sala quirofanizada para realizar el implante. Una vez allí se administra la anestesia raquídea o general. El paciente es colocado en posición de litotomía dorsal para facilitar

el abordaje transperineal. Se introduce una sonda de Foley dentro de la vejiga, y se rellena con una solución fisiológica y contraste yodado que posteriormente facilitará su identificación mediante imagen. Con el ecógrafo transrectal, se identifica el plano de referencia que corresponde con la parte más ancha de la próstata en una imagen de plano transversal. A continuación, se coloca un dispositivo de estabilización que proporciona la fijación de la sonda de ecografía transrectal, y la plantilla ("*template*") con la mesa donde está colocado el paciente. Tras esta fijación, los movimientos con el ecógrafo tendrán lugar principalmente en el plano longitudinal (180, 181). Seguidamente, la glándula prostática es escaneada cada 5 mm, 1 cm arriba de la base, y 1 cm abajo desde el vértice en sentido transversal. El diámetro longitudinal de la próstata corresponde a la distancia desde la base hasta el vértice.

El "*template"* es una plantilla o gradilla constituida por orificios equidistantes definidos por coordenadas idénticas a las del ecógrafo. La plantilla es suturada al periné, y a través de cada orificio correspondiente a la coordenada seleccionada por ecografía, se insertan los catéteres del implante (182). Hay que identificar mediante ecografía la uretra y el recto con la intención de dejar dichas estructuras excluidas del implante.

La distribución de los catéteres es variable y no está definida, frecuentemente se colocan desde la zona periférica. La planificación intraoperatoria con TAC o RM permite modificar la posición inicial de las agujas para ajustar la dosimetría en tiempo real, y con ello obtener mejores resultados (183, 184). La dosis en la uretra, el recto y la vejiga deben respetar las restricciones establecidas en el protocolo de cada centro, elaborado a partir de recomendaciones procedentes de guías internacionales, o las adoptadas a partir de la experiencia de cada centro.

La realización de una cistoscopia tras la realización del implante, con la intención de constatar que las agujas no quedan insertadas en la vejiga, es una práctica que se lleva a cabo en algunos centros (184).

Una vez completado el implante, se realiza un TAC o RMN de planificación para realizar la dosimetría (185, 186). Antes de cada fracción de tratamiento, se procede a la verificación de su geometría mediante pruebas de imagen, que pueden consistir en radiografías ortogonales, TAC en el caso de disponer de él, ecografía o RMN. Si el

desplazamiento de las agujas es superior a 2 cm respecto a lo planificado en la dosimetría, se debe recolocar el implante y repetir la dosimetría.

Para la realización de la DOSIMETRÍA de la BAT en el CP, se siguen las recomendaciones de la GEC/ESTRO-EAU (169, 187), y de la Sociedad Americana de Braquiterapia que publicó en 2012 una guía de consenso (188). Estas recomendaciones se utilizan tanto para delimitar los volúmenes tumorales, como para establecer las restricciones de los OAR que servirán para optimizar la dosimetría.

En general, para el tratamiento con BAT en el CP se delimita como volumen diana el CTV_1 que constituye el volumen clínico de próstata identificado mediante ecografía sin margen, así como un PTV que es el volumen de planificación, y que se identifica con el CTV_1. Deben obtenerse los parámetros dosimétricos del PTV: D_{100} (la dosis que recibe el 100% del volumen), D_{90} (la dosis que recibe el 90% del volumen); V_{100} (el volumen que recibe el 100% de la dosis), V_{150} (el volumen que recibe el 150% de la dosis), y el V_{200} (el volumen que recibe el 200% de la dosis). Asimismo, deben reportarse los resultados de la dosimetría de los OAR (Uretra, vejiga y recto): D_{max} (Dosis máxima recibida por un órgano, y D_{10} (Dosis que recibe el 10% del volumen). También deben reportarse el Índice de Conformación, que evalúa la calidad del implante, y cuyo valor ideal es 1; y el Índice de Homogenidad que evalúa la parte del volumen de tratamiento que recibe la dosis en un intervalo de 1 a 1.5 veces.

El número de fracciones de prescripción empleado en la literatura es variable, y está entre 2 y 4, y la dosis por fracción entre 3-4 y 15 Gy. Los esquemas más frecuentemente utilizados, cuando la BAT se emplea a modo de sobreimpresión o *boost* sobre la próstata, oscilan entre 9.5-11.5 Gy/2 fracciones, 5.5-7.5 Gy/3 fracciones o 4-6 Gy/4 fracciones. Hasta ahora los regímenes de dosis no están claros. La tendencia es administrar el menor número de sesiones posibles para evitar la incertidumbre derivada del movimiento del implante entre fracciones. En abordajes terapéuticos combinados, el tratamiento con BAT puede administrarse antes, después o durante la RTE.

1.7.2.2.2 SELECCIÓN DE PACIENTES: INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DE LA BAT

El tratamiento de BAT en monoterapia se emplea principalmente en pacientes con CP de riesgo bajo, y en algunos pacientes seleccionados de riesgo intermedio (189, 190).

El tratamiento de BAT, como sobreimpresión o *boost* en la próstata, en combinación con RTE con o sin BAC, puede ser una buena opción de terapéutica en pacientes con CP de riesgo intermedio, alto y muy alto (68). Aunque únicamente se ha publicado un estudio randomizado en el que se defiende el empleo de la terapia combinada con BAT y RTE (191) frente a RTE exclusiva, esta técnica de tratamiento cada vez se emplea con más frecuencia debido a los buenos resultados alcanzados en pacientes con CP que reúnen condiciones para su indicación (192) (Tabla 12).

En general, tanto para la braquiterapia con implante permanente, como para la administrada con un implante temporal, existen una serie de contraindicaciones absolutas, entre las que se encuentran: dificultades anatómicas que impidan el procedimiento (interferencia del arco púbico), contraindicaciones anestésicas por comorbilidades, síntomas GU graves, expectativa de vida menor de 5 años, invasión tumoral del cuello vesical (que se puede valorar mediante RMN), o presencia de metástasis loco-regionales o a distancia; y relativas, entre las que se encuentran volumen prostático > 60 cm^3, distancia próstata-pared rectal < 5 mm, RTU previa, o síntomas obstructivos severos (IPSS > 12).

Frente a la presencia de un volumen prostático > 60 cm^3, que puede incrementar el riesgo de toxicidad GU y de retención de orina (193, 194), puede prescribirse BAC neoadyuvante durante 3-6 meses, lo cual permite reducir el volumen prostático hasta un 30% (195).

Antes de realizar el implante, se recomienda realizar una valoración de síntomas GU mediante una escala validada como es la del *IPSS (International Prostate Symptom Score)* 1991, o la del *AUA (American Urological Association)* (196). También se recomienda realizar un estudio de evacuación por flujometría para evaluar la tasa de flujo urinario, y el volumen residual post-miccional (197), ya que ante la presencia de

obstrucción urinaria existe el alto riesgo de desarrollar una retención vesical post-implante. En pacientes con síntomas moderados (*IPSS* 8-19), el tratamiento se valorará individualmente, y se contraindicará en aquellos que presenten síntomas graves (*IPSS* > 20).

1.7.2.2.3 EFECTOS SECUNDARIOS DE LA BAT

Como en los pacientes de alto y muy alto riesgo la BAT no se emplea como tratamiento exclusivo, sino que se combina con RTE + BAC, es difícil encontrar series de paciente en las que se describan por separada la toxicidad de cada modalidad terapéutica. En general, el tratamiento de BAT es un tratamiento bien tolerado, pudiendo presentar toxicidad genitourinaria y gastrointestinal.

TOXICIDAD GENITOURINARIA

Generalmente, el patrón de toxicidad GU secundario a la BAT es agudo, aparece durante las dos semanas siguientes a la realización del procedimiento. Los síntomas son secundarios a la inflamación inducida por el propio procedimiento de BAT, y posteriormente consecuencia de la radiación. Aproximadamente, dos tercios de los pacientes presentan síntomas irritativos como son la disuria, polaquiuria y urgencia urinaria (198). Otra complicación posible es la retención aguda de orina, relacionada con la formación de coágulos a nivel vesical durante el propio procedimiento, retención urinaria que requiere la colocación de sonda vesical temporal en un 10% de los pacientes aproximadamente (182).

La intensidad de los síntomas suele ser leve-moderada, y la mayoría se resuelven de forma espontánea. En algunas ocasiones, se requiere la administración de fármacos como son los antiinflamatorios y los α-bloqueantes que mejoran la tolerancia al tratamiento (199).

La toxicidad tardía es menos frecuente que la aguda en pacientes tratados con BAT, siendo la tasa de eventos graves baja. Es frecuente que los síntomas GU agudos descritos previamente, requieran más de tres meses para revertir por lo que se constituyen también como síntomas crónicos. No obstante, la morbilidad GU tardía más común es la estenosis uretral, y suele resolver con dilataciones (183, 200, 201). Todo ello puede causar incontinencia urinaria (202, 203). Pacientes con RTU previa tienen más

predisposición a desarrollar estenosis uretral. También puede objetivarse disfunción eréctil en la tercera parte de los pacientes que reciben BAT en tratamiento combinado con RTE, si bien, puede ocurrir que el estado funcional del paciente antes de recibir cualquier tratamiento para el CP esté alterado.

Aunque no existen estudios randomizados en los que se compare la morbilidad entre BAT y BBT, hay series en las que se describe menor riesgo de presentar polaquiuria, urgencia urinaria, dolor rectal y estenosis uretral tardía con el tratamiento en monoterapia de BAT frente al de BIP (^{103}Pd) (199, 204). Adicionalmente, en otros estudios se describe menor tasa de disfunción eréctil con el tratamiento de BAT (205).

Tampoco existen estudios randomizados en los que se compare la morbilidad secundaria a RTE *vs.* RTE ± BAT.

TOXICIDAD GASTROINTESTINAL

Los eventos de toxicidad tardía GI son poco frecuentes y suelen suceder de forma más tardía que los eventos tardíos GU.

Los eventos GI tardíos de intensidad leve-moderada más habituales son la diarrea, proctitis, tenesmo y sangrado rectal (182, 206). Raramente suceden eventos severos, y suelen manifestarse en forma de rectorragia y/o úlceras rectales, siendo menos frecuentes las fístulas próstato-rectales (206, 207).

El sangrado rectal es el síntoma tardío más frecuente. En general los síntomas GI suelen ser autolimitados. Contrariamente, la tasa de incontinencia anal y la urgencia rectal se incrementa tras el primer año, y la tasa de recuperación es baja por la fibrosis que se desarrolla a nivel del esfínter anal externo, si bien suele aparecer en grado leve.

1.7.2.2.4 COMPARACIÓN DE BAT CON OTRAS TÉCNICAS DE RADIOTERAPIA

- BAT *vs*. RTE:

Como se explica en el apartado 1.8., existe de una relación dosis-respuesta (Figura 2) en el tratamiento del CP con radioterapia y por ello se entiende que, a mayor dosis, mayor es la probabilidad de control de la enfermedad. Hay estudios que comparan el tratamiento de BAT frente regímenes estándar de radioterapia externa (2-3

Gy/fracción). En ellos se pone de manifiesto que la BAT permite alcanzar dosis mayores en próstata en un rango comprendido entre el 25-50% (204).

También se conoce desde el punto de vista de la radiobiología, que para conseguir el control del CP, es beneficioso el empleo del hipofraccionamiento. Así, la BAT proporciona una ganancia terapéutica en el tratamiento de CP, ya que permite administrar un hipofraccionamiento extremo y, teniendo en cuenta el bajo valor α/β del tejido prostático, consigue una alta tasa de muerte celular, superior a la esperada con un fraccionamiento convencional, y con buena tolerancia, ya que es una técnica de muy alto gradiente de dosis.

Las técnicas sofisticadas de RTE, como la IMRT permiten administrar esquemas de tratamiento basados en la escalada de dosis en el CP. Sin embargo, el movimiento de los órganos inter e intrafracción implican variaciones en la con figuración diaria del tratamiento, lo cual constituye un desafío para la radioterapia externa, incluso cuando se emplea la tecnología de imagen guiada (208). El tratamiento con BAT es una técnica que no está limitada por las incertidumbres del posicionamiento, ya que la próstata queda inmovilizada por las agujas implantadas, y los tiempos de tratamiento son muy cortos. Asimismo, en el tratamiento de BAT no es necesario crear un PTV mediante la expansión del margen del CTV, con lo cual se economiza en volumen de tratamiento y con ello disminuye la tasa de complicaciones esperables.

También hay estudios que comparan diferentes técnicas de radioterapia (BAT, IMRT, Tomoterapia y *Cyberknife*) en términos de la capacidad de cada una de ellas para obtener la mejor distribución de la dosis, tanto en lo referente a la cobertura para el órgano diana, como para la preservación de los OAR (209, 210). Invariablemente, el tratamiento con BAT, ha sido asociado con una mayor capacidad de conformación.

- <u>BAT *vs.* BBT</u>:

La BAT muestra varias ventajas frente a la BBT (169, 204). El empleo de catéteres guía de carga diferida inactivos nos permite modular la posición espacial de la fuente variando su tiempo de permanencia en cada punto del catéter hasta conseguir la distribución de dosis deseada. Esto permite, por una parte, corregir imprecisiones en la colocación de las agujas o catéteres antes de administrarse el tratamiento, y por otra

parte, permite realizar una optimización de la dosimetría logrando mejorar el IC y el IH. Contrariamente, las modificaciones dosimétricas una vez realizado el implante con BBT son técnicamente más complejas. Esto conlleva un riesgo de falta de reproducibilidad del pre-plan en los casos en los que existe desviación de las agujas, movimiento de la próstata y/o migración de semillas (178).

Dado el bajo α/β del tejido prostático, la sobreimpresión prostática con BAT (^{192}I) resulta más eficaz en términos de muerte celular que el *boost* de BBT (^{125}I o ^{103}Pd), ya que el hipofraccionamiento es superior.

Los catéteres de BAT pueden ser colocados no solamente dentro de la cápsula prostática, sino también en el tejido extraprostático, o incluso en las vesículas seminales, esto hace posible tratar casos de CP más avanzados. La técnica de BBT permite únicamente el tratamiento intraprostático.

Con el tratamiento de BAT, se emplean catéteres de carga diferida por lo que no es necesaria la manipulación de fuentes radiactivas ni antes ni durante el implante, ni existe riesgo de migración de semillas radiactivas. Así se reduce al mínimo el riesgo de pérdida de la fuente, y la necesidad de procedimientos de radioprotección, tanto para los profesionales como para los acompañantes del paciente.

En términos de coste económico, el tratamiento con BAT tiene un coste más económico que la BBT, ya que habitualmente los centros en los que se emplea tratamiento con BAT están equipados con una unidad de carga diferida que se emplea también para administrar otros tratamientos de braquiterapia.

En la Tabla 9, se recogen las ventajas de la BAT frente a otras técnicas de radioterapia como son la RTE y la BBT.

Tabla 9. COMPARACIÓN DE BAT CON OTRAS TÉCNICAS DE RADIOTERAPIA

VENTAJAS DE LA BAT *vs.* BBT y RTE	
BBT	**RTE**
- Optimización de dosis de forma diferida, permite mejor IC, IH y reproducibilidad - *Boost* con BAT (^{192}Ir), más eficaz que con BIP (^{125}I o ^{103}Pd) - Inserción de catéteres intra y extraprostático para tratar CP localmente avanzado - Mayor protección radiológica - Coste económico menor	- Mayor reproducibilidad, ya que no hay incertidumbre de posicionamiento. - Ganancia terapéutica, ya que permite emplear hipofraccionamiento extremo (incremento de dosis en un 25-50%) - Mayor selectividad dosimétrica con mejor IC.

BAT: Braquiterapia de alta tasa de dosis; BBT: Braquiterapia de baja tasa de dosis; RTE: Radioterapia externa; IC: Índice de Conformación; IH: Índice de Homogeneidad.

1.7.3 FACTORES PREDICTIVOS DE RECAÍDA BIOQUÍMICA Y DE TOXICIDAD

1.7.3.1 FACTORES PREDICTIVOS DE RECAÍDA BIOQUÍMICA

En la literatura existen diversos estudios, en ocasiones controvertidos, en los que se estudian los posibles factores predictivos de control bioquímico (SLRB) y/o supervivencia causa-específica (SCE) en pacientes con CP de alto y muy alto riesgo tratados con BAT combinada con RTE, con o sin BAC.

Entre los factores predictivos con valor estadísticamente significativo, se incluyen el GS, el PSA pre-tratamiento, el estadio clínico, el grupo de riesgo al que pertenecen, el número predominante de cilindros de biopsia con CP de alto grado, la afectación mayor al 50% del cilindro de la biopsia, y la dosis de irradiación (206, 207, 211).

Diversos estudios, tanto randomizados como no randomizados, han demostrado que con el empleo de dosis altas de radioterapia en el tratamiento del CP consiguen una mejoría entre el 15% y el 20% en el control bioquímico de la enfermedad, siendo este beneficio más patente en los pacientes con CP de peor pronóstico, como se ha citado en apartados previos. El incremento de la dosis de RTE por encima de 74 Gy logra resultados clínicamente superiores a la dosis convencional es de 70 Gy. La posibilidad de emplear

técnicas cada vez más sofisticadas de RTE, como puede ser la IMRT, permite alcanzar dosis superiores a 80 Gy, con las que en pacientes con CP de alto riesgo se logran tasas de control bioquímico de la enfermedad a 5 años en torno al 70-75%, con tasas de toxicidad genitourinaria y gastrointestinal muy favorables (110, 212, 213). El empleo de braquiterapia como técnica para incrementar la dosis de irradiación, y alcanzar cifras en torno a los 270 Gy para incrementar de forma significativa la SLRB (214), también ha sido desarrollado en apartados previos.

La edad como factor predictivo de recaída bioquímica, es controvertida. Diversos autores han estudiado el efecto de este factor sobre el control bioquímico de la enfermedad, agrupando a los pacientes en rangos de edad muy diversos (por ejemplo, < 65 años, > 70-75 años, 65-75 años). En este sentido, hay autores que defienden un claro efecto negativo de la edad sobre la SLRB, mientras que otros no han encontrado dicha asociación (207, 211, 214).

1.7.3.2 FACTORES PREDICTIVOS DE TOXICIDAD

1.7.3.2.1 TOXICIDAD TARDÍA GENITOURINARIA

- <u>RESECCIÓN TRANSURETRAL (RTU)</u>

En la literatura está bien establecida la asociación entre RTU previa y toxicidad GU tardía (202, 215). El empleo de RTU conlleva un aumento del riesgo a desarrollar toxicidad tardía GU grado ≥ 2 tras el implante de braquiterapia. El riesgo a desarrollar toxicidad incrementa con el paso del tiempo (201).

Las complicaciones más comunes en pacientes con RTU previa y tratados con BAT son la estenosis de la uretra bulbo-membranosa (216), y la incontinencia urinaria (217). La mayoría de las estenosis son manejables con procedimientos mínimamente invasivos.

La RTU ocasiona alteraciones estructurales anatómicas en la uretra que influyen posteriormente en el desarrollo de los eventos GU tardíos, por lo que se considera una contraindicación relativa para la BAT. El empleo de tratamiento con BAT en pacientes con antecedente de RTU antes de los 6 primeros meses está contraindicado (217), y es controvertido en pacientes transcurrido un mayor período de tiempo, a pesar de que el periodo de cicatrización haya sido mayor (200, 216).

El hecho de presentar múltiples RTU incrementa el riesgo de morbilidad después del tratamiento, aunque el hecho más relevante es el daño causado por la primera RTU sobre la uretra y el cuello de la vejiga (218).

El desarrollo de complicaciones GU en pacientes con historia previa de RTU guarda relación con la magnitud del defecto central glandular originado, factores clínicos y dosimétricos (216). Por ello, en estos pacientes se intenta disminuir la dosis en uretra, sin comprometer la cobertura periférica de la próstata.

- <u>EDAD</u>

En la literatura está recogida la correlación entre la edad avanzada y el incremento de la toxicidad tardía GU, tanto en series donde se emplea una combinación de BAT con RTE (219), como en las que se emplea el tratamiento con RTE a dosis estándar (220) o altas dosis de irradiación con IMRT (212). Probablemente, este hecho refleja el efecto de las radiaciones ionizantes en acelerar el proceso evolutivo propio del envejecimiento del aparato urinario. Aunque los puntos de corte varían entre las series publicadas, éstos oscilan generalmente en el rango de 65 a 70 años (219, 221). No obstante, hay estudios que generan controversia, ya que en sus resultados la edad no constituye un factor predictivo de toxicidad GU (222).

- <u>OTROS FACTORES CLÍNICOS</u>

La hipertensión arterial constituye un factor predictivo para el desarrollo de estenosis uretral tardía severa, motivado por el deterioro que origina este trastorno en la microvasculatura de dicha estructura uretra. El efecto nocivo de la hipertensión sobre la uretra empeora al combinarse con diabetes mellitus (223). Así, es importante realizar una buena anamnesis de los pacientes candidatos a tratamiento con BAT, y ser precavidos al valorar las comorbilidades previas que padecen (216). El tratamiento farmacológico anticoagulante, podría incrementar el riesgo de hematuria en estos pacientes.

- FACTORES DOSIMÉTRICOS

A medida que van mejorando los sistemas de planificación de la RTE, somos capaces de extraer cada vez más información útil sobre las dosis que reciben los OAR. La información procedente del histograma dosis volumen (HDV), forma parte de la rutina actual para planificación de la RTE, y, la obtención del plan óptimo de irradiación. A pesar de todo, la cuestión dosis-respuesta para la toxicidad tardía GU en el tratamiento del CP no está aún resulta.

Desde el año 2003 en el que se publicaron los resultados del estudio RTOG 94-06, se tiene conocimiento de que elevar la dosis que recibe la vejiga urinaria por encima de los 60-65 Gy, incrementa la tasa de complicaciones (224). No ha sido tarea fácil establecer una relación predictiva de toxicidad basada en los parámetros dosis-volumen. Esto puede ser debido a la naturaleza multifactorial de los trastornos urinarios y a la heterogeneidad, tanto de los tratamientos de radioterapia empleados, como en la interpretación de la morbilidad asociada. Es difícil a la hora de delimitar los volúmenes de los OAR diferenciar bien lo que es cuello vesical y uretra prostática, por ejemplo.

En la literatura se han descrito factores dosis-volumen predictivos de toxicidad GU vesical en pacientes con CP tratados con RTE exclusiva. El estudio publicado por Beckendorf y cols. en el que pacientes con CP fueron aleatorizados a recibir tratamiento de RTE con dosis de 70 Gy *vs.* 80 Gy, muestra que la toxicidad vesical fue más prevalente en el grupo de tratamiento con 80 Gy, y se encontró una correlación estadísticamente significativa entre toxicidad GU ≥ 2 y parámetros dosimétricos vesicales como son la $D_{máxima}$, D_{50} y D_{25} vesical (225). Contrariamente, en otro estudio aleatorizado, dirigido por Pollack y cols. (104) se comparan dos esquemas de RTE con dosis de 70 Gy *vs.* 78 Gy, y no se observan diferencias estadísticamente significativas en la tasa de complicaciones vesicales grado ≥ 2, y, sin embargo, existe más toxicidad rectal grado ≥ 2 en el grupo de > 70 Gy, recomendándose limitar el volumen de irradiación rectal a V_{70} < 25.

Por tanto, de forma general, se puede afirmar que la tasa de complicaciones GU incrementa proporcionalmente con el aumento de volumen vesical irradiado a altas dosis de RTE (224). Sin embargo, no se ha establecido el punto de corte por encima del cual se esperaría encontrar dichas complicaciones.

En relación con los pacientes con CP tratados con braquiterapia, se describen otros factores dosimétricos predictivos de toxicidad GU. Algunos de ellos son el volumen de uretra que recibe ≤ 9 Gy, ≤ 13 Gy y/o 12 Gy, el V120 uretral, CTV ≥ 35 cm^3, CTV_{100}, CTV_{200}, D_{70}, D_{80} (222). En la misma línea, en otro estudio el V_{120} aparece también como factor predictivo, y se asocia con toxicidad GU tardía grado ≥ 2 (226).

La dosis por fracción prescrita al volumen blanco constituye un factor predictivo de estenosis uretral (216). También se ha descrito que la dosis máxima en uretra recibida con una única fracción mayor a 15 Gy con BAT es un factor de riesgo significativo para el desarrollo de toxicidad GU tras 1.5-3 años del tratamiento (227).

En otro estudio en el que se evaluaron pacientes tratados con BAT y RTE, tanto los parámetros D70 y D80 uretral, como el V_{12} y V_{13} resultaron predictores de toxicidad GU grado 3 (222). Asimismo, y según un estudio australiano, el V_{200} prostático se correlaciona significativamente con la toxicidad tardía GU (228).

1.7.3.2.2 TOXICIDAD TARDÍA GASTROINTESTINAL

- <u>FACTORES CLÍNICOS</u>

Al igual que ocurre con la toxicidad tardía genitourinaria, existen una serie de factores clínicos descritos en la literatura científica que pueden tener una influencia negativa sobre el desarrollo de efectos secundarios gastrointestinales tardíos en pacientes tratados con RT con o sin BAT, y con o sin BAT, y que se pueden emplear para predecir dicha toxicidad.

Entre ellos se encuentra la edad avanzada (229), la diabetes mellitus -relacionada con un incremento en las deposiciones diarreicas (230), el diagnóstico previo de hemorroides -relacionado con una mayor incidencia de tenesmo y sangrado rectal- (231), las intervenciones quirúrgicas previas abdominales (232), la enfermedad inflamatoria intestinal (233), el bloqueo androgénico (234), y la propia toxicidad aguda durante el tratamiento de irradiación: está descrito que la rectitis aguda es un factor predictor independiente de toxicidad tardía (232, 235).

También se han descrito factores predictivos “protectores del daño ocasionado por la radiación”, relacionados con una menor tasa de toxicidad GI tardía, como son los fármacos antihipertensivos -protegen de la aparición de la diarrea-, fármacos

anticoagulantes/antiagregantes -protegen por el papel que tienen en la permeabilidad vascular-, y el empleo de bloqueo androgénico -disminuye la frecuencia de deposiciones y el tenesmo- (230).

- FACTORES DOSIMÉTRICOS

De los datos dosimétricos obtenidos de los histogramas dosis volumen (HDVs), correspondientes a los tratamientos con RTE, se han extraído algunos parámetros predictivos de toxicidad GI tardía, entre los que se encuentra el volumen del recto incluido en el campo de tratamiento (236), el V_{70} rectal > 25% (104, 113), la $D_{máxima}$ rectal, $D_{máxima}$ administrada a 10 cm^3 del recto, así como el V_{60}, V_{70}, $V_{75.6}$ y V_{78} del recto (231).

Por otra parte, en estudios de pacientes tratados con braquiterapia se han descrito algunos factores predictivos de toxicidad tardía GI, como lo son la D_1 rectal > 6 Gy por fracción que se relaciona con sangrado rectal (227). La longitud de la próstata, y la dosis máxima de mucosa rectal también se correlacionan de forma significativa con la toxicidad (227, 237). Algunos autores han encontrado relación entre la toxicidad tardía rectal grado ≥ 2 y algunos parámetros dosimétricos entre los que se encuentran: V_{70} < 15%, 25%-40%, y > 40% de la pared rectal, a los que se asocia un riesgo de desarrollar dicha toxicidad de 9%, 18%, y 25%, respectivamente. Otro factor predictor de toxicidad rectal tardía es el volumen de recto o pared rectal que recibe dosis ≥ 50 Gy (238).

Así, es muy recomendable que estos parámetros sean tenidos en cuenta a la hora de realizar la dosimetría de la BAT.

1.8 ESCALADA DE DOSIS DE RADIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DEL CP DE ALTO Y MUY ALTO RIESGO

1.8.1 FUNDAMENTOS DE LA ESCALADA DE DOSIS EN CÁNCER DE PRÓSTATA

El beneficio de un determinado esquema de tratamiento debe considerar la respuesta tumoral y el daño al tejido sano, ya que al incrementar la dosis de radiación se incrementa el efecto sobre el tumor y sobre el tejido sano. Si se mide la respuesta tumoral como la proporción de tumores controlados para una determinada dosis, se encuentra una relación sigmoidal con la dosis total administrada (Figura 2).

En el tratamiento con radioterapia del cáncer de próstata existe un efecto dosis-respuesta lineal dentro de un intervalo de dosis determinado. La tolerancia se define como la máxima dosis que puede ser aceptada por un tejido. Asimismo, por encima de un punto máximo de dosis se produce el efecto saturación y, en el caso de la próstata, no se obtendrá un efecto biológico significativo que se traduzca en mejoría de la SLRB.

La Figura 2 representa la magnitud o probabilidad de respuesta del tejido, en un tiempo fijo, en función de la dosis administrada para un esquema terapéutico determinado. Las curvas de supervivencia celular son un ejemplo típico de estas relaciones radiobiológicas. La posición de la curva sobre la escala de isodosis indica la sensibilidad del tejido a la radiación, mientras que la pendiente indica el cambio de respuesta que supone una variación de la dosis. La ventana terapéutica es el espacio entre la curva correspondiente al tejido tumoral y al tejido sano. El índice terapéutico se define como la respuesta tumoral para un determinado nivel de daño al tejido sano.

Figura 2. CURVA DOSIS-RESPUESTA

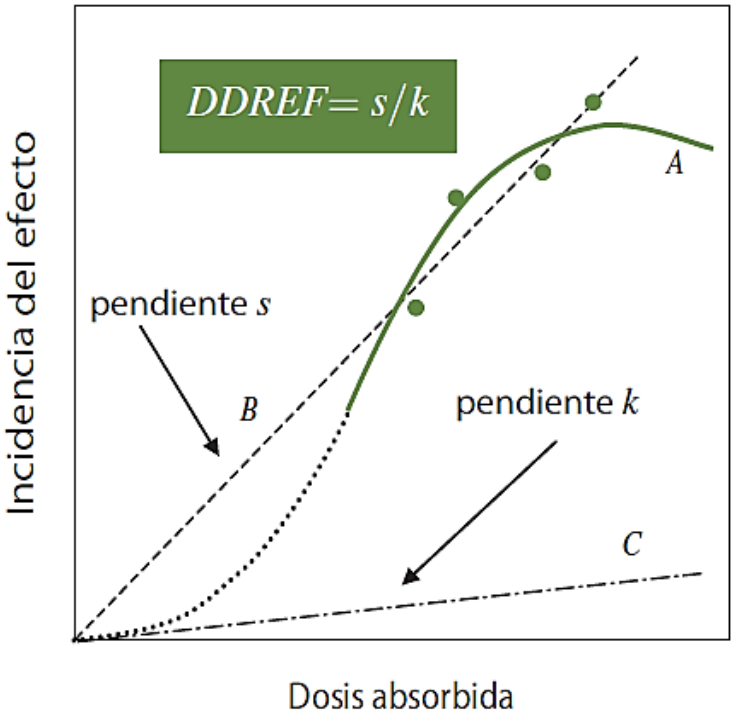


Figura tomada del libro titulado *Fundamentos de Física Médica*. Volumen 8: *Radiobiología y principios de Oncología*. Editor de la colección: Antonio Brosed Serreta. Editor del volumen: Damián Guirado Llorente. (239)

El incremento de las dosis de irradiación sobre la próstata ha demostrado una clara mejoría de la SLRB en el CP de alto y muy alto riesgo, pero dicha escalada de dosis se encuentra muy limitada por la tolerancia de los tejidos sanos circundantes a la irradiación, siendo deseable conseguir un alto gradiente de dosis.

El estudio de Viani y cols. (240) constituye el primer meta-análisis que analiza la relación entre dosis total y control bioquímico en pacientes con CP localizado, empleando la curva dosis-respuesta. El objetivo de este estudio se basa en determinar si los resultados en pacientes con CP localizado tratados con altas dosis de radioterapia son mejores que en aquellos pacientes tratados con dosis convencionales, cuantificando el efecto de la dosis total de radioterapia mediante control bioquímico.

Tanto el análisis global de pacientes con CP (Figura 3) como el análisis por subgrupos [CP de bajo, intermedio (Figura 4) y alto riesgo (Figura 5)], demostraron una reducción estadísticamente significativa de la incidencia del fallo bioquímico en los pacientes tratados con altas dosis de radiación. Asimismo, también se detectó una correlación lineal entre la dosis total de radioterapia y el fallo bioquímico. No se observaron diferencias significativas en la tasa de mortalidad global ni en la tasa de mortalidad cáncer específica entre los grupos de pacientes que recibieron altas dosis o dosis convencionales de radiación a causa de la excelente tasa de rescate mediante tratamiento de deprivación androgénica.

Con todo ello, se demuestra que la radioterapia con dosis altas disminuye la tasa de fallo bioquímico en comparación a la radioterapia con dosis convencional en pacientes con CP de bajo, intermedio y alto riesgo.

Figura 3. CONTROL BIOQUÍMICO DE TODOS LOS SUBGRUPOS DEL CP

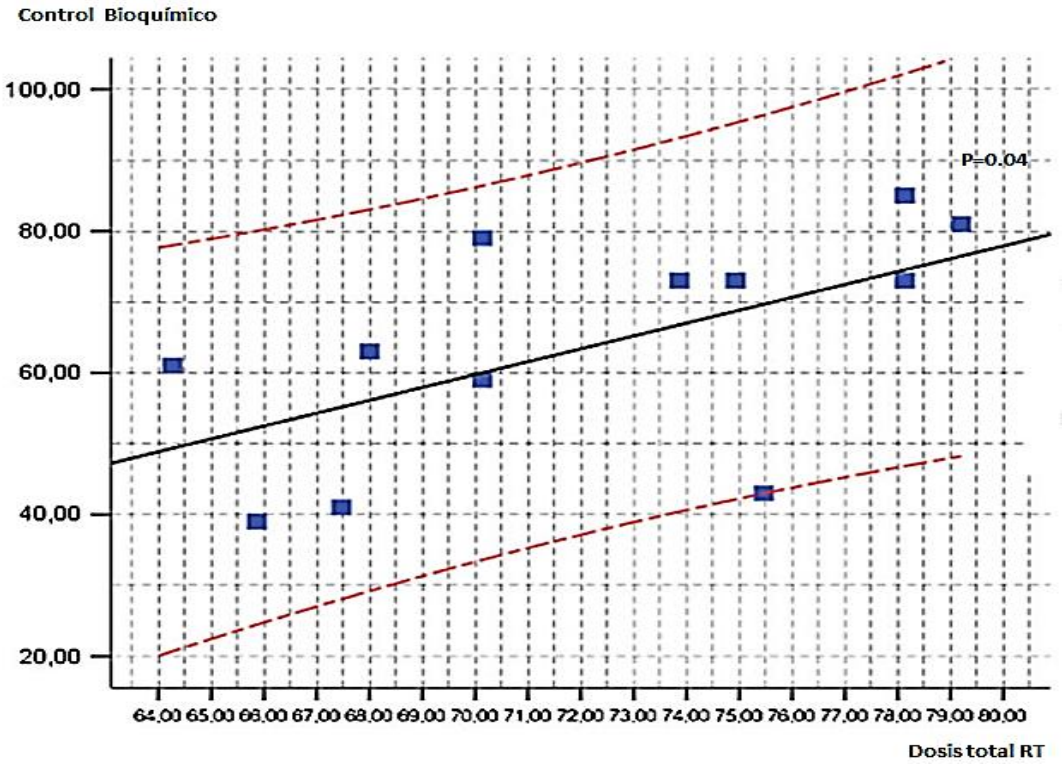


Imagen tomada y modificada de la referencia bibliográfica (240).

Figura 4. CONTROL BIOQUÍMICO DE PACIENTES CON CP RIESGO INTERMEDIO

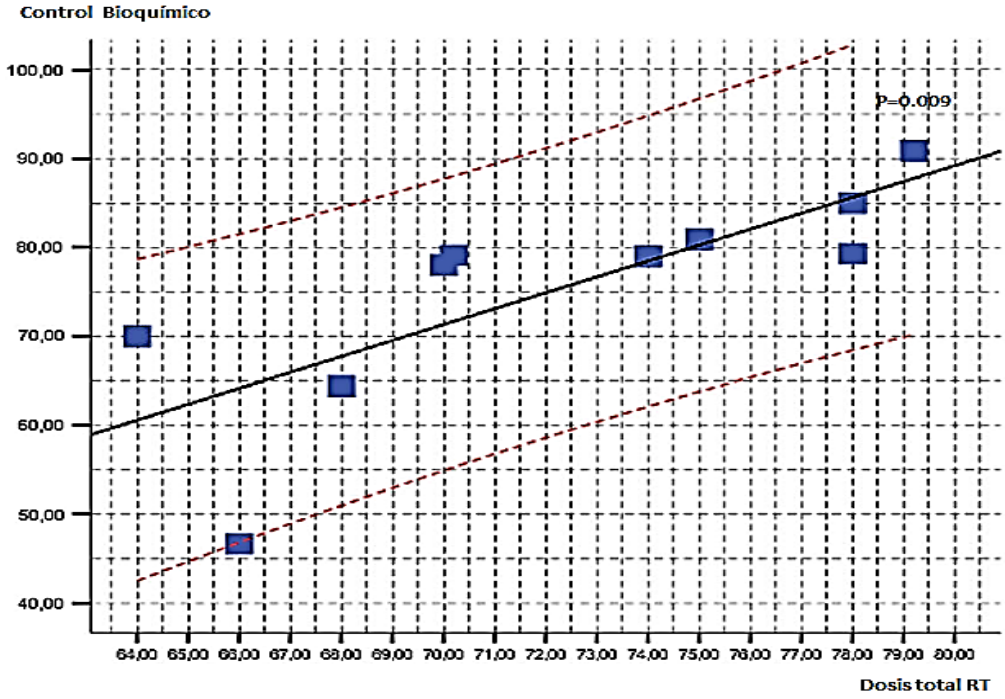


Imagen tomada y modificada de la referencia bibliográfica (240).

Figura 5. CONTROL BIOQUÍMICO DE PACIENTES CON CP RIESGO ALTO

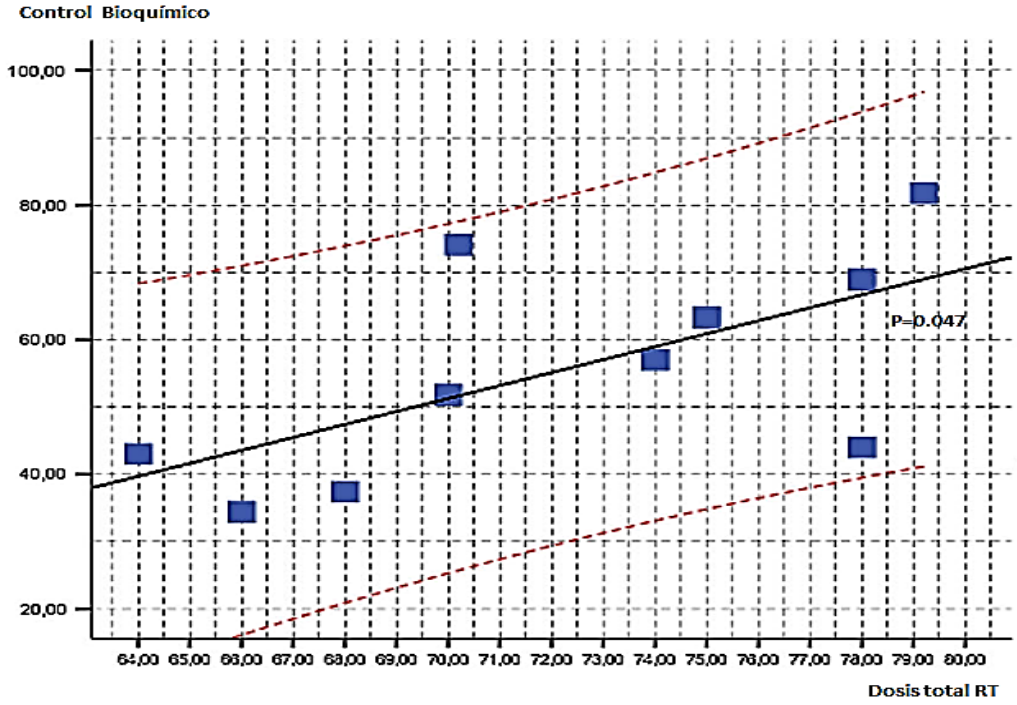


Imagen tomada y modificada de la referencia bibliográfica (240).

1.8.2 BASES TECNOLÓGICAS DE LA ESCALADA DE DOSIS

A lo largo de este trabajo queda bien establecida la existencia de una relación dosis-respuesta en el tratamiento del CP con radioterapia. Es esperable que, a mayor dosis, mayor sea la probabilidad de control de la enfermedad, siempre que se empleen las dosis adecuadas. No obstante, la escalada de dosis viene determinada por la tolerancia de los OAR, siendo deseables tratamientos con un alto gradiente de dosis, elevado índice de conformación y alta precisión.

Existen diferentes maniobras terapéuticas para llevar a cabo la escalada de dosis en el tratamiento del CP de alto y muy alto riesgo. Entre ellas se encuentran las técnicas sofisticadas de RTE, la braquiterapia (BAT/BBT) y la combinación de ambas.

A continuación, se explica de forma detallada la evolución tecnológica que ha posibilitado ensanchar la ventana terapéutica en el CP y, por lo tanto, proceder a la escalada de dosis sin incrementar la toxicidad en OAR.

El empleo de la radioterapia externa convencional o RT-2D (71, 72) se remonta a la década de los años cincuenta. La determinación de los campos de tratamiento se realizaba en base a los límites anatómicos de la próstata, a partir del tacto rectal, y radiografías simples con contraste que permitían la visualización del hueso, vejiga y recto. En general, se empleaba la técnica de tratamiento de cuatro campos "en caja o *box*" (antero-posterior, póstero-anterior y 2 laterales), cuyas dimensiones variaban entre 6 x 6 cm para tratar próstata, 8 x 8 cm para próstata y vesículas seminales y 15 x 15 cm para los ganglios linfáticos de la pelvis (241, 242). En la primera fase del tratamiento se administraban 45 Gy a los ganglios pélvicos y la próstata, y en una segunda fase se realizaba una reducción del campo para sobreimpresionar la próstata hasta alcanzar 65 o 70 Gy. La limitación principal de la RT-2D incluye la falta de precisión, lo cual genera una gran incertidumbre sobre si el volumen prostático quedaba incluido dentro de la dosis de prescripción, y los OAR excluidos de esta misma. El riesgo que esto conlleva es la infradosificación del volumen blanco, y la sobredosificación de los OAR, y con ello un incremento en la toxicidad. Por dicho motivo, no se recomendaban dosis superiores a 70 Gy.

Con los avances tecnológicos, se introducen mejoras muy importantes en el mundo de la RTE, como son el desarrollo de los sistemas de planificación guiados por ordenador en la década de los 80, así como la disponibilidad de aceleradores lineales, hechos que permiten la administración de la RTE de forma más sofisticada, y con ello surge la radioterapia conformada tridimensionalmente (RT-3D).

La RT-3D constituye una técnica superior a la radioterapia convencional, ya que en la planificación del tratamiento se emplean programas informáticos que integran las imágenes anatómicas tridimensionales del paciente, obtenidas mediante TAC de planificación, en la posición de tratamiento. Todo esto aporta mayor precisión y menor incertidumbre en los tratamientos, permitiendo así administrar dosis totales de radiación más altas en la próstata, minimizando la dosis a tejido sano, y con ello la morbilidad (73-76). También aporta mayor reproducibilidad y control de la posición del paciente con mínimos desplazamiento.

La limitación que nos encontramos con esta técnica es la conformación dosimétrica, a pesar de haberse mejorado con respecto a la RT-2D. El control del CP

requiere de la administración de dosis tumoricidas de irradiación elevadas, que, sin una conformación adecuada, pueden conllevar efectos adversos, agudos y tardíos, no admisibles. En este sentido, y fruto de nuevo del desarrollo tecnológico, surge la radioterapia con modulación del haz de fotones, IMRT. Mientras que la distribución de dosis con RT-3D se consigue mediante campos conformados de intensidad uniforme, la IMRT logra distribuciones de dosis físicamente superiores (altamente conformadas y precisas) mediante la modulación de la intensidad del haz de radiación dentro de cada campo, empleando un sistema computarizado de optimización (78). Sus ventajas dosimétricas permiten generar un alto gradiente de dosis entre el volumen tumoral y los OAR, permitiendo escalar la dosis en la próstata hasta los 80 Gy, minimizando al máximo posible la irradiación de los OAR (79).

Reddy y cols. (243) demostraron que dosimétricamente, los planes de tratamiento con RT-3D e IMRT son comparables para pacientes con volúmenes pequeños o medios de próstata (< 65 cm^3) y próstata + vesículas (< 85 cm^3), respectivamente. Sin embargo, pacientes con volúmenes mayores de próstata (> 65 cm^3) y próstata + vesículas (> 85 cm^3), se beneficiarían más de un tratamiento con IMRT.

La arcoterapia volumétrica, VMAT es una modalidad de tratamiento avanzada de la IMRT. Con esta técnica se garantiza precisión en la distribución dosimétrica, proporcionando dosis a todo el volumen tumoral y rapidez en la administración del tratamiento. A diferencia de los tratamientos con IMRT convencionales, en los que para conseguir la distribución dosimétrica deseada, el *gantry* debe girar varias veces alrededor del paciente o realizar varias paradas en diferentes ángulos (técnica de *step-and-shoot*), VMAT puede administrar la dosis a todo el tumor con uno o varios arcos de hasta 360 grados y a mayor velocidad, pudiendo administrar tratamientos en menos de dos minutos.

Por otro lado, la RTE con protones es una potencial alternativa a la RTE con fotones, ya que permite depositar la mayor parte de la irradiación en el tejido tumoral al final del recorrido de la partícula, a diferencia de los fotones que van depositando su energía a lo largo de toda su trayectoria. Sin embargo, a pesar de que la terapia con protones constituye una técnica muy ventajosa con respecto al índice de conformación

por el marcado gradiente que los haces presentan, la experiencia con ella en el CP está limitada por el elevado coste económico que implica.

Con el avance tecnológico y la introducción de técnicas de radioterapia de alta precisión, se ha constatado el movimiento y deformación de la próstata y de los OAR entre las diferentes fracciones de irradiación, e incluso durante cada fracción de tratamiento (244)**,** pudiendo generarse así errores inter e intrafracción, errores que pueden ser predecibles (sistemáticos) o impredecibles (de naturaleza aleatoria). Un ejemplo de ello, es el estudio llevado a cabo por Nichol y cols. (245) en el que, en base a resonancias magnéticas adquiridas durante el curso de la RTE de la próstata, se objetivó que el volumen de la próstata puede disminuir en un 20% y su forma podría deformarse hasta 13 mm. Los pacientes con antecedente de resección transuretral de la próstata eran más propensos a experimentar deformación de la próstata.

A continuación, se describen herramientas que contribuyen a minimizar tanto los errores de posicionamiento, como los movimientos internos de los órganos:

- Los sistemas de inmovilización, algunos de los más empleados son los colchones (de vacío o de resinas), otros menos frecuentes son los inmovilizadores pélvicos de material termoplástico.
- La radioterapia guiada por imagen (IGRT) permite localizar mediante imagen la posición de la próstata diariamente, y corregir los errores de posicionamiento del campo antes de cada sesión de tratamiento. Actualmente, es la práctica habitual utilizada para corregir cambios de traslación y errores de rotación, si la máquina está debidamente equipada, pero no corrige las deformaciones anatómicas y los movimientos internos de los órganos. Las técnicas de IGRT más comunes en la práctica clínica, para el tratamiento de pacientes con CP, son los sistemas tomográficos integrados en las unidades de tratamiento como es el *conebeam*, las radiografías y los ultrasonidos**.** Menos común es el Tracking (CyberKnife™, Calypso™). Los elementos técnicos empleados para alcanzar mayor precisión, entre otros, son los fiduciales intraprostáticos y espaciadores próstato-rectales como es el balón endorectal. La elección de técnica y frecuencia de esta misma debe ser individualizada, en base a logística de pacientes de cada centro, medios económicos, características del paciente y la presencia o no de fiduciales.

- La radioterapia adaptativa (RTA) se ha introducido para corregir las limitaciones de la IGRT, permitiendo así la corrección de las deformaciones anatómicas y los movimientos internos de los órganos, además de los errores de posicionamiento. Dichas correcciones puede realizarse en el mismo día del tratamiento, antes de la sesión (*online*) o en diferido (*offline*) (246). Mientras que la RTA *offline* permite tener en cuenta las variaciones sistemáticas (247), la RTA *online* que permite generar un nuevo plan dosimétrico optimizado basado en la anatomía justo antes de la sesión de RTE, puede tener en cuenta las variaciones inter-fracción, incluyendo las deformaciones (sistemáticas y aleatorias) y los movimientos de órganos independientes (248, 249).
- Márgenes de seguridad como es el PTV. Dichos márgenes son dependientes, entre otros factores, de la calibración de la máquina empleada y, de la técnica y frecuencia de la IGRT o RTA. Marcel Van Herk y cols. (250) analizan los efectos de las desviaciones geométricas, aleatorias y sistemáticas, en la dosis del volumen diana a tratar con radiación. En base a ello, establecieron algoritmos simples para calcular los márgenes adecuados.

Como se ha mencionado en apartados previos, técnicas sofisticadas de RTE, como son la IMRT y la VMAT, permiten administrar tratamiento basados en la escalada de dosis en el CP. Sin embargo, el movimiento de los órganos inter e intrafracción implican variaciones en la configuración diaria del tratamiento, incluso cuando se emplea IGRT (208). Este hecho obliga a tener especial cuidado con técnicas de escalada de dosis mediante RTE (SBRT o radiocirugía). Sin embargo, la braquiterapia es una técnica de tratamiento que no está limitada por las incertidumbres del posicionamiento, no es necesario crear un PTV mediante la expansión del margen del CTV, lo que implica mayor reproducibilidad del tratamiento y un ahorro de los OAR, esto a su vez puede traducirse en una disminución de la tasa de complicaciones esperables.

De alguna manera, la braquiterapia solventa la mayoría de las incertidumbres de la RTE. La ventaja principal de esta modalidad de tratamiento es que permite administrar una dosis de irradiación muy elevada y concentrada de forma muy selectiva en el órgano diana, evitando afectar los órganos sanos adyacentes, y permitiendo dosificar de forma

diferencial las áreas con tumor, todo ello debido a que la dosis decrece proporcionalmente con el cuadrado de la distancia desde la fuente.

Hacer mención especial a la BAT que constituye un tratamiento ventajoso frente a otras modalidades terapéuticas en el CP de alto y muy alto riesgo. En comparación con la RTE destacar la ganancia terapéutica que se obtiene con BAT en el CP ya que permite administrar un hipofraccionamiento extremo, a expensas de una buena tolerancia. Esto es posible porque constituye una técnica terapéutica que proporciona un gradiente de dosis muy alto (204) y permite generar tratamientos de elevada conformación dosimétrica y precisión (209, 210). Todo ello se traduce en una tasa de muerte celular superior a la esperada con un fraccionamiento convencional. Ventajas adicionales del tratamiento con BAT frente a la RTE son de carácter logístico y financieras, ya que se emplea menor número de sesiones. Las ventajas de la BAT frente a tratamientos de RTE y BBT se explican con detalle en el apartado 1.7.2.2.4. (Tabla 9).

De forma global, el tratamiento con BAT se asocia con una mayor capacidad de conformación dosimétrica, tanto en lo referente a la cobertura para el órgano diana, como para la preservación de los OAR (209, 210, 251). Dietmar Georg y cols. (251) realizaron un estudio en el que compararon dosimétricamente cinco técnicas de tratamiento rivales para el CP de próstata localizado, como son la VMAT, la terapia con protones de intensidad modulada (IMPT *intensity-Modulated Proton Therapy*), la terapia con iones de carbono de intensidad modulada (IMIT I*ntensity-Modulated Carbon Ion Therapy*), la BBT y la BAT. A pesar de los diferentes esquemas de prescripción y fraccionamiento de RTE, las regiones de dosis altas en la vejiga y la pared rectal se encontraban en el mismo orden de magnitud. Las técnicas de braquiterapia fueron superiores en términos de ahorro tisular de los OAR (vejiga, recto y tejido sano), con valores más bajos para la BAT.

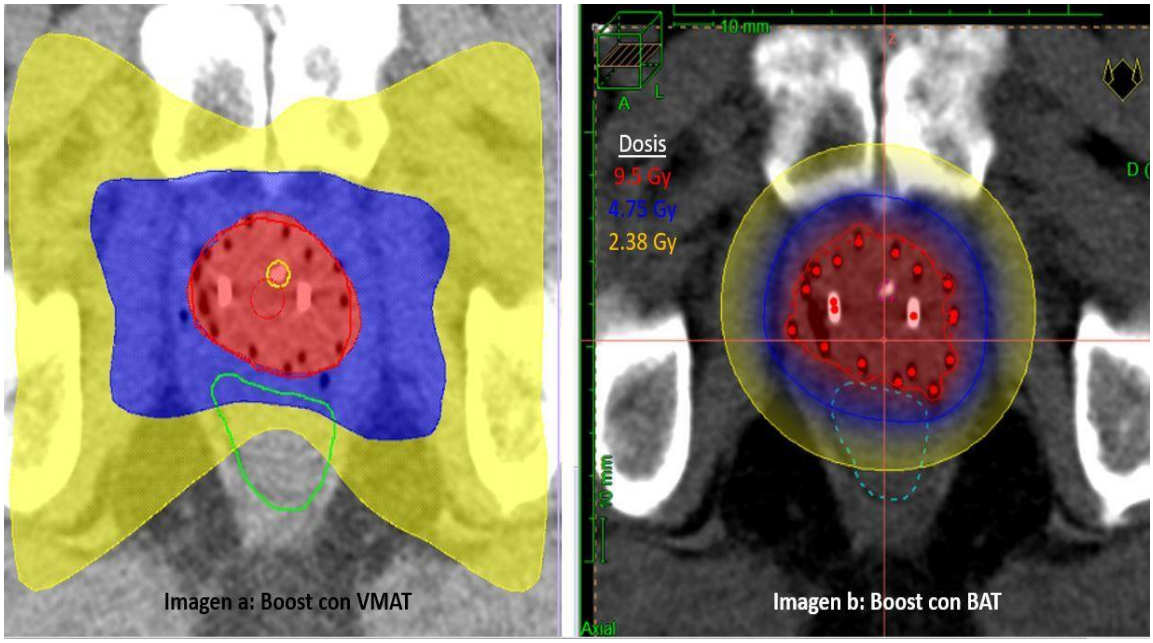
En un estudio dirigido por Hsu y cols. (252) se comparó la dosis y el volumen de vejiga y recto incluidos en el *boost* prostático mediante BAT *vs.* RT-3D. Se observó que el volumen de vejiga y recto que recibió altas dosis de radiación fue significativamente menor (95%) mediante *boost* con BAT. Concluyendo así, que la BAT tiene mayor potencial para realizar escalada de dosis que la radioterapia externa.

En base a esto, a continuación se compara la dosimetría obtenida del *boost* sobre la próstata con BAT y con VMAT, en un mismo paciente (Figura 6) (Tabla 10).

Tabla 10. DATOS DOSIMÉTRICOS BOOST PRÓSTATA VMAT VS. BAT

	VMAT	**BAT**	**DEFINICIÓN**
Body 2.375 Gy (cm^3)	702.83	299.31	Volumen de tejido englobado por la isodosis de 2.375Gy (25% de la dosis de prescripción)
Body 4.75 Gy (cm^3)	154	121.45	Volumen de tejido englobado por la isodosis de 4.75Gy (50% de la dosis de prescripción)
Body 7.125 Gy (cm^3)	70.57	71.37	Volumen de tejido englobado por la isodosis de 7.125Gy (75% de la dosis de prescripción)
Body 9.5 Gy (cm^3)	37.94	48.67	Volumen de tejido englobado por la isodosis de 9.5Gy (100% de la dosis de prescripción)
Body 14.25 Gy (cm^3)	0	12.01	Volumen de tejido englobado por la isodosis de 14.25Gy (150% de la dosis de prescripción)
CTV 90 (cm^3)	99.6%	97.22%	Porcentaje del CTV cubierto por la isodosis de 8.55Gy (90% de la dosis de prescripción)
CTV 100 (cm^3)	95.2%	90.10%	Porcentaje del CTV cubierto por la isodosis de 9.5Gy (100% de la dosis de prescripción)
CTV 150 (cm^3)	0	20.62%	Porcentaje del CTV cubierto por la isodosis de 14.25Gy (150% de la dosis de prescripción)
Recto 1 cm^3 (%)	60%	73.56%	Mínima dosis recibida por 1 cm^3 de recto (expresado en % de la isodosis de prescripción)
Recto 2 cm^3 (%)	52.6%	65.68%	Mínima dosis recibida por 2 cm^3 de recto (expresado en % de la isodosis de prescripción)
Recto 5 cm^3 (%)	40.0%	50.71%	Mínima dosis recibida por 5 cm^3 de recto (expresado en % de la isodosis de prescripción)
Vejiga 1 cm^3 (%)	66.3%	70.26%	Mínima dosis recibida por 1 cm^3 de vejiga (expresado en % de la isodosis de prescripción)
Vejiga 2 cm^3 (%)	55.6%	62.64%	Mínima dosis recibida por 2 cm^3 de vejiga (expresado en % de la isodosis de prescripción)
Vejiga 5 cm^3 (%)	35.3%	47.25%	Mínima dosis recibida por 5 cm^3 de vejiga (expresado en % de la isodosis de prescripción)
Uretra 0.5 cm^3 (%)	111.1%	102.59%	Mínima dosis recibida por 0.5 cm^3 de uretra (expresado en % de la isodosis de prescripción)
Uretra 0.1 cm^3 (%)	114.2%	121.85%	Mínima dosis recibida por 0.1 cm^3 de uretra (expresado en % de la isodosis de prescripción)

Figura 6. GRÁFICO COMPARTIVO, EN DOS CORTES DE TAC, DEL BOOST PROSTÁTICO CON VMAT (imagen a) VS. BAT (imagen b).



Las isodosis son las mismas en ambas simulaciones y corresponden al 100% de la dosis (9.5 Gy) color rojo; al 50% de la dosis (4.75 Gy) color azul; al 25% de la dosis (2.38 Gy) color amarillo. Imagen tomada del Servicio de Oncología Radioterápica de la Clínica Universidad de Navarra y generada por A. Zubiría.

No obstante, el tratamiento con braquiterapia también tiene sus limitaciones. Las modificaciones dosimétricas, una vez realizado el implante, son técnicamente más complejas con BBT que con BAT. Las semillas implantadas pueden experimentar redistribución y desplazamiento de su posición prevista, esto podría ser consecuencia de diversos factores como son la inexactitud en la colocación de semillas, el flujo sanguíneo, la tensión muscular y el edema post-implante. Esto implica un riesgo asociado de falta de reproducibilidad del pre-plan (178). En la literatura queda bien documentado el fenómeno de pérdida y desplazamiento de semillas radiactivas cuando se emplea BBT (253-256). Autores como Yinkun Wang y cols. (257) estudiaron el impacto dosimétrico, sobre el implante prostático, originado por la pérdida o el desplazamiento de las semillas. Para ello, se analizaron 217 pacientes con CP tratados con BBT, se implantaron semillas de ^{125}I sueltas en el centro y encadenadas en la periferia de la glándula**.** Los pacientes fueron monitorizados con un TAC / RMN un mes después del implante. Así, se objetivó que la pérdida y migración de semillas no tuvo un impacto significativo sobre la calidad global del implante.

Otra limitación de la BBT es que permite únicamente el tratamiento intraprostático, por ello no es óptima para el tratamiento de pacientes con CP más avanzados, con afectación de tejido extraprostático, o incluso en las vesículas seminales.

1.8.3 BASES RADIOBIOLÓGICAS DE LA ESCALADA DE DOSIS MEDIANTE HIPOFRACCIONAMIENTO: RATIO α/β

Existe una relación bien documentada entre el estado proliferativo celular y la sensibilidad a los cambios en el fraccionamiento (258-261). La evidencia reside en la diferente respuesta al fraccionamiento entre los tejidos normales de respuesta tardía y los tumores (262) ya que los tejidos normales generalmente contienen una proporción mucho menor de células en división y muestran valores α/β menores que la mayoría de los tumores.

Otra evidencia que relaciona el estado proliferativo y la sensibilidad al fraccionamiento proviene de los datos de supervivencia celular in vitro. Deschavanne y Malaise (263) analizaron datos de supervivencia celular y compararon los ratios α/β de 41 líneas celulares diferentes de origen humano, en fase de meseta (no proliferante) vs. fase crecimiento exponencial (proliferante). Así, se objetivó que la media de los ratios α/β para las células en crecimiento exponencial fue 1.7 veces mayor que para las células en se encontraban en estado no proliferante. Otros estudios a menor escala dan soporte a estos resultados, como es el llevado a cabo por Suit y cols. (264).

También existen estudios (265, 266) en los que se ha analizado la supervivencia de células, proliferantes y en reposo, de folículos capilares murinos. En ellos se objetiva una relación α/β significativamente menor para las células en fase de reposo que para las células en fase de proliferación.

En un escenario clásico para el tratamiento con radioterapia, la mayoría de los tumores presentan menor sensibilidad al hipofraccionamiento (valores típicos α/β de 10-12 Gy) que la mayoría de los tejidos normales de respuesta tardía (valores típicos α/β de 2-4 Gy) (262).

Sin embargo, el carcinoma de próstata constituye una excepción. Esto se debe a que los tumores de próstata presentan un crecimiento lento y/o bajos índices de proliferación celular. El carcinoma de próstata presenta un tiempo medio potencial de

doblaje elevado (media > 34 días) (267) y proporciones excepcionalmente bajas de células en proliferación (menores al 1%), la mayor parte de las células se encuentran en la fase G0 del ciclo celular, esperando ser reclutadas (267, 268).

Basándonos en este conjunto de evidencia, es esperable que numerosos estudios coincidan en emplear valores α/β bajos para describir la respuesta radiobiológica del tumor de próstata a la radiación. Dicho valor va ligado a una baja tasa de división o recambio celular, lo que implica alta sensibilidad a la dosis por fracción (hipofraccionamiento).

Brenner y Cols. han descrito en varios estudios las bases radiobiológicas de la escalada de dosis mediante hipofraccionamiento en el carcinoma de próstata. A continuación, se describen algunos de estos trabajos (258-261).

En 1999 David J. Brenner y Cols. (258), realizaron un estudio cuyo objetivo era analizar si el fraccionamiento y la duración de los esquemas de tratamiento con braquiterapia para el CP, vigentes en aquel momento, eran óptimos o podrían mejorarse. Para analizar la sensibilidad del CP a los cambios en el fraccionamiento, se analizaron dos conjuntos de datos maduros. En uno de ellos los pacientes recibieron tratamiento con RTE (269-272) y en el otro con BBT (implantes de semillas permanentes de I125) (273). Se analizó el control bioquímico (SLRB) como parámetro de eficacia para ambas modalidades de tratamiento y de esta forma pudieron compararse de forma directa. A partir del conjunto de datos referentes al tratamiento con BBT, se estimó el parámetro lineal α. A continuación, se empleó dicho valor para estimar el parámetro β a través del conjunto de datos referentes al tratamiento con RTE. De esta forma queda establecida la estimación de la relación α/β, siendo el valor estimado de 1.5 Gy (rango, 0.8-2.2).

No obstante, el enfoque de este estudio se considera complejo ya que las estimaciones del valor α/β para el CP se basan en la comparación de los resultados obtenidos con tratamientos muy diferentes, como son la RTE y la BBT.

Para eludir esto, en el año 2002 Brenner y Cols. (260) analizaron los datos de un estudio basado en el tratamiento con RTE y boost con BAT (274). Los pacientes fueron emparejados en función de si se trataron con 3 vs. 2 implantes de BAT, por estadio

clínico, PSA pretratamiento, GS, duración del seguimiento y edad. El valor estimado para el CP de α/β fue de 1.2 Gy. En ambos análisis los modelos estándar de curación tumoral estaban basados en la distribución de Poisson (275), junto con el formalismo lineal cuadrático (261). Además, el criterio de valoración clínico fue el control bioquímico (SLRB).

Las estimaciones del valor α/β para el tumor de próstata en los estudios de Brenner y cols. resultaron consistentes con las consideraciones previas respecto al control tumoral en la próstata (258-260, 276, 277). Estos estudios proporcionan evidencia sólida de apoyo a favor de valores α/β atípicamente bajos para el CP, siendo inferiores o similares a los valores α/β de los tejidos sanos circundantes de respuesta tardía y por ello presentan una sensibilidad similar a los cambios en el fraccionamiento. Por consiguiente, el hipofraccionamiento no incrementará ni disminuirá de forma significativa la ventaja terapéutica entre el control del tumor y las secuelas tardías. Sin embargo, los tejidos de respuesta rápida (alto α/β), que presentan alta tasa de recambio celular y son responsables de la toxicidad aguda, presentarán baja sensibilidad al aumento de la dosis por fracción. Por lo tanto, es esperable que con el hipofraccionamiento se reduzca la toxicidad aguda de forma diferencial (260).

Aunque existe controversia para definir el valor α/β exacto en el CP, existe un consenso general que estima adecuado un valor α/β alrededor de 1.2 a 3 (258, 260)

El valor estimado de α/β para el CP resulta considerablemente menor a los valores típicos para los tumores (≥ 8 Gy), y más comparable a los valores correspondientes a los tejidos normales de respuesta tardía (260, 262, 278). Por lo que el empleo de esquemas de radioterapia basados en el hipofraccionamiento en el CP, puede suponer una ganancia terapéutica sin empeorar la tasa de complicaciones (215).

Asimismo, la BAT constituye una modalidad de tratamiento que se estima muy apropiada para el cáncer de próstata, ya que permite alcanzar un hipofraccionamiento extremo. Esquemas de BAT bien diseñados, podrían hipotéticamente ser tan eficaces como los de baja tasa de dosis pudiendo reducir la toxicidad aguda, aportando ventajas logísticas, financieras y de precisión dosimétrica (258, 260).

Una vez demostrada la elevada sensibilidad que el CP presenta al fraccionamiento de la dosis de radioterapia, surge la cuestión acerca del esquema de hipofraccionamiento óptimo. En base a ello se han generado varios ensayos clínicos con distintos esquemas de fraccionamiento (Tabla 18).

Otro asunto controvertido es la diferente sensibilidad al fraccionamiento para diferentes estadios de la enfermedad. Con el fin de abordar este tema, Raymond Miralbell y cols. (279) analizaron siete bases de datos procedentes de instituciones de todo el mundo, sumando un total de 5969 pacientes con CP (23% bajo riesgo, 44% riesgo intermedio y 33% alto riesgo). Estos fueron tratados con RTE ± deprivación androgénica (DA). El 40% de los pacientes fueron tratados con un fraccionamiento convencional (1.8-2 Gy/sesión) y el resto con hipofraccionamiento (2.5-6.7 Gy/sesión). El tiempo total de tratamiento osciló entre 1 y 8 semanas. El parámetro de eficacia para el control tumoral fue la SLRB a 5 años, según el criterio Phoenix (25), con el fin de calcular dentro de la ecuación del modelo lineal-cuadrático los valores k (número inicial de células madre potenciales), α y la relación α/β que caracteriza la sensibilidad al fraccionamiento de dosis. No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas del valor α/β para los diferentes grupos de riesgo. Siendo el valor global α/β de 1.4, no influenciable por la privación androgénica. Sin embargo, la deprivación de andrógenos mejoró el índice SLRB en aproximadamente un 5% en todos los grupos de riesgo.

Posteriormente P. Pedicini y cols. (280) confirmaron los datos que Raymond Miralbell y cols. (279) habían obtenido para el cociente α/β, ya que analizaron la compatibilidad de dichos resultados con un número más realista de células clonogénicas, empleando para ello un número similares a los reportados por Wang y cols. (281).

Por lo tanto, la diferencia de sensibilidad al fraccionamiento entre el tejido del CP y el tejido sano, favorece el empleo de esquemas de radioterapia basados en el hipofraccionamiento para todos los grupos de riesgo.

1.8.4 MODELOS MATEMÁTICOS DE ESCALADA DE DOSIS

En los años 20 y 30 surge el fraccionamiento convencional, fruto de estudios realizados por los autores franceses Regaud (282, 283) y Coutard (283). Tras ensayar

diferentes pautas de fraccionamiento, concluyeron que administrar fracciones diarias de 1.8 o 2 Gy, cinco o seis veces por semana, a lo largo de seis o siete semanas, era la pauta que mayor índice de curaciones propiciaba, con efectos agudos y crónicos tolerables.

A principios de los años 40 surgen los modelos del isoefecto, con el fin de analizar la influencia de las variaciones en el fraccionamiento de la radioterapia, sobre el control tumoral y tolerancia del paciente. Estos modelos se dividen en modelos empíricos (284-288), basados únicamente en consideraciones experimentales, y modelos basados en la supervivencia celular, deducidos a partir de bases radiobiológicas.

El **modelo lineal-cuadrático** es introducido por Lea en 1946 (289) y en los años ochenta (290) sustituye a los modelos empíricos dedicados al isoefecto y, por primera vez, se basa en el concepto de curva de supervivencia radiobiológica (Figura 7). Proporciona diversas formas de calcular relaciones de isoefecto. Las dos principales son la dosis extrapolada de tolerancia (DET), introducida por Barendsen en 1982 (290), y el efecto total, introducido por Thames y Hendry en 1987 (291). Posteriormente, en 1989 Fowler (278) sugirió el término dosis biológica equivalente (DBE) para una cantidad equivalente a la DET. La DBE es el isoefecto más apto para sustituir y mejorar al TDF (*time, dose and fractionation)* ya que los efectos de varias fracciones son aditivos.

La DBE hace referencia a la teórica dosis total efectiva absorbida (Gy), si un esquema de fraccionamiento dado, fuera administrado con un fraccionamiento convencional (1.8-2 Gy/día). Es aditiva y puede aplicarse a cualquier modelo de supervivencia celular existente (292).

$$DBE = nd\,(1\ + \frac{d}{\alpha/\beta})$$

Esta expresión depende del cociente α/β, característico para un tipo de tejido y una reacción particular, de la dosis por fracción dy del número de fracciones n. Con la aplicación del modelo lineal-cuadrático al análisis de los resultados clínicos, se han generado una amplia variedad de datos experimentales para el coeficiente α/β de diferentes tejidos, tumorales y sanos (262).

El modelo lineal-cuadrático (LQ) es el más empleado en el análisis de la supervivencia:

$$-\ln s = \alpha d + \beta d^2,$$

donde s es la fracción de supervivencia, d la dosis y α y β son constantes características de la población celular estudiada. El componente α es proporcional a la dosis, representa la muerte celular directo o daño letal por impacto único. El componente β es proporcional al cuadrado de la dosis (d) y representa la muerte celular indirecta o el daño letal producido por acumulación de daños subletales.

α d (efecto lineal) = β d^2(efecto cuadrático)

Figura 7. MODELO LINEAL-CUADRÁTICO

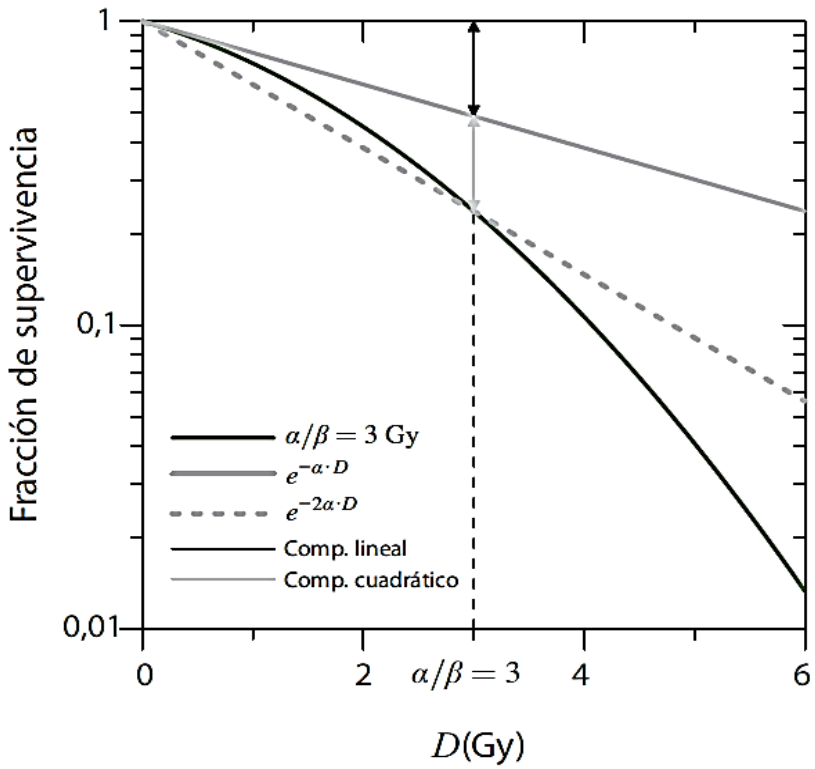


Figura tomada del libro titulado *Fundamentos de Física Médica*. Volumen 8: *Radiobiología y principios de Oncología*. Editor de la colección: Antonio Brosed Serreta. Editor del volumen: Damián Guirado Llorente (239)

Constituye un modelo sencillo y práctico, aporta una buena descripción de la curva de supervivencia de una población celular homogénea y proporciona interpretaciones biológicas sencillas (293). Aunque muchos lo consideran un modelo puramente empírico.

Es un modelo que tiene una base biológica no empírica. Su concepción lleva implícitas ideas teóricas, la probabilidad de producir un daño letal por impacto único es proporcional a la dosis recibida, $p_\alpha = \alpha\, d$; y la probabilidad de producirlo por acumulación de impactos subletales es proporcional al cuadrado de la dosis, $p_\beta = \beta\, d^2$. No obstante, dicho modelo también tiene una base mecanicista ya que para dosis relativamente bajas de radiación de baja transferencia lineal de energía, la distribución de las lesiones del ADN siguen aproximadamente la distribución de Poisson (294).

El modelo LQ ha sido muy empleado en los últimos años, tanto en su forma convencional (295), como en la que adopta para la radioterapia fraccionada (290). Permite analizar con sencillez la diferencia entre los tratamientos fraccionados y no fraccionados.

Otra ventaja es la bondad predictiva al aplicarlo en braquiterapia, ya que predice adecuadamente la variación con el fraccionamiento y la tasa de dosis. Como primer tanteo a la hora de ensayar una estrategia no descrita es mejor que nada, aunque hay que dar mayor crédito a la propia experiencia y a la observación clínica.

Una de sus limitaciones es que el rango de funcionamiento validado de forma teórica y experimental, va de 1 a 10 Gy por fracción. Podría emplearse hasta los 18 Gy por fracción, aunque constituye un punto controvertido.

Con la aplicación del modelo lineal-cuadrático al análisis de los resultados clínicos, se han generado una amplia variedad de datos experimentales para el coeficiente α/β de diferentes tejidos, tumorales y sanos (262). Un ejemplo de ello son los estudios de Brenner y cols. (258, 260) en los que los modelos de curación tumoral están basados en las estadísticas de Poisson (275), junto con el formalismo lineal cuadrático(261). Siendo el criterio de valoración clínico de eficacia el control bioquímico.

Modelo de curación tumoral basado en las estadísticas de Poisson:

$$SLRB = (1 - S)^K \approx \exp(-\mathrm{SK}),$$

donde K es el número inicial de células madre potenciales, es decir células que tienen la capacidad independiente para iniciar el rebrote del tumor, y con ello el fracaso bioquímico. A una dosis D, si la probabilidad de supervivencia de las células madre es S, la probabilidad de supervivencia libre de recaída bioquímica $SLRB$.

Donde la probabilidad de supervivencia viene dada por el formalismo LQ:

$$S = \exp(-\alpha D - G\beta \mathrm{D}^2),$$

donde α y β son parámetros lineal-cuadrático y G describe la reducción en el efecto debido a la prolongación de la dosis, depende de los detalles de la distribución temporal de la dosis, así como la tasa de reparación del daño subletal. La combinación para RTE y BAT, donde S_{RTE} y S_{BAT} son la probabilidad de supervivencia de la RTE y la BAT, respectivamente.

$$S = S_{RTE} x S_{BAT}$$

$$G = 1/N$$

La G se define igual para ambos tratamientos, porque los tiempos de tratamiento reales son mucho más pequeños que el tiempo de reparación estimado para las células de cáncer de próstata (296).

1.8.5 SUBROGADOS BIOLÓGICOS DE ESCALADA DE DOSIS

Se sabe que los tumores están formados típicamente por células heterogéneas, con diferente radiosensibilidad y/o cinética de proliferación celular (267). La radioresistencia y/o la elevada proliferación celular, determina la respuesta del tumor al tratamiento de radiación (297). Las técnicas de imagen funcionales multiparamétricas, tales como la tomografía por emisión de positrones (PET-TAC colina marcada con 11C o 18F) o la resonancia magnética nuclear de alto campo (> 1.5 T), nos permiten reconocer áreas intraprostáticas de rápida proliferación y/o mayor densidad de células tumorales. De esta manera, es factible generar un mapa prostático en base a la agresividad de tumor, útil para la planificación del tratamiento con RTE (298), BBT (299) y BAT (300), así como en la valoración de su efectividad.

En este apartado nos vamos a centrar en el papel de la resonancia magnética de alto campo en el abordaje del CP. Esta técnica nos permite adquirir múltiples secuencias de imagen, de ahí el nombre de multiparamétrica (RMNmp).

- Secuencia T2: Proporciona información morfológica de la próstata y permite describir con precisión su anatomía.
- Secuencia de difusión *DWI (diffusion weighted imaging)*: Aporta información cualitativa y su traducción cuantitativa constituye el coeficiente de difusión aparente *ADC (apparent diffusion coefficient)*. Ambas se complementan. El tejido tumoral es hiperintenso en *DWI* e hipointenso en *ADC*. No se dispone de un valor umbral exacto de *ADC* que certifique presencia tumoral, aunque el valor < 0.8 se asocia con agresividad. En general, esta secuencia es la más empleada para describir la presencia de tumor en CP. Así, permite la evaluación cualitativa y cuantitativa de la celularidad del tumor (301).
- Secuencia de perfusión *DCE* (*Dinamic contrast enhanced)* indica el grado de vascularización tumoral.
- Secuencia espectroscópica (RMNe): Aporta información del metabolismo tisular. Permite identificar el tejido tumoral, con una especificidad elevada, este se relaciona con una elevación relativa de colina y creatinina con disminución del citrato, con respecto al tejido sano (302). Esta secuencia a penas se emplea en Europa, sin embargo, en Estados Unidos se emplea con mayor frecuencia.

La detección de tumores por RMN en la glándula prostática irradiada está limitada por los cambios generados por el tratamiento, estos incluyen la contracción prostática y la intensidad de la señal T2 difusa baja en la glándula, esto implica dificultad para diferenciar tejido tumoral de sano (303).

No obstante, las secuencias funcionales, tanto la *DWI* como la RMNe, son capaces de detectar metabolismo anómalo, diferenciándolo de anomalías anatómicas prostáticas. Así, la RMNmp se muestra como una herramienta prometedora para la evaluación local del cáncer de próstata, tanto antes (304) como después del tratamiento con radiación (301, 305). La forma de interpretar estas imágenes se ha estandarizado en el sistema PiRads (306).

A continuación, se describen varios estudios en los que se emplea la RMN para describir el comportamiento biológico del CP, después de un tratamiento con RTE.

Westphalen y cols. (303) analizaron la exactitud de la resonancia magnética endorrectal (1.5 T) ponderada en T2, en la detección de cáncer de próstata después del tratamiento con RTE (dosis media de 74.6 Gy), dentro de los tres primeros años y a partir de los tres primeros años del tratamiento. La biopsia transrectal verificó la presencia o ausencia de tumor. Así, quedó reflejada la baja precisión que la secuencia ponderada en T2 tiene en la detección de tumor prostático, después de un tratamiento con RTE, independientemente del tiempo transcurrido desde el tratamiento.

Sin embargo, otros estudios han demostrado que la secuencia *DWI* constituye un biomarcador adecuado de respuesta tumoral en CP después de un tratamiento con RTE, permitiendo la monitorización dinámica de la eficacia del tratamiento (301, 307-309). Georges Decker y cols. (301) analizaron los cambios que experimentaba el *ADC* en el seguimiento de pacientes con CP que fueron tratados con IMRT (66-72 Gy a toda la próstata y un *boost* simultáneo de 80 Gy en la lesión intraprostática dominante, LID). A todos ellos se les realizaron cuatro RMNmp de forma estandarizada (antes, durante, en los primeros cuatro días tras la última sesión y a los 3 meses después de la IMRT). Después del tratamiento con IMRT, el tumor de próstata mostró un cambio significativo en el *ADC*, incrementando con respecto al valor inicial, mientras que el tejido prostático sano permaneció sin cambios. Estos resultados están en la misma línea que los objetivados en varios estudios, en los que se ha observado incremento en los valores de *ADC* después de la radiación como indicador de respuesta tumoral (307-309).

Por otra parte, hay estudios que defienden el empleo de secuencias basadas en espectroscopia, para valorar el control local en CP tras RTE (310-313). Los resultados de dichos estudios, sugieren que la RMNe tiene la capacidad (alta sensibilidad y especificidad) para discriminar tejido prostático benigno del maligno, después de un tratamiento con RTE prostática.

Pickett y cols. (313) además de demostrar la utilidad de la RMNe para valorar el control local, demostraron su capacidad para diferenciar el efecto rebote del PSA de una recidiva local. Se analizaron 55 pacientes con RMNe antes y/o en diferentes tiempos después del tratamiento con RTE (dosis mínima prescrita 68.4-81 Gy y dosis máximas

76.2-97 Gy) ± HT. La RMNe se realizó una vez recuperada la testosterona y todos ellos tienen, al menos, una RMNe postratamiento. El 70% de los pacientes presentaron una RMNe negativa y el 30% positiva. Se objetivó una fuerte correlación entre la RMNe negativa y biopsia negativa (n=11), al igual que entre la RMNe positiva y la biopsia positiva (n=7). El tiempo medio hasta la resolución de la enfermedad fue de 40.3 meses y el tiempo medio hasta el PSAn fue de 50 meses. Con el paso del tiempo se puso de manifiesto un aumento de atrofia y una disminución del metabolismo tumoral. Por otra parte, se observó una correlación débil entre el nivel de PSA, la RMNe y los hallazgos de la biopsia. Asimismo, considerando el empleo de la RMNe en conjunto con la medición del PSA y la biopsia, la RMNe contribuye con un mayor nivel de confianza en la determinación del resultado y, se considera un complemento útil para evaluar el control local antes del fracaso bioquímico, además de permitir diferenciar el rebote del PSA frente la recurrencia local.

En la literatura también encontramos estudios en los que se analiza el comportamiento metabólico del CP tras un tratamiento con BBT.

El estudio realizado por Barby Pickett y cols. (314) fue el primero en determinar el tiempo transcurrido hasta alcanzar atrofia metabólica (TAM), después de tratamiento con BBT (implante permanente de semillas, ^{103}Pd y ^{125}I, en la próstata), comparando la combinación de RMN y RMNe con el tiempo hasta alcanzar el PSAn. Se analizaron 65 pacientes tratados con BBT exclusiva (120 Gy para ^{103}Pd y 144 Gy para ^{125}I) o combinada con RTE (100 Gy para ^{103}Pd y 108 Gy para ^{125}I) y/o HT (curso corto, neoadyuvante y concurrente al tratamiento, para reducción del tamaño prostático). La RMN/RMNe se realizó con un intervalo mayor a 6 meses tras la HT (315)**.** Todos los pacientes tienen, al menos, una RMNe postratamiento. Si la RMN o la RMNe mostraba enfermedad residual o su resultado era indeterminado, se continuaba seguimiento por resonancia. La fracción de pacientes con atrofia metabólica en > 95% de los voxels útiles, después del tratamiento con BBT, incrementó desde 46% hasta el 100% a los 6 y 48 meses, respectivamente. El tiempo medio para alcanzar PSAn frente al TAM fue de 42.5 *vs.* 28.9 meses (BBT exclusiva), 32.8 *vs.* 25.6 meses (BBT+RTE) y 25.3 *vs.* 28 meses (BBT+RTE+HT). Estos resultados sugieren que la RMNe podría constituir un indicador precoz, incluso más que el PSAn, para evaluar la respuesta de la enfermedad local en pacientes tratados

con BBT. Asimismo, el TAM puede ser un complemento útil al PSA para evaluar el control local después de BBT y, también podría ser útil para evaluar la compleja relación entre la calidad del implante y el tiempo hasta considerar la terapia exitosa.

Aproximadamente el 30-40% de los pacientes con CP tratados con BBT (semillas de ^{125}I) puede experimentar un efecto rebote del PSA. Hay estudios en los que se emplea la RMNe para correlacionan los cambios metabólicos de la próstata con los niveles de PSA. De hecho, Anna Kirilova y cols. (316) analizan en 24 pacientes la actividad metabólica de la próstata con RMNe, en el momento en que tiene lugar el efecto rebote del PSA, después de un tratamiento con BBT (semillas de ^{125}I). La RMNe se realizó a los 6 y 12 meses después del tratamiento y el nivel del PSA se monitorizó cada tres meses. La RMNe postratamiento mostró actividad metabólica difusa, no relacionada con tumor residual. Esto apoya la naturaleza benigna del efecto rebote del PSA, ya que no se asocian con un incremento de la actividad metabólica, y está atribuido a la muerte de las células epiteliales prostáticas que se escapan al torrente sanguíneo. Asimismo, ante un aumento de PSA, la presencia de actividad focal en la RMNe podría ser un complemento útil para sugerir recidiva local en un intervalo precoz después de braquiterapia, cuando las biopsias de próstata aún resultarían inútiles.

El grupo de Barby Pickett y cols. (317) realizaron un estudio comparativo en el que se evaluaba la respuesta metabólica tumoral en pacientes con CP de bajo riesgo después del tratamiento con RTE (RT-3D) *vs.* BBT (implante de semillas permanente), en base al TAM con RMNe y el PSAn. Se analizaron 50 pacientes, la mitad fueron tratados con RTE (≥ 72 Gy) y la otra mitad con BBT (144 Gy). A todos los pacientes se realizó una RMNe antes del tratamiento y, al menos, una postratamiento. El seguimiento de estos mismos, se realizó con RMNe seriadas hasta la resolución de las anormalidades espectroscópicas o hasta el diagnóstico de recurrencia mediante biopsia. El TAM se alcanzó antes que el PSAn en ambos grupos. Aunque, tanto el PSAn como el tiempo medio de resolución de las anormalidades espectroscópicas tiende a ser menor en los pacientes tratados con BBT (38 y 24.8 meses, respectivamente) que en los tratados con RTE (52.4 y 32.2 meses, respectivamente). Se objetivó una respuesta metabólica, RMNe negativa, del 92% de los pacientes tratados con RTE y el 40% presentaba atrofia metabólica completa. Sin embargo, el 100% de los pacientes tratados con BBT

presentaron RMNe negativa y el 60% alcanzaron atrofia metabólica completa. Los resultados de este estudio muestran una respuesta metabólica y bioquímica de la próstata más pronunciada después de la BBT. Sin embargo, la BBT no demuestra superioridad en la tasa de curación del CP de bajo riesgo. A pesar de las limitaciones de este estudio, se cree que estos datos son suficientemente robustos para estimular preguntas sobre el efecto biológico de la BBT en comparación con RT-3D, en los rangos de dosis utilizados.

Para finalizar, comentar que apenas existen estudios en los que se analice la respuesta metabólica del CP tras escalada de dosis con BAT.

A. Gómez-Iturriaga y cols. (318) han publicado el primer estudio prospectivo fase II en el que se emplea la BAT para escalar la dosis en la LID y se reportan, además de resultados dosimétricos, resultados clínicos y radiológicos (secuencias morfológicas y funcionales con RMNmp). Se analizaron 15 pacientes con CP de intermedio y alto riesgo que recibieron tratamiento con BAT (una sesión de 15 Gy) y RTE (37.5 Gy en 15 fracciones), realizándose escalada de dosis a la LID (18.75 Gy al menos al 98% del nódulo). A todos ellos se les realizó una RMNmp al año de haber completado el tratamiento, objetivándose respuesta metabólica y funcional en el 100%. La respuesta fue completa en 13 pacientes (86.7%), con desaparición de las lesiones hipointensas en las secuencias T2 y ausencia de restricción patológica en las secuencias de difusión (*DWI*). En dos pacientes, aunque la LID desapareció en las secuencias de imagen ponderadas en T2, persistió en cierto grado la restricción de la difusión en la vecindad de esta misma. La respuesta metabólica fue concordante con la respuesta bioquímica.

Los resultados de estos estudios son de interés relevante, ya que la detección de cáncer residual de forma precoz tras el tratamiento con radioterapia, podría permitir una intervención precoz con terapia adicional. Asimismo, el diagnóstico precoz de recidiva local, podría facilitar el tratamiento de rescate, o potencialmente apoyar la decisión de iniciar la terapia sistémica en pacientes con presunta enfermedad lejana basada en fracaso bioquímico en ausencia de recurrencia local detectable (319).

1.8.6 SUBROGADOS CLÍNICOS DE ESCALADA DE DOSIS

Como se ha expuesto en apartados anteriores, en pacientes con CP clínicamente localizado el PSA constituye una herramienta útil para diagnóstico precoz, factor pronóstico y manejo terapéutico (165, 320-322).

Asimismo, después de un tratamiento el PSA constituye un indicador de eficacia de este mismo ya que permite estimar el control tumoral bioquímico con la SLRB. Tras una prostatectomía radical, el PSA suele disminuir rápidamente hasta niveles indetectables. Sin embargo, después de un tratamiento con radiación el PSA disminuye más lentamente y no se alcanzarán valores indetectables.

En los años noventa, en la era del PSA, existía controversia respecto a la definición de fallo bioquímico (323). Esto generaba dificultades para determinar el momento del fallo bioquímico de forma individual, además de dificultades en la interpretación de los resultados reportados por diversos especialistas de diferentes instituciones. En este contexto, surgió la necesidad de unificar la definición de fallo bioquímico.

En 1994, la junta directiva de la ASTRO nombró un comité para discutir el papel del PSA después de un tratamiento con radiación, y desarrollar una definición estándar del fracaso bioquímico tras radioterapia. Con este fin, en 1996 la ASTRO patrocinó una conferencia de consenso donde se estableció que la definición de fracaso bioquímico para pacientes con CP después de un tratamiento con radioterapia. Dicha definición contempla tres aumentos consecutivos de PSA después del nadir, estableciéndose como fecha del fallo el punto medio entre la fecha nadir y el primero de los tres ascensos, o cualquier aumento lo suficientemente grande susceptible de iniciar un tratamiento de rescate (324).

El establecimiento de una definición consensuada de fallo bioquímico, permitió establecer la SLRB como objetivo de estudio en ensayos clínicos.

Más adelante, se identifican una serie de factores de confusión en la interpretación de la definición del fallo bioquímico según ASTRO. Por ello, surge el debate en base a si la definición de fallo bioquímico establecida por ASTRO es la

adecuada y su utilidad para establecer una correcta relación dosis-respuesta en tumores de próstata (325, 326).

Algunos autores propusieron modificaciones para adecuarla a ciertos patrones de recurrencia especiales. Entre ellas, se incluyen la censura precoz de los pacientes no recurrentes que presentan incremento de los niveles de PSA; Aumentos acumulativos en lugar de consecutivos, sin una disminución posterior, como evidencia de recurrencia; Esperar 2 años antes del análisis de datos.

En el año 2000, Kattan y cols. (327) estudian el efecto que estas modificaciones suponen sobre la tasa de recurrencia de su serie de 1.213 pacientes con CP, tratados con BBT (semillas intraprostáticas permanentes) ± deprivación androgénica neoadyuvante. Los pacientes tratados con BBT sin hormonoterapia neoadyuvante presentaron una tasa de SLRB, según la definición original de ASTRO, del 83% a los 4 años. Las modificaciones aplicadas a la definición de ASTRO no tuvieron un efecto estadísticamente significativo sobre la tasa de SLRB a los 4 años tanto en los pacientes que recibieron hormonoterapia como en los que no la recibieron. Habiendo variado del 80 al 83% en pacientes sin hormonoterapia. A pesar de que las modificaciones (censura precoz de los pacientes equívocos, y el incremento acumulativo del PSA) tuvieron poca repercusión sobre la tasa de recurrencia definida por ASTRO, se defendió su adición en las bases conceptuales de la definición de ASTRO.

El 21 de enero del 2005 tuvo lugar la segunda conferencia de consenso, patrocinada por ASTRO y el Grupo de Oncología Radioterápica (RTOG), en *Phoenix* (Arizona) (328). El objetivo de este encuentro fue revisar la definición de fallo bioquímico, establecida por ASTRO inicialmente.

A continuación, se explican las deficiencias de la definición original de fallo bioquímico, publicada por ASTRO en 1997, y las soluciones recomendadas por ASTRO-RTOG, publicadas en 2006:

- La mayoría de los datos analizados en la reunión inicial se basan en series de pacientes tratadas con RTE exclusiva. No se analizaron series de pacientes tratadas con hormonoterapia ni braquiterapia. Sin embargo, *a posteriori* esta

definición se ha empleado en series de pacientes tratados con dicha modalidad de tratamientos (327, 329, 330).

- Definir como fecha de fallo el punto medio entre el nadir y el primer incremento del PSA (*backdating*). Se recomienda eliminar el *backdating.*
- Sobrestimación de fallos precoces (falsos positivos) y subestimación de fallos tardíos (falsos negativos). La definición de ASTRO no estaba preparada para el efecto rebote del PSA que pueden generar falsos positivos. En pacientes tratados con BBT, se da con cierta frecuencia, y es donde más se ha estudiado, siendo los valores más frecuentes PSA rebote < 3 ng/ml. También hay estudios que lo reportan en un 10% de pacientes tratados con BAT (331). Asimismo, la recuperación de la testosterona, puede generar un incremento de PSA sin que esto suponga un fracaso del tratamiento. En 2006 se recomienda el empleo de valores umbral de PSA. Por otra parte, se ignoran los fallos en los pacientes a los que falta el tercer incremento de PSA en el momento del análisis. Para solucionar esto, se recomienda emplear la SLRB como objetivo en estudios futuros y emplear un valor umbral.
- Términos imprecisos. En relación al nadir, no se especifica si hace referencia al valor más bajo, o al inmediatamente anterior de los tres aumentos de PSA. Tampoco se especifica la cuantificación de los incrementos del PSA. En el 2006 el nadir se define como el valor más bajo de PSA anterior a un umbral dado (ej. 3 ng/ml).
- Pobre sensibilidad y especificidad. La definición inicial, se basa en la fecha de fallo establecida por distintas instituciones cuando aún no existía consenso. La solución propuesta es emplear una definición con mejor sensibilidad y especificidad, esto es factible si de forma global se emplea una misma definición.
- Gran sensibilidad a la duración del seguimiento. Los resultados cambiaban drásticamente con el seguimiento. La solución establecida en 2006 es eliminar el *backdating.*
- Una de las deficiencias más relevantes de la definición de 1997 es la falta de correlación con los resultados clínicos, progresión clínica o supervivencia. Asimismo, algunos de los pacientes con incrementos del PSA nunca manifestaban fallo clínico. En este contexto, el fallo bioquímico no era una

justificación *per se* para iniciar tratamientos adicionales. En el 2006, se recomienda emplear una definición que esté ligada a los resultados clínicos.

Considerando las deficiencias de la definición de fallo bioquímico establecidas por ASTRO en 1997, en el año 2006 en *Phoenix* se establece una nueva definición de fallo bioquímico. Estableciéndose un incremento de PSA de 2 ng/ml o más por encima del nadir, como definición estándar de fallo bioquímico en pacientes con CP tratados previamente con RTE con o sin hormonoterapia de corta duración (328).

No obstante, se permitió seguir empleando la definición de fallo bioquímico establecida en el primer consenso de ASTRO, en pacientes con CP tratados con RTE o braquiterapia exclusiva, sin hormonoterapia. Siempre que se cumpliera de forma estricta un adecuado seguimiento, para evitar con ello los sesgos originados por un seguimiento de corta duración.

En el acuerdo de *Phoenix,* se estableció que la fecha de control bioquímico debería asignarse dos años antes de la mediana de seguimiento (332, 333). Asimismo, si la mediana de seguimiento es de 5 años, se deben citar las tasas de control a los 3 años. Con ello se evitarían los artefactos resultantes de un corto seguimiento.

También se establece que la fecha de fallo bioquímico quedará determinada en el momento en el que el valor de PSA ascienda hasta el valor umbral determinado ("*at call*"), siendo el NADIR+2 en la definición de *Phoenix*. Por otro lado, la fecha del fallo bioquímico en el caso de la definición de ASTRO pasaría a estar determinada por el tercer incremento del PSA tras el NADIR, eliminándose con ello el *backdating* de la definición inicial de ASTRO, en la que la fecha de fallo quedaba determinada por el punto medio entre la fecha del NADIR y el primer incremento del PSA.

Disponer de una definición estricta de fallo bioquímico, válida para pacientes estándar clínicamente y para aquellos que participan en ensayos clínicos, permitirá realizar estudios comparativos de relevancia entre diferentes instituciones, teniendo en cuenta que la SLRB constituye un parámetro de eficacia y se recomienda establecer como objetivo analítico fiable. El fracaso bioquímico se correlaciona con el fracaso clínico y la supervivencia. En la literatura, está bien documentada la relación existente entre la dosis de radiación y resultados clínicos en el CP (Tabla 18).

Mencionar también que hay estudios en los que el PSA nadir y la biopsia postradioterapia a los 24-36 meses constituyen factores predictivos independientes para la SLRB (334).

1.8.7 SUBROGADOS PATOLÓGICOS DE ESCALADA DE DOSIS

Dentro de este apartado se analiza de forma exhaustiva la respuesta patológica tumoral en pacientes con CP tratados con radioterapia, mediante biopsia post-radioterapia. El objetivo que se persigue es confirmar la existencia de una relación dosis-respuesta en base a los hallazgos de biopsias de la próstata post-radioterapia (177, 331, 334-338).

Este análisis puede ayudarnos a solventar algunas dificultades en la interpretación de resultados basados en parámetros bioquímicos. El PSA es un indicador fiable del estado de la enfermedad postradioterapia, sin embargo, no puede distinguir entre el fracaso local y sistémico.

La biopsia de próstata postradioterapia únicamente valora los resultados locales, siendo una herramienta útil para evaluar la respuesta del CP ante diferentes dosis de radiación. Permite analizar la efectividad de tratamientos innovadores, como son los protocolos de escalada de dosis (177, 331, 335-338). La mayoría de los tumores de próstata persistentes localmente o recurrentes, antes de ser clínicamente evidentes, pueden detectarse por biopsia. Sin embargo, la re-biopsia no está indicada de rutina en el seguimiento (339).

Las biopsias de próstata postradioterapia pueden presentar problemas en la interpretación, sobre todo en los dos primeros años. Existe el riesgo de obtenerse falsos negativos debido al error de muestreo, y falsos positivos debido a la regresión retardada del tumor o biopsias indeterminadas, en las que se objetiva el efecto marcado de la radiación en el tumor residual de viabilidad incierta (334).

Las biopsias indeterminadas son consideradas como una categoría independiente, ya que algunas se negativizan con el tiempo, y un porcentaje significativo de estas progresará (334).

La tinción inmunohistoquímica para marcadores de proliferación celular es útil para evaluar la actividad biológica del tumor residual, permitiendo así la diferenciación entre atipia por radiación y carcinoma residual (334, 340-343). La tinción positiva se asocia tanto con el fallo local como con cualquier tipo de fallo (334). El desarrollo de una clasificación adecuada del grado de daño por radiación en células malignas ayuda a interpretar el resultado de la biopsia, y con ello determinar la probabilidad de fallo bioquímico y clínico (344).

El momento de la biopsia es crítico, aunque parece ser que su mayor valor predictivo se obtiene a los 24-36 meses después de la radioterapia.

Con el objetivo de determinar el tiempo necesario para la resolución histológica del CP, y correlacionar los resultados de la biopsia postradioterapia con el PSA y el resultado clínico del tratamiento, Crook y cols. (334) analizaron una serie de 498 pacientes tratados con RTE convencional (66 Gy próstata, 50 Gy a vesículas seminales y 45-46 Gy a cadenas ganglionares pélvicas). Estos pacientes fueron seguidos prospectivamente con múltiples biopsias de próstata, comenzando a los 12-18 meses después de la RT. En el caso de persistencia tumoral con disminución de PSA, las biopsias se repetían cada 6-12 meses. Sin embargo, los pacientes con biopsias negativas fueron re-biopsiados a los 36 meses. En esta cohorte, se objetivó que el número de biopsias indeterminadas disminuían con el tiempo, variando del 33% en la primera biopsia tomada tras una mediana de tiempo de 13 meses tras la RT, al 24% en la segunda biopsia tomada a los 28 meses de la RT, el 18% tras la tercera biopsia tomada a los 36 meses del tratamiento, y el 7% en la cuarta biopsia tras 44 meses de la RT. En estudios previos, Crook y cols. (341) ya habían indicado que los tumores de próstata pueden requerir más de 30 meses para su resolución, lo que explicaría los falsos positivos de las biopsias de próstata cuando se realizan entre los 18 y los 24 meses. De todas las biopsias indeterminadas, el 30% evolucionaron favorablemente hacia la resolución de enfermedad, el 18% evolucionaron negativamente progresando hacia un fallo local y el 34% permanecieron en estado de indeterminación. Asimismo, las biopsias indeterminadas no pueden considerarse negativas aunque muestren un efecto marcado de la RT. En el análisis multivariante, solo el PSA nadir y el estado de la biopsia a los 24-36 meses resultaron factores predictivos independientes para los resultados

bioquímicos, concluyéndose así que la biopsia de próstata postradioterapia no es un *gold standard* de la eficacia del tratamiento, pero es un predictor independiente del resultado de este mismo.

A continuación, se exponen estudios relevantes en los que se emplea la biopsia postradioterapia para analizar la respuesta del CP ante distintos esquemas de escalada de dosis de radioterapia (altas dosis de RTE, BBT+RTE y BAT+RTE).

En primer lugar se analiza la influencia de la escalada de dosis con altas dosis de RTE sobre el CP, a través de la biopsia post-radioterapia (337, 338).

Shipley y cols. (338) analizaron una serie de pacientes tratados mediante RTE y *boost* con protones o fotones (75.6 CGE *vs.* 67.2 Gy). Los criterios de selección para realizar una biopsia postradioterapia incluyeron ausencia de fallo clínico local (tacto rectal negativo), un intervalo mayor a 24 meses desde el tratamiento y ausencia de terapia hormonal. Se re-biopsiaron 38 pacientes objetivándose una menor tasa de re-biopsia positiva en los pacientes tratados con mayor dosis total (28% con 75.6 Gy *vs.* 45% con 67.2 Gy), así como en aquellos con tumores bien y moderadamente diferenciados frente a tumores poco diferenciados (32 *vs.* 50%). Aunque estas diferencias no resultaron significativas. Contrariamente, un aumento de la dosis con RTE del 12.5% por encima de una dosis convencional (67.2 Gy) conlleva una mejoría en el control local, sólo en pacientes con CP poco diferenciado. En este estudio se muestra que, en pacientes con un tacto rectal normal, existe una tendencia a disminuir el fallo local y la tasa de re-biopsia positiva, una vez transcurridos 2 años o más después del tratamiento con radiación.

Por otra parte, Zietman y cols. (337) emplearon la re-biopsia de próstata para analizar el fallo local en pacientes con CP tratados con escalada de dosis (RTE y *boost* con protones). Se realizó en pacientes cuyo PSA no disminuyó de 1 ng/ml durante los dos primeros años tras el tratamiento o en los que presentaron un incremento de PSA por encima de ese nivel posteriormente. Se objetivó de forma significativa una menor tasa de fallo local, en los pacientes que recibieron dosis mayores de RTE (79.2 GyE *vs.* 70.2 Gy). También se apreció una diferencia estadísticamente significativa en el fallo local para el grupo de pacientes de riesgo bajo e intermedio. La re-biopsia postradioterapia no se realizó de forma rutinaria ya que constituye un procedimiento

incómodo y durante los primeros años tras el tratamiento no es fidedigna, por lo que en los pacientes mayores se empleó el sustituto bioquímico (339). De haberse realizado, los resultados hubieran sido más concluyentes.

Asimismo, se dispone de literatura donde se emplea la re-biopsia para analizar la respuesta del CP tras un tratamiento de escalada de dosis de radiación con BBT y RTE.

En el estudio de Sathya y cols. (177) se comparan dos grupos de pacientes tratados con RTE exclusiva (66 Gy en 33 fracciones durante 6.5 semanas) *vs*. BBT (35 Gy durante 48 h en próstata) + RTE (40 Gy en 20 fracciones en 4 semanas), administrándose en próstata una EQD2 75 Gy en 6.5 semanas. El 84% de los pacientes fueron re-biopsiados a los dos años del tratamiento. Los pacientes tratados con dosis de radiación mayores, presentaron de forma estadísticamente significativa, menor tasa de re-biopsias positivas (24% *vs.* 51%), resultando el tratamiento combinado superior a la RTE exclusiva, en términos de control bioquímico y clínico, con menor tasa de biopsias positivas postradioterapia. Sin embargo, no se objetivaron diferencias significativas entre los diferentes grupos de riesgo.

Existen pocos estudios que proporcionen información sobre la re-biopsia en CP después de tratamientos con escalada de dosis de radioterapia en los que se combina RTE y BAT. A continuación, se detallan algunas de ellas (331, 335, 336).

En el hospital William Beaumont, Kestin y cols. (335) analizaron prospectivamente las biopsias pretratamiento y post-tratamiento de 78 pacientes con CP localmente avanzado, tratados con RTE pélvica (46 Gy) y BAT (5.5-10.5 Gy por implante). Las biopsias se realizaron en un intervalo medio de 1.5 años tras el tratamiento. El 51% de los pacientes presentó tumor residual en las biopsias post-radioterapia. La tasa de control bioquímico a 7 años fue del 79% para pacientes con biopsias negativas *vs.* 62% en aquellos con biopsias positivas con el 25-49% de los cilindros afectados y del 32% para los que presentaban ≥ del 50% de los cilindros afectados. En el análisis basado en la regresión múltiple de Cox, únicamente los cilindros positivos de las biopsias pretratamiento, se relacionaron de forma significativa con el fallo bioquímico. De todos los factores analizados, solo el volumen tumoral pretratamiento y las dosis de RT bajas estuvieron relacionados de forma estadísticamente significativa con la presencia de tumor residual. La tasa de biopsia

positiva post-RTE fue del 73% para aquellos pacientes que recibieron una EQD2 < 80 Gy *vs.* 56% para aquellos que recibieron una EQD2 84-90 Gy *vs.* 39% para los que recibieron ≥ 92 Gy (p=0.07). Así podemos concluir que pacientes con mayor volumen tumoral pretratamiento y/o aquellos que reciben dosis bajas de RT, tienen más probabilidad de presentar una biopsia postradioterapia positiva y fracaso bioquímico.

Brachand y cols. (331) analizaron 253 pacientes con CP localizado (88.9% de riesgo intermedio o alto) que recibieron tratamiento con RTE (40-44 Gy/20-22 fr) y *boost* con HDR Ir-192 (18-20 Gy/2-3 fracciones). Únicamente recibieron BAC de larga duración los pacientes con CP de alto riesgo (14.4%), por lo que es poco probable que el tratamiento hormonal haya influenciado los resultados obtenidos. La re-biopsia se realizó dos años tras la radioterapia. Ante una biopsia indeterminada o positiva sin recurrencia bioquímica, se realizó una biopsia de control a los dos años. El 61.4% de los pacientes fueron re-biopsiados de la próstata a los 2 años tras el tratamiento. El 91.5% de todas las biopsias resultaron negativas y el 6.4% positivas, mientras que dos biopsias no fueron concluyentes. Dos pacientes con re-biopsia positiva, no presentaban recurrencia bioquímica en ese momento, aunque la presentaron más tarde, siendo la persistencia de tumor menor al 5% de la muestra. En el 9.8% de los pacientes, se observó un efecto rebote del PSA (valores de PSA de 2 ng/ml o más por encima del nadir). La mediana de tiempo de aparición del efecto rebote del PSA fue de 15.2 meses y la mediana de su duración de 18.7 meses. El empleo de la BAT como *boost* sobre la próstata permitió obtener una excelente tasa SLRB (96% a 5 años), con una elevada tasa de re-biopsia negativa a 2 años del tratamiento (91.5%). Los pacientes con biopsias negativas no presentaron recidiva bioquímica en el tiempo de seguimiento, por lo que existe una fuerte correlación entre biopsias negativas y SLRB a 5 años del seguimiento.

Por otro lado, en Montreal (Canadá), Cury y cols. (336) analizaron 121 pacientes con CP de riesgo intermedio tratados con RTE hipofraccionada (50 Gy en 20 fracciones) y una sola fracción con BAT (10 Gy) como *boost* en la próstata, sin hormonoterapia. A los primeros 44 pacientes, se les realizó una biopsia postradioterapia a los dos años. En el 91% de las biopsias resultaron negativas. El 9% de las biopsias son positivas, pero el fallo bioquímico fue detectado solo en un paciente. Existe una concordancia fuerte entre

los resultados de la biopsia y la SLRB, objetivándose a los 5 años de seguimiento una tasa de SLRB del 90.7%.

Aunque el pequeño tamaño del estudio es un factor limitante, hay que tener en cuenta que la muestra es homogénea ya que solamente se han analizado pacientes con CP de riesgo intermedio tratados una modalidad de tratamiento, radioterapia (BAT y RTE) sin hormonoterapia.

Resumiendo y haciendo un análisis comparativo de estos datos, podemos decir que la tasa de re-biopsias negativas obtenidas en el estudio de Brachand y cols. (331) (91.5%) es similar a la objetivada en el análisis de Cury y cols. (336) (91%), sin embargo es mayor a la mostrada en el estudio de Kestin y cols. (335) donde predominan las biopsias positivas (51%). A pesar de que en estos tres estudios se emplean tratamientos basados en la combinación de RTE y BAT, la diferencia en el porcentaje de biopsias negativas podría radicar en la diferencia de dosis administrada con la BAT. Kestin y cols. (335) escalaron la dosis con BAT de 5.5 a 10.5 Gy por implante (2-3 implantes por paciente); sin embargo Bachand y cols. (331) administraron entre 18 y 20 Gy en cada uno de los pacientes y Cury y cols. (336) una sola fracción con BAT de 10 Gy.

Por otra parte, la tasa de biopsias negativas objetivada en los estudios dirigidos por Brachand y cols. (331) y Cury y cols. (336) es superior a la objetivada en series de pacientes tratadas con RTE exclusiva (341) donde se obtuvieron 69.5% de biopsias negativas a los 30 meses en 226 pacientes tratados con RTE convencional. Sin embargo, dichos resultados son similares a los obtenidos con altas dosis de RTE (93% con 81 Gy) o mayores a los obtenidos con dosis de RTE menores (52% con 75.6 Gy) (345).

Estos resultados confirman que pacientes que recibieron dosis de radiación menores presentan con más frecuencia biopsias postradioterapia positivas, y con ello recurrencia bioquímica.

La rebiopsia de próstata tras 24-36 meses de la radioterapia es un predictor independiente del resultado del tratamiento, en términos de SLRB. Asimismo, estas biopsias podrían ser complementarias al PSA como predictor temprano del resultado clínico final.

1.8.8 RESULTADOS DE ESTUDIOS ALEATORIZADOS

1.8.8.1 ESTUDIOS DE ESCALADA DE DOSIS CON RADIOTERAPIA EXTERNA

Las dosis de prescripción habitualmente empleadas con la RT-2D estaban comprendidas en el rango de 65 a 70 Gy. En pacientes con CP de alto y muy alto riesgo, el empleo de RT-2D y dosis menores a 70 Gy se correlación con una elevada tasa de recaída local de hasta el 65% (114, 346), así como de recaída bioquímica con cifras que llegaban hasta el 94% (346). Estos malos resultados oncológicos podrían estar justificados por la falta de precisión de las técnicas convencionales (347), y la resistencia de subpoblaciones celulares en el rango de dosis comprendidas entre 65 y 70 Gy (146, 163). De hecho, en la literatura se pone de manifiesto que las dosis de prescripción ≥ 72 Gy se correlacionan con un descenso significativo del PSA, más llamativo en pacientes con CP de riesgo intermedio y alto (44).

La escalada de dosis realizada con técnicas de radioterapia convencional (RT-2D) se asoció con una tasa de morbilidad inadmisible. La evolución tecnológica permitió disponer de aceleradores lineales, y de modernos sistemas de planificación de RT-3D, dotados estos últimos de herramientas tales como los HDVs, tanto de los volúmenes tumorales como de los OAR, que permiten prescribir dosis más elevadas sobre los volúmenes tumorales respetando los órganos sanos circundantes al máximo posible.

Se han publicado varios estudios randomizados en los que se ha escalado la dosis de RTE en pacientes con CP de alto y muy alto riesgo, estudios que se recogen en la Tabla 11. Tras los resultados de estos estudios, se establece que dosis > 74 Gy son clínicamente superiores a las convencionales de < 70 Gy, como se demuestra en el meta-análisis que publicó Arruda y cols. (348) en el año 2009 en el que se incluyeron 2.812 pacientes, entre los que había pacientes con CP de alta y muy alto riesgo.

En 1995 Shipley y cols. (338), analizaron dosis de RTE de 67.2 Gy *vs.*75.6 Gy en 201 pacientes con CP estadio T3-T4, Nx, N0-2. Todos los pacientes recibieron 50.4 Gy en pelvis con fotones, empleando técnica de cuatro campos. Posteriormente, 103 pacientes fueron randomizados a recibir un *boost* con protones de 25.2 *CGE* (*cobalt gray equivalent*) hasta alcanzar una dosis de 75.6 *CGE* (grupo 1), y otros 99 pacientes a recibir un *boost* de 16.8 Gy con fotones hasta alcanzar una dosis total de 67.2 Gy (grupo 2). Con

una mediana de seguimiento de 5 años, no se encontraron diferencias significativas en SG, SCE, SLRB, ni en el control local entre ambos grupos. Sin embargo, en los 57 pacientes con CP pobremente diferenciado (GS 9-10), el control local a 5 años fue del 94% para el grupo 1, y del 64% en el grupo 2 (p=0.0014), concluyéndose así que un incremento del 12.5% de la dosis de radioterapia, mejoraba significativamente el control local en pacientes con tumores mal diferenciados.

Un estudio similar es el publicado por Zietman y cols., inicialmente en 2005 (240), y posteriormente en 2010 mostrándolos resultados con mayor seguimiento (388). Se analizaron 393 pacientes con CP estadio T1b-T2b y PSA < 15 ng/mL. Todos ellos recibieron RTE 50.4 Gy con fotones, y después fueron randomizados a recibir un *boost* de 28.8 Gy con protones, alcanzándose una dosis de 79.2 GyE (grupo 1) *vs. boost* de 19.8 Gy con protones llegando hasta una dosis de 70.2 GyE (grupo 2). Quince de los 196 pacientes tratados con 79.2 GyE presentaban CP de alto riesgo, así como 11 de los 197 que recibieron 70.2 GyE. Este estudio muestra una mejoría significativa en la tasa de control bioquímico (según la definición de *ASTRO*) a 10 años, a favor de los pacientes con CP localizado que recibieron mayores dosis de radiación (83.3 % *vs.* 67.6 %). Todo ello sin incrementarse la toxicidad tardía GU y GI ≥ 3. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en la supervivencia global.

En 2002, un ensayo fase III de la clínica M.D. Anderson fue publicado por Pollacky cols. (349). En este estudio, se comparan dos esquemas de RTE con dosis de 70 Gy *vs.* 78 Gy. Se analizaron un total de 301 pacientes con CP estadio T1-T3 (34% CP alto riesgo), aleatorizados en dos grupos de similar tamaño. Los autores concluyeron que un incremento en la dosis de 8 Gy conlleva una mejoría significativa de la SLE, especialmente para pacientes con CP de riesgo intermedio y alto (PSA pretratamiento > 10 ng/mL). De forma global, la SLRB a 6 años fue del 64% para los que recibieron 70 Gy y de 70% para los que recibieron 78 Gy. Al estratificar por niveles de PSA, los pacientes con PSA inicial > 10 ng/mL tratados con 78 Gy presentan una SLRB a 6 años de 62% *vs.* 43% con 70 Gy (p=0.01). No obstante, en el grupo que recibió 78 Gy también incrementó la toxicidad rectal grado ≥ 2 (26% *vs.* 12%). Asimismo, los autores recomiendan emplear técnicas de escalada de dosis que limiten el volumen de recto que recibe ≥ 70 Gy a < 25%.

En el 2008 Kuban y cols. (106), realizan una actualización a largo plazo (mediana de 8.7 años) de los resultados expuestos en el estudio previo. En él se confirma el beneficio significativo en SLRB al emplear dosis de 78 Gy, especialmente en los pacientes con CP con PSA > 10 ng/mL. Las diferencias en SLRB entre ambos grupos de tratamiento, incrementan con el paso del tiempo. Globalmente, la SLRB para dosis de 80 Gy *vs.* 70 Gy tras 5 años son 85% *vs.* 78%, tras 8 años 78% *vs.* 59% y tras 10 años 73% *vs.* 50%, respectivamente. Al estratificar a los pacientes según nivel de PSA, aquellos que presentan PSA > 10 ng/mL son los que más benefician de la escalada de dosis, con SLRB a 8 años de 78% *vs.* 39%. Este mismo grupo adicionalmente, en 2011 (350) con una mediana de seguimiento de 9 años, confirma que la escalada de dosis hasta 78 Gy en pacientes con PSA > 10ng/mL o enfermedad de alto riesgo, conlleva asociada una disminución significativa en las tasas de fallo bioquímico y clínico, así como una disminución en las tasas de MCE a diez años.

Posteriormente, en otros estudios se compararon dosis con RTE de 78 Gy *vs.* dosis inferiores. En el estudio de Peeters y Cols. (103) se analizaron 669 pacientes con CP estadio T1b-4, el 55% presentaban CP de alto riesgo y el 21% de los pacientes recibieron TDA. Los pacientes fueron randomizados en grupos de similar tamaño a recibir dosis de 3D-RT de 68 Gy *vs.* 78 Gy. Se pone de manifiesto que un incremento 10 Gy, hasta alcanzarse los 78 Gy, se asocia a una mejoría estadísticamente significativa en la SLE a 5 años (64% *vs.* 54%). Al definirse el fallo bioquímico con la definición de ASTRO, la SLRB se beneficia de las dosis altas (66% *vs*. 53%, p=0.02). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en SG, SLRC ni en toxicidad tardía GU y GI grado ≥ 2 (según RTOG).

Los resultados del ensayo clínico RT-01 del MRC (*Medical Research Council*) por fueron publicados por Dearnaley y cols. por primera vez en el año 2007 (360), y en 2014 (107) fueron actualizados con un seguimiento mayor. En este estudio se comparan dos esquemas de dosis con RTE (64 Gy *vs.* 74 Gy). Se analizaron un total de 843 pacientes con CP estadio T1b-T3a, con un PSA < 50 ng/mL (43% CP alto riesgo), y se randomizan en grupos de similar tamaño. Todos los pacientes recibieron TDA neoadyuvante y concomitante al tratamiento con RT-3D durante 3-6 meses. Después de un seguimiento de 10 años, se observó que en el grupo tratado con escalada de dosis de RTE y TDA

neoadyuvante, mostró una ventaja significativa en SLRB (55% *vs.* 43%), aunque esto no se tradujo en una mejoría de la SG.

En el estudio GETUG (*Grouped Étude des Tumeurs Urogénitales*) publicado por Beckendorf y cols. (225), se analizan 306 pacientes con CP localizado y son aleatorizados a recibir RTE exclusiva 70 Gy *vs.* 80 Gy. Las tasas de SLRB (según la definición de *ASTRO*) a cinco años resultaron significativamente superiores para el grupo que recibió 80 Gy (72% *vs.* 61 %, p=0.03). Además, el análisis por subgrupos reflejó mejores resultados de control bioquímico en el grupo tratado con altas dosis y PSA ≥ a 15 ng/mL. La toxicidad GU ≥ 2 resultó levemente superior para el grupo tratado con 80 Gy (17.5% *vs.* 10%, p=0.046), aunque no repercutió significativamente en la calidad de vida de los pacientes.

El desarrollo tecnológico permite disponer de técnicas tan sofisticadas como la IMRT, técnica mediante la cual se puede administrar dosis elevadas, superiores a las convencionales, altamente conformadas al volumen de tratamiento, con alta precisión, y minimizando la irradiación de los OAR (262, 303, 82). La IMRT consigue una alta conformación y un alto gradiente de dosis, lo cual junto con el desarrollo tecnológico de la IGRT (Radioterapia guiada por imagen), permite que la dosimetría sea reproducible, pudiéndose emplear el hipofraccionamiento de la dosis del que se pueden beneficiar los pacientes con CP como se ha visto previamente. Tras la publicación de diversos estudios preclínicos en los que se objetivó una disminución de la toxicidad comparando la IMRT frente a la RT-3D, diversas instituciones han publicado resultados muy satisfactorios, tanto en el control bioquímico de la enfermedad (70-74% en pacientes con CP de alto riesgo), como en relación con la toxicidad (toxicidad GU grado 2 del 10-20%, grado 3 < 5%; toxicidad GI grado 2 del 2-20%, y grado 3 en torno al 2%).

Según los resultados de estudios randomizados en los que se han empleado esquemas de tratamiento moderadamente hipofraccionados (2.4-4 Gy por fracción en 4-6 semanas) con IMRT-IGRT objetivan tasas de eficacia y toxicidad similares a las obtenidas con un fraccionamiento convencional con IMRT (351, 352). Asimismo, el esquema en el que se administran 70 Gy con un fraccionamiento de 2.5 Gy ha reportado excelentes resultados (353, 354). Por ello pueden considerarse una alternativa a esquemas de fraccionamiento convencional. La NCCN incluye la IMRT como una alternativa a la RT-3D en el tratamiento de estos pacientes.

Tabla 11. ESTUDIOS RANDOMIZADOS DE ESCALADA DE DOSIS DE RTE

Autor (Ref.) Institución	N[a]	Segui-miento	Protocolo	BAC[b]	SLRB[c]
Shipley (338) Harvard	201	5 años	RTE 67.2 (*boost* fotones) *vs.* **75.6** (*boost* protones) *CGE*[d]	NO	5 años 92%
Zietman (105, 337) Massachusetts	393	8.9 años	RTE (RT-3D+*boost* protones) 70.2 *vs.* **79.2** Gy	NO	5 años 91% 10 años 83%
Pollack (349) y Kuban (106) MD Anderson	305	5 años 8.7 años	RTE 70 *vs.* **78** Gy	NO	6 años 62%[e] 8 años 78%
Peeters (103) CKVO 96-10	669	4.2 años	RTE 68 *vs.* **78** Gy	21%	5 años 66%
Dearnaley (360) (107) MRC RT-01	843	10 años	RTE 64 *vs.* **74** Gy	100% 3-6 meses	10 años 55%[f]
Beckendorf GETUC (225)	306	5 años	RTE 70 *vs.* **80** Gy	NO	5 años 72%

a: Número de pacientes incluidos en el brazo de tratamiento con alta dosis de radioterapia; b: Terapia de deprivación androgénica (Porcentaje de pacientes que reciben BAC, duración); c: Definición de ASTRO a no ser que se indique lo contrario. Resultados del brazo de escalada de dosis; d: *Cobalt Gray Equivalent (CGE)*; e: Resultados referentes a los pacientes con PSA > 10 ng/ml; f: Fallo del PSA fue definido como PSA mayor de 2ng/ml, 6meseso más después del comienzo de la radioterapia y aumento del 50% o más del PSA nadir.

1.8.8.2 ESTUDIOS DE ESCALADA DE DOSIS CON TRATAMIENTO COMBINADO DE BAT/BBT Y RTE ± BAC

La escalada de dosis con el tratamiento combinado de BAT y RT-3D en pacientes con CP de alto y muy alto riesgo ha demostrado conseguir unas tasas muy satisfactorias de control tumoral, situándose la supervivencia libre de recaída bioquímica a 5 años entre el 59% y el 85%, pudiendo ser considerada así, como una alternativa a los tratamientos convencionales. En la Tabla 12, quedan recogidos estudios en los que se analiza dicha modalidad de tratamiento.

En una revisión sistemática publicada por Pieters y cols. (192), que incluye más de 180 publicaciones realizadas entre 1980 y 2007, se compara la eficacia de diferentes tratamientos como la RTE exclusiva (Dosis > 75 Gy) *vs.* RTE+BAT *vs.* RTE+BIP. Con el tratamiento combinado de RTE y BAT, a pesar de incluir pacientes con estadios de CP más avanzados, las tasas de SLRB y SG son significativamente mejores que con las otras modalidades de tratamiento.

En un estudio publicado por Shen y cols., se incluyeron 12.745 pacientes con CP de alto riesgo tratados con radioterapia exclusiva *vs.* BAT + RTE. Los pacientes tratados con el tratamiento combinado presentaron menores tasas de mortalidad cáncer específica en comparación con los tratados con RTE exclusiva (355).

Son dos los estudios aleatorizados en los que se analiza la combinación de braquiterapia con RTE, si bien, el único estudio randomizado de escalada de dosis en el que se emplea el tratamiento combinado con BAT y RTE en pacientes con CP de alto y muy alto riesgo es el publicado por Hoskin y cols. (191), publicaron su estudio randomizado que compara el tratamiento combinado con BAT y RTE con la RTE exclusiva. El tratamiento combinado con RTE y BAT supone una mejoría significativa de la SLE con reducción del 31% en el riesgo de recurrencia, y una tasa similar de toxicidad tardía GU y GI severa. Sin embargo, no se evidenciaron diferencias significativas en la SG. Este estudio, junto con otro estudio randomizado publicado por Sathya y cols. (177) que analiza el papel del tratamiento combinado con ^{192}I (BBT) y RT-3D en comparación del tratamiento con RT-3D exclusiva, y que muestra mejores tasas de control bioquímico y clínico, con toxicidad aceptable, hacen consideran la combinación con braquiterapia como una alternativa al tratamiento con RTE y BAC (2-3 años) en el CP de alto y muy alto riesgo.

No obstante, existen numerosos estudios disponibles en la literatura en los que se analizan los resultados obtenidos de tratamientos basados en BAT y RTE ± BAC (Tabla 18).

La combinación de BAC (2-3 años) con BAT y RTE constituye una indicación común para pacientes con CP de alto y muy alto riesgo. Los resultados obtenidos con la terapia trimodal son excelentes, pudiéndose alcanzar a largo plazo tasas de supervivencia libre de progresión del 87%, y de supervivencia cáncer específica del 91%

(69, 70). Sin embargo, no está claro si el BAC contribuye a mejorar los resultados. D'Amico y cols. analizaron 1.342 pacientes con PSA > 20 ng/mL y estadio clínico T3-T4 y/o GS 8-10. Los autores concluyen que el añadir RTE o BAC al tratamiento de braquiterapia no añade ventajas sobre el tratamiento de braquiterapia exclusiva. Sin embargo, hay estudios en los que se demuestra que la combinación de BAT, RTE y BAC disminuye la tasa de mortalidad cáncer específica con respecto al tratamiento de braquiterapia exclusiva (356). En otros análisis, no se objetiva mejoría en la tasa de fallo bioquímico al añadir BAC al tratamiento de braquiterapia y RTE (357, 358).

Tabla 12. ESTUDIOS RANDOMIZADOS DE ESCALADA DE DOSIS CON RTE + BAT/BBT ± BAC EN PACIENTES CON CP DE ALTO Y MUY ALTO RIESGO

Autor (Ref.) Institución	N[a]	Segui-miento	Protocolo	BAC[b]	SLRB[c]
Sathya (177)[f] Canadian	51	8.2 años	RTE 66 Gy/33 Fr *vs.* RTE 40/2 Gy + BBT (^{192}Ir) 35 Gy	NO	5 años 63%
Hoskin[e] (191) CCMVH	109	7 años	RTE 55 Gy/20 Fr *vs.* RTE 35.75 Gy + BAT 8.5 Gy x2 Fr	76% 6 meses-3 años	7 años 66%[d]

a: Número de pacientes de alto y muy alto riesgo incluidos en el estudio; b: de deprivación androgénica (Porcentaje de pacientes que reciben BAC, duración); c: Definición de la ASTRO a no ser que se indique lo contrario; d: Pacientes de riesgo intermedio (40%), Alto riesgo (63%) y bajo riesgo (7%); e: Estudio randomizado, el grupo control se trata con RTE 55 Gy/20fr.f*: Boost* con BBT

1.8.8.2.1 COMPLICACIONES DESCRITAS CON BAT Y RTE ± BAC

La combinación de RTE y BAT permite la escalada de dosis en próstata con buenos resultados oncológicos, minimizando la toxicidad aguda o tardía en pacientes con CP localizado de alto riesgo o CP localmente avanzado (359-362).

Cuando se emplean esquemas combinados de tratamiento del CP con la intención de escalar la dosis total de radioterapia, con cierta frecuencia es difícil discernir a qué parte del tratamiento hay que atribuir la toxicidad objetivada, tanto la toxicidad GU, como la GI.

En los estudios en los que se ha combinado BAT con RTE ± BAC, los eventos GU grado ≥ 2 ocurren entre el 6.2% y 28% de los pacientes (215) (303) (54, 201, 363, 364), y los eventos grado ≥ 3 ocurren entre el 2.1 y el 31% (177, 215) (303) (54, 191, 201, 202, 363, 364) de los pacientes (Tabla 19).

En pacientes con CP de alto y muy alto riesgo tratados con BAT combinada con RTE y análogos LHRH durante 2-3 años, la evaluación del impacto de la RT sobre la función sexual es compleja, ya que el BAC incrementa el riesgo a desarrollar disfunción eréctil (201). No obstante, la tasa de disfunción eréctil en pacientes tratados con BAT y RTE sin BAC, es variable. En algunos estudios se describen tasas de disfunción eréctil aproximadas del 40% (215). Otros muestran tasas de impotencia a 5 años del 51%, apareciendo antes del año tras el tratamiento (206).

En cuanto a la toxicidad GI, en la Tabla 19 se muestran los resultados de los estudios asociando a diferentes esquemas de tratamiento en los que se combina la BAT y la RT-3D ± BAT, situándosela tasa de toxicidad tardía GI grado ≥ 2 se sitúa entre el 2.1%y el 17% (303) (54, 201, 363, 364), y la grado ≥ 3 entre el 0-6% (177, 215) (303) (54, 191, 201, 363, 364).

Los factores que pueden influir en el desarrollo de complicaciones se describen en un apartado posterior de este trabajo.

HIPÓTESIS

2 HIPÓTESIS

La administración de dos fracciones de braquiterapia de alta tasa de 9.5 Gy/fracción en lugar de cuatro fracciones de 4.75 Gy/fracción, empleadas en el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma de próstata de alto y muy alto riesgo con la intención de incrementar la dosis total de irradiación, y como parte de un tratamiento trimodal que incluye radioterapia externa y bloqueo androgénico completo de larga duración (2-3 años), consigue resultados equivalentes, tanto en términos de control de la enfermedad como de tolerancia, lográndose una mejor reproducibilidad dosimétrica y un mayor confort del paciente, manteniendo la seguridad y la eficacia.

OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

1. Evaluar y comparar los resultados obtenidos en el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma de próstata de alto y muy alto riesgo, en términos de supervivencia libre de recaída bioquímica, de dos estudios prospectivos fase II consecutivos (Protocolo HDR4 y Protocolo HDR2) llevados a cabo en la Clínica Universidad de Navarra.

2. Evaluar y comparar los resultados obtenidos en el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma de próstata de alto y muy alto riesgo, en términos de toxicidad tardía tanto de tipo genitourinario como gastrointestinal, de dos estudios prospectivos fase II consecutivos (Protocolo HDR4 y protocolo HDR2) llevados a cabo en la Clínica Universidad de Navarra.

PACIENTES Y MÉTODOS

4 PACIENTES Y MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDIO

El presente trabajo comunica los resultados de la evaluación y comparación de dos estudios clínicos prospectivos fase II consecutivos, cuyas características se detallan más adelante, llevados a cabo en el Servicio de Oncología Radioterápica de la Clínica Universidad de Navarra. Ambos estudios cuentan con la aprobación del comité de ética de nuestra institución.

- El primer estudio se denominó **Protocolo HDR4**, e incluyó 183 pacientes tratados en nuestro centro entre Enero de 2001 y Octubre de 2007.

- El segundo estudio se denominó **Protocolo HDR2**, e incluyó 56 pacientes tratados entre Noviembre de 2007 y Julio de 2012.

Los motivos por los que se decidió realizar un cambio de protocolo en nuestro servicio, optando por un esquema de braquiterapia de alta tasa más corto en el tiempo, fueron tres:

1) Incrementar la eficacia de la administración de 2 fracciones de dosis superior cada una en lugar de 4 fracciones, basados en la información publicada entre 2001-2007.
2) Disminuir la incertidumbre derivada del movimiento del aplicador inter-fracción, tratando de mejorar la precisión y seguridad en el volumen de tratamiento al administrarse éste en dos fracciones en lugar de en cuatro.
3) Conseguir un mayor confort del paciente, y mejorar la logística del departamento con un menor consumo de recursos.

4.2 SELECCIÓN DE PACIENTES

4.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Ambos estudios incluyeron pacientes con diagnóstico anatomopatológico confirmado mediante biopsia prostática transrectal por sextantes o ampliada (10-12

cilindros), realizada por un Urólogo, de adenocarcinoma de próstata de alto y muy alto riesgo, según estadificación de la sétima edición de la *AJCC* (2010) (38), y siguiendo los criterios de la NCCN: Los pacientes con un único factor de alto riesgo (PSA > 20 ng/mL, GS 8-10 y estadio clínico T3-T4N0M0), o dos factores de riesgo intermedio (PSA 10-20 ng/mL, GS 7 y estadio clínico T2cN0M0) fueron clasificados como de **alto riesgo**; y los pacientes con un único factor de muy alto riesgo (estadio clínico ≥ T3b), dos factores de alto riesgo o la combinación de dos factores de riesgo intermedio, y uno de alto riesgo, fueron clasificados como pacientes de **muy alto riesgo**.

Previo a su inclusión en los estudios, todos los pacientes fueron evaluados por un Oncólogo Radioterápico mediante historia y exploración física completas, y analítica consistente en hemograma, creatinina, pruebas de función hepática, pruebas de coagulación, y PSA sérico. Como parte de los estudios preoperatorios, se incluyó radiografía simple de tórax y electrocardiograma.

La estadificación por imagen se realizó mediante tomografía axial computarizada (TAC) abdomino-pélvica, o resonancia magnética nuclear (RMN) pélvica, además de gammagrafía ósea.

Todos los pacientes fueron evaluados por un Anestesiólogo antes de realizarse el procedimiento de braquiterapia, asegurando que los estudios preoperatorios fueran óptimos, y que el paciente no estuviera tomando medicamentos ni anticoagulantes, ni antiinflamatorios no esteroideos, firmándose consentimiento informado para la anestesia.

Los pacientes fueron informados del diagnóstico, pronóstico, y otras alternativas terapéuticas, así como de los posibles beneficios y efectos secundarios tanto agudos como tardíos que pudieran derivarse del tratamiento propuesto. Todos firmaron previamente el consentimiento informado.

4.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes con esperanza de vida menor de 5 años.
2. Pacientes con PSA sérico > 100 ng/mL.
3. Pacientes con afectación ganglionar y/o a distancia.
4. Pacientes con irradiación pélvica previa.

5. Pacientes con contraindicación absoluta y/o relativa para recibir anestesia epidural, raquídea, o general por si ésta fuera necesaria.
6. Pacientes con contraindicación absoluta y/o relativa para recibir tratamiento hormonal.
7. Pacientes tratados con BAC más de 3 meses antes del inicio del primer tratamiento con radioterapia, ya sea RT-3D o BAT.
8. Pacientes con seguimiento menor de 2 años tras finalización del tratamiento.

4.3 PROGRAMA DE TRATAMIENTO

Todos los pacientes fueron tratados con un programa multidisciplinar de tratamiento que incluyó radioterapia externa, braquiterapia de alta tasa, y bloqueo androgénico completo de larga duración (2-3 años).

Protocolo HDR4 (Enero 2001-Octubre 2007):

- Radioterapia externa
- **Cuatro** fracciones de braquiterapia de alta tasa
- Bloqueo androgénico completo

Protocolo HDR2 (Noviembre 2007-Julio 2012):

- Radioterapia externa
- **Dos** fracciones de braquiterapia de alta tasa
- Bloqueo androgénico completo

4.3.1 RADIOTERAPIA EXTERNA

Todos los pacientes recibieron radioterapia externa previa inmovilización de la región pélvica en posición de decúbito supino mediante un colchón de vacío o de resinas catalíticas, y realización de TAC de simulación pélvico (TAC Siemens™) con la vejiga y el recto vacíos, obteniéndose cortes de 0.5 cm de grosor cada 0.5 cm para planificación dosimétrica mediante un planificador Helax-TMS versión 5.6-6 hasta el año 2007, y con un planificador ADAC-Pinnacle a partir de entonces.

En cada uno de los cortes de TAC, se delimitaron tanto los volúmenes tumorales (*CTV* y *PTV*), como los de los órganos a riesgo (asas intestinales, recto, vejiga y cabezas femorales), de acuerdo con las recomendaciones de la *International Commission on Radiation Units and Measurements* (*ICRU*) Reports 50 *y* 62 (94, 95) (Figura 8).

Todos los pacientes del protocolo HDR4, y 30 de los 56 pacientes del protocolo HDR2, fueron tratados con RT-3D.

La nomenclatura de los volúmenes tumorales, así como las dosis de prescripción de la primera fase (irradiación del PTV1) y de la segunda fase (irradiación del PTV2) del tratamiento de RT-3D fueron las siguientes:

PTV_1 = CTV_1+CTV_2+ CTV_3+margen 1.5-2cm = 45 Gy en 25 fracciones, 1.8 Gy/fracción

PTV_2 = CTV_2+CTV_3+margen 1.5-2cm = 9 Gy en 5 fracciones, 1.8 Gy/fracción

donde CTV_1 = Ganglios linfáticos pélvicos (presacros, iliacos, y obturadores bilaterales), CTV_2 = Vesículas seminales, y CTV_3 = Próstata.

La RT-3D del PTV_1 se realizó mediante técnica de 4 campos isocéntricos en caja, antero-posterior, postero-anterior, lateral derecho y lateral izquierdo.

Los últimos 26 pacientes incluidos en el protocolo HDR2, fueron tratados con IMRT por disponerse de dicha técnica en nuestro departamento, empleándose los mismos criterios para la delimitación de volúmenes que en RT-3D. Entre enero de 2009 y mayo de 2011, se trataron 16 pacientes, empleando fraccionamiento convencional. A partir de septiembre de 2011, se cambió el protocolo a técnica de hipofraccionamiento, tratándose así 10 pacientes.

Las dosis de prescripción al PTV1 y al PTV2 del tratamiento de IMRT fueron las siguientes:

	Fracc. Convencional (25 fracciones)	***Hipofraccionamiento*** (15 fracciones)
PTV_1= $CTV_1 + CTV_2 + CTV_3$+ margen 0.5-1cm =	45 Gy, 1.8 Gy/fracción	40 Gy/2.66 Gy/fracción
PTV_2= $CTV_2 + CTV_3$+ margen 0.5-1cm =	54 Gy, 2.16 Gy/fracción	42 Gy/2.8 Gy/fracción

El algoritmo de cálculo empleado en estos pacientes tratados con IMRT fue *Colapsed Cone* (Convolución/superposición) del que está dotado el sistema de planificación ADAC. En todos los pacientes tratados con IMRT, se realizó verificación previa de la dosimetría sobre maniquí por parte del Servicio de Radiofísica de nuestro centro. Se midió tanto la dosis absoluta con cámara de ionización en varios puntos del maniquí, entre 1 y 4, no aceptándose desviaciones superiores al 2-3% de la dosis calculada con el planificador; como la dosis relativa mediante película, poniendo como criterio que el factor gamma fuera superior al 95%.

Todos los pacientes fueron tratados con la energía de fotones de 15 MV generados en un acelerador lineal Siemens Primus™, y en un acelerador lineal Siemens ONCOR™, ambos dotados de un colimador multiláminas con el que se han conformado los campos de tratamiento.

En todos los pacientes se realizó control del tratamiento por imagen, mediante placas ortoganales de kilovoltaje, Primeview™, o mediante ConeBeam CT en los pacientes tratados en el acelerador Siemens Oncor™.

Figura 8. REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE LOS VOLÚMENES DE PLANIFICACIÓN Y DOSIS

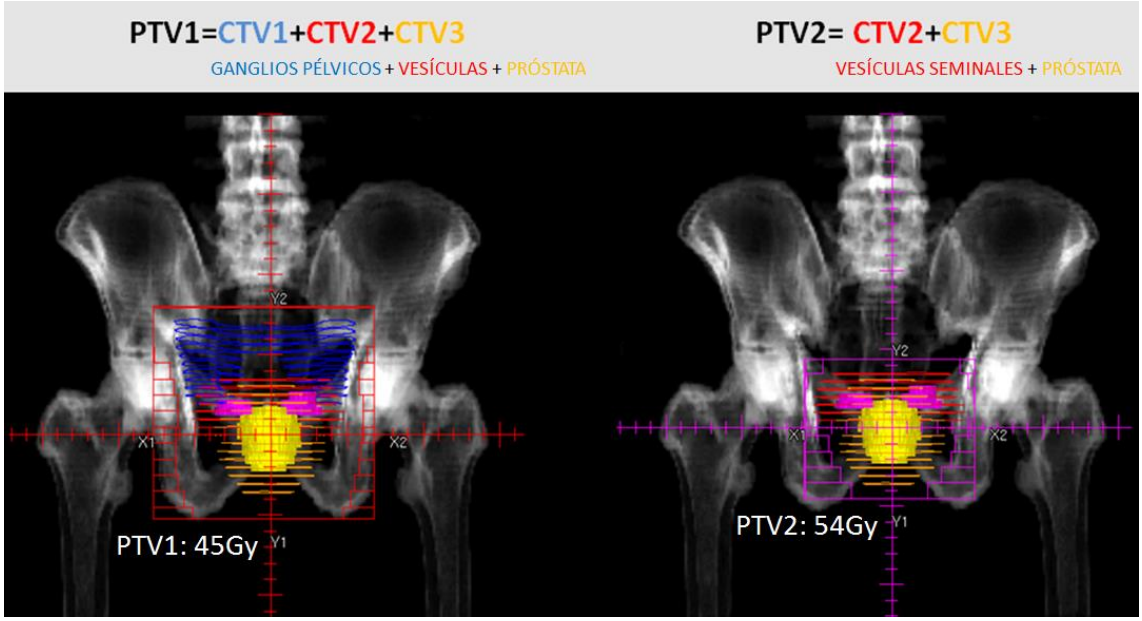


Imagen tomada del Servicio de Oncología Radioterápica de la Clínica Universidad de Navarra.

4.3.2 BRAQUITERAPIA

La metodología del procedimiento de braquiterapia fue similar en ambos protocolos. La braquiterapia se administró 1-2 semanas después de completarse el tratamiento de radioterapia externa en todos los pacientes del protocolo HDR4, y en la mayoría de los pacientes tratados con el protocolo HDR2. En el año 2011, se modificó el protocolo HDR2, invirtiéndose el orden de los tratamientos, y realizándose el procedimiento de braquiterapia 3-4 semanas antes que la radioterapia externa. El argumento que justificó dicho cambio fue el aprovechamiento de los marcadores fiduciales (semillas de oro) insertados en el procedimiento de braquiterapia para guiar mediante imagen el tratamiento con radioterapia externa posterior.

Entre el 2001 y 2011, el implante se realizó en quirófano, y el TAC de planificación 1-2 horas después. A partir del 2011, el procedimiento de braquiterapia se realizó en una sala quirofanizada, equipada con un TAC, situada dentro del servicio de Oncología Radioterápica.

Todos los procedimientos de braquiterapia fueron llevados a cabo bajo anestesia locorregional (raquídea), y con el paciente colocado en posición de litotomía. Se

comenzó realizando una ecografía transrectal (*biplanar TRUS*) para localización y visualización de la zona a implantar, fijando previamente el ecógrafo mediante un estabilizador a la mesa donde se encuentra tumbado el paciente. Una vez identificados el ápex y la base de la próstata con la ecografía, éstos se marcaron con dos semillas de oro.

Posteriormente, el procedimiento continuó con la inserción por vía transperineal guiada por ecografía, y siguiendo las coordenadas codificadas alfanuméricamente de una plantilla perineal, de una mediana de 12 agujas metálicas (6-21) de 20 cm de longitud y 18 G de grosor. Las agujas se insertaron en la próstata (y en las vesículas seminales afectas), colocándose el extremo cefálico al menos 1 cm craneal a la base de la próstata con la intención de compensar el desplazamiento caudal que frecuentemente tiene lugar tras el implante (365, 366). Finalizado el implante, se aseguró su posición fijándolo al periné del paciente mediante suturas de seda.

Una vez concluido el implante de braquiterapia, todos los pacientes fueron sometidos a un proceso de verificación. Entre los años 2001 y 2011, éste se llevó a cabo mediante radiografías convencionales, seguido 1 a 2 horas después de un TAC de planificación, obteniéndose cortes de 3 mm de espesor cada 3 mm, previa introducción de contraste yodado diluido en la vejiga, y con un marcador en el recto para facilitar la definición de ambos volúmenes al realizar la dosimetría. A partir del 2011, la verificación se realizó de forma inmediata a la finalización del implante en el TAC del que está dotada la sala quirofanizada.

El planificador de braquiterapia empleado entre 2001-2006 fue ABACUS (versión 3.55, Gammamed), y Brachyvision™ (Varian Medical System, Inc, Palo Alto, CA) a partir de entonces. Para la definición tanto de los volúmenes de tratamiento, como de los órganos a riesgo (recto, vejiga y uretra prostática), se siguieron las recomendaciones de la *ICRU* No 58 (367). Así, se definió CTV3 como la próstata, aplicando un margen de 10 mm asimétricamente en las áreas en las que se objetivó extensión extracapsular mediante RM. El PTV3 se generó contorneando la próstata sin márgenes adicionales. En cada uno de los cortes de TAC, se delimitaron las agujas metálicas implantadas.

La restricción de dosis aplicada en los órganos a riesgo, así como la dosis de prescripción de braquiterapia, que en todos los pacientes se realizó al D_{90} del CTV3 (dosis

que recibe el 90% del volumen del CTV3), siguiendo los criterios de la Sociedad Americana de Braquiterapia (368), se recogen en la Tabla 13, y se ilustran con la Figura 9. En el protocolo HDR2, se han utilizado limitaciones de dosis más restrictivas, siendo prioritario en la dosimetría de la planificación respetar el siguiente orden jerárquico en las restricciones: 1º) D_{10} Rectal, 2º) D_{10} Vesical, y 3º) D_{media} Uretral, considerándose así secundaria la dosis de prescripción alcanzada en el CTV3D_{90}.

Para calcular la dosis equivalente biológica administrada con el tratamiento combinado de BAT y RTE, se ha empleado una fórmula derivada del modelo lineal cuadrático: Dosis equivalente biológica a 2-Gy: EQD2 (*Equivalent Dose in 2-Gy Fractions)*, descrita por Withers en 1983, que es la siguiente:

$$EQD2 = \mathrm{D}\left(\frac{\mathrm{d} + \alpha/\beta}{2 + \alpha/\beta}\right),$$

donde D es la dosis total administrada, d es la dosis por fracción, y α/β siguen los valores descritos previamente.

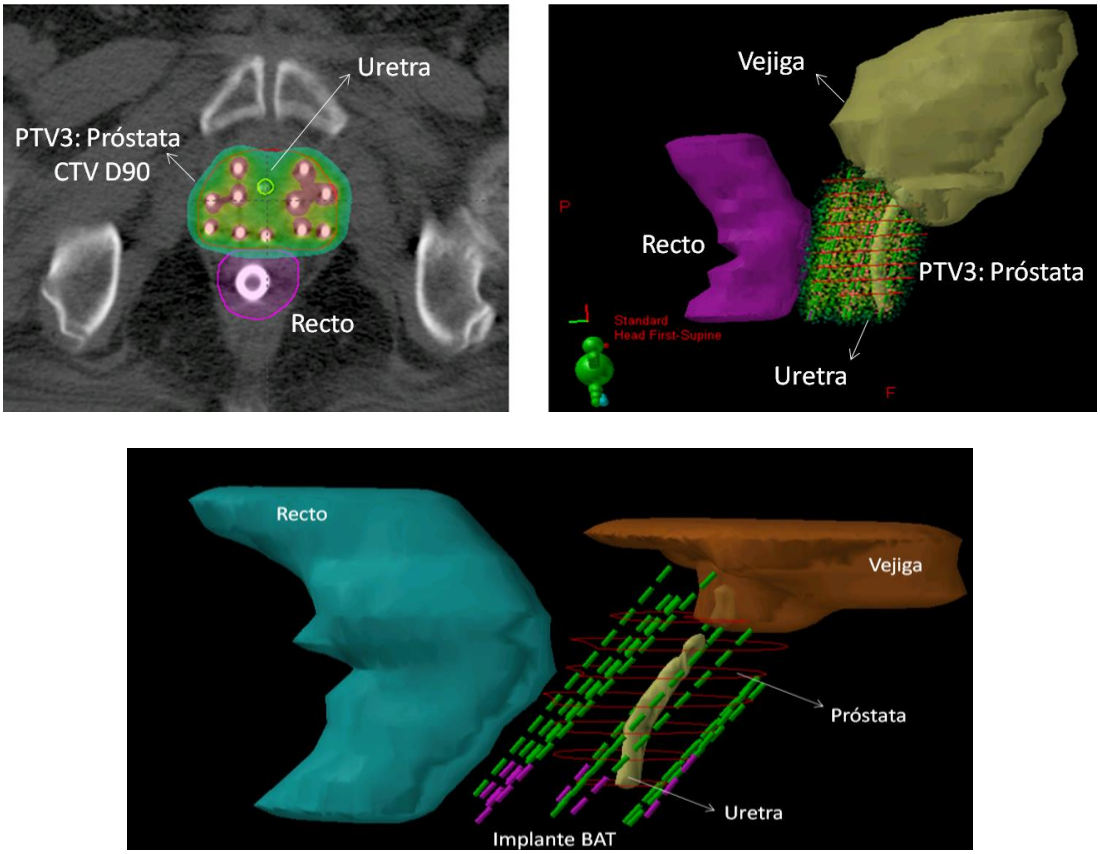
La ventaja del empleo de esta fórmula es que permite la comparación entre las diversas series publicadas de pacientes que han sido tratados con diferentes esquemas de fraccionamiento.

Tabla 13. DOSIS DE PRESCRIPCIÓN Y RESTRICCIONES DOSIMÉTRICAS DE LOS OAR

	Protocolo HDR4	**Protocolo HDR2**
Dosis de prescripción al D_{90} CTV3	4.75 Gy/4 Fr[a]	9.5 Gy/2 Fr[a]
Dosis de restricción de los OAR		
D_{10} Rectal	< 70% de la DP	< 55% de la DP
D_{10} Vesical	< 80% de la DP	< 65% de la DP
D_{media} Uretral	< 115% de la DP	< 100% de la DP

D_{90}: Dosis que recibe el 90% del volumen; D_{10}: Dosis que recibe el 10% del volumen; D_{media}: Dosis media; DP: dosis de prescripción; [a] : Tiempo mínimo que debe transcurrir entre cada fracción: 6 horas

Figura 9. REPRESENTACIÓN GRÁFICA DEL IMPLANTE Y DOSIMETRÍA DE LA BRAQUITERAPIA.



Imágenes tomadas del Servicio de Oncología Radioterápica de la Clínica Universidad de Navarra.

Como herramienta para elegir el plan óptimo de tratamiento de braquiterapia, se emplearon los HDVs, generados por el planificador de BAT, estableciéndose un orden jerárquico de prioridades: el primer objetivo a alcanzar fue la restricción de la dosis rectal, seguido de la de vejiga, y uretra, y asignándose a la dosis de prescripción al D_{90} del CTV3 el último lugar en el orden de prioridades. Los tiempos de parada fueron ajustados de forma manual hasta obtener la dosimetría óptima, teniendo en cuenta también las incertidumbres derivadas del movimiento del órgano y/o los desplazamientos de las agujas (369, 370). Además de los HDVs, se valoraron los índices de homogeneidad (0.69 Gy con el protocolo HDR4 *vs.* 0.75 con el protocolo HDR2; p=0.0001) y de conformidad (0.64 con el protocolo HDR4 *vs.* 0.71 con el protocolo HDR2; p=0.05) (Tabla 15).

Tras recibir la aprobación por parte del Oncólogo Radioterápico y del Radiofísico, los planes de BAT se transfirieron a la consola de control del dispositivo de administración del tratamiento de BAT (*Afterloader*), equipado con una fuente de ^{192}Ir con actividad nominal de 10 Ci. Previamente al inicio del tratamiento, el técnico de radioterapia comprobó minuciosamente las posiciones y los tiempos de parada de la fuente radiactiva. Las agujas metálicas insertadas en la próstata se conectaron mediante guías plásticas huecas al *afterloader* por las que se desplaza la fuente radiactiva.

La verificación del implante se realizó cada día antes del primer tratamiento. El acto de verificación consistió en comprobar la posición de las agujas en relación con las semillas colocadas en el ápex y en la base de la próstata. En los casos en los que el desplazamiento de las agujas sobrepasaba los 20 mm, se procedió a su recolocación y realización de nueva dosimetría, mientras que si el desplazamiento no sobrepasaba los 20 mm, únicamente se reposicionó el implante sin repetir la dosimetría.

Entre el 2001 y el 2011, la verificación del implante se realizó mediante una radiografía simple de pelvis que se comparaba con las radiografías realizadas al finalizar el implante en quirófano. A partir del 2011, la verificación se realizó mediante un topograma adquirido en el TAC de planificación de sala quirofanizada, y comparando dicho topograma con el inicial.

El paciente permaneció ingresado en una planta de hospitalización en posición de decúbito lateral alternativo (cambio derecha/izquierda cada 3-4 horas) hasta la retirada del implante, para minimizar la posibilidad de desplazamiento del mismo durante la totalidad de su estancia hospitalaria, recibiendo, a cargo de la Unidad del Dolor de la Clínica Universidad de Navarra, la analgesia precisa a través del catéter epidural. Tras la administración de la última fracción de BAT, el implante fue retirado, siendo el paciente dado de alta tras verificar la ausencia de complicaciones agudas (hematuria, retención aguda de orina, etc.).

De forma profiláctica, se prescribieron antibióticos orales (Ciprofloxacino 500 mg cada 12 horas, desde el primer hasta el séptimo día tras el implante), α-bloqueantes durante tres meses, y analgesia en función del dolor.

En todos los pacientes se ha realizado el cálculo de la dosis total administrada con el protocolo completo de irradiación, empleándose para ello la EQD2 siguiendo el modelo lineal cuadrático.

4.3.3 BLOQUEO ANDROGÉNICO COMPLETO (BAC)

Todos los pacientes de este estudio recibieron el mismo esquema de terapia hormonal de larga duración durante 2-3 años. EL BAC comenzó coincidiendo con el inicio o 3 meses antes de la irradiación, bien de la RTE o de la BAT (la que se iniciara primero), y consistió en:

- Administración de un fármaco antiandrogénico no esteroideo (Por ejemplo, Bicalutamida®) por vía oral, un comprimido al día durante los 10 primeros días.
- Administración de análogo de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) (por ejemplo, Decapeptyl® o Zoladex®) administrado con inyecciones en cadencia trimestral o semestral hasta completar dos años de tratamiento. El tratamiento con análogo de LHRH se inicia transcurridos 10 días del comienzo del tratamiento con el fármaco antiandrógeno.

4.3.4 SEGUIMIENTO

Durante el tratamiento de radioterapia externa, los pacientes fueron valorados con una periodicidad semanal. A los 15 días de la realización del procedimiento de BAT, se estableció contacto telefónico con la intención de valorar la existencia de efectos adversos agudos.

Posteriormente, se ha realizado un seguimiento en el tiempo tanto de los efectos adversos de los tratamientos, como de la evolución de la enfermedad. La primera consulta médica fue al mes de haber finalizado el programa completo de radioterapia, seguida de revisiones trimestrales durante el primer año, semestrales hasta los cinco años, y con periodicidad anual a partir de dicho momento.

4.4 METODOLOGIA ESTADÍSTICA

4.4.1 EVENTOS EVALUABLES

Los eventos evaluados para cada uno de los protocolos de este estudio han sido:

1) Recaída bioquímica de la enfermedad, para lo cual se ha empleado la definición de "nadir + 2" o *Phoenix* (328), considerándose recaída bioquímica a la elevación de 2ng/mL sobre el valor nadir del PSA tras el tratamiento.

2) Toxicidad tardía genitourinaria y gastrointestinal, para cuya valoración se ha empleado la escala de la *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (v.2.0) (371), versión vigente cuando se trató el primer paciente del primer protocolo.

Se han considerado evaluables aquellos pacientes con un seguimiento clínico y analítico mínimo de 2 años tras haber finalizado el tratamiento de radioterapia.

4.4.2 VARIABLES ANALIZADAS

4.4.2.1 VARIABLES CLÍNICAS

Edad, antecedente de RTU y características del tumor: Estadio *AJCC* (372), valor de PSA pretratamiento, GS, y la categoría de riesgo según guías de la NCCN (373).

4.4.2.2 VARIABLES DOSIMÉTRICAS

Datos dosimétricos obtenidos del HDV tanto de los volúmenes tumorales, como de los órganos a riesgo.

El cálculo dosimétrico del programa terapéutico completo se ha realizado con la Dosis Biológica Equivalente 2 Gy (EQD2) mediante la utilización del modelo lineal cuadrático, empleándose ratio α/β de 1.2 para el CTV3 (próstata) y un α/β de 3 para tejidos sanos de los OAR (vejiga, recto y uretra).

Los parámetros dosimétricos analizados del tratamiento con BAT fueron:

- D_{10} vesical (dosis que recibe el 10% de la vejiga)
- D_{10} rectal (dosis que recibe el 10% del recto)
- D_{media} uretral
- D_{90} del CTV (dosis que recibe el 90% del CTV)
- V_{100} y V_{150} del CTV (el volumen del *CTV* que recibe al menos el 100% y 150% de la isodosis de prescripción, respectivamente)
- TV_{100} (valor absoluto del volumen de tejido que recibe al menos el 100% de la isodosis de prescripción)

- CTV post-planificación (el volumen de la próstata sin margen)
- Índice de homogeneidad de dosis (IHD = V_{100} - V_{150} /V_{100})
- Índice de conformación (IC = V_{100} /TV_{100})

Los parámetros dosimétricos analizados del tratamiento con RTE fueron:

- D_{95} del CTV (dosis que recibe el 95% del volumen del CTV)
- D_5 vesical (dosis que recibe el 5% de la vejiga)
- D_5 rectal (dosis que recibe el 5% del recto)
- D_{media} uretral (dosis media que recibe la uretra)

4.4.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se ha llevado a cabo empleando el programa *Statistical Packagefor Social Sciences (SPSS)* versión 20.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL).

Se ha realizado estadística descriptiva de todas las variables, tanto cualitativas (nominales y ordinales), como cuantitativas (discretas y continuas).

Para las variables cualitativas, se obtuvo el valor de la distribución de frecuencias de cada una de las categorías, presentándose los datos en forma de recuentos absolutos y porcentajes. Para estudiar la posible asociación entre dos variables cualitativas binarias, se empleó el test de Chi-cuadrado, si las frecuencias esperadas no eran inferiores a 5, y la prueba exacta de Fisher cuando en la tabla de 2x2 alguno de los valores esperados era menor de 5.

Para las variables cuantitativas, los resultados se presentaron con la mediana como medida de tendencia central, y la desviación típica, aun cuando las variables seguían una distribución normal. Se empleó la prueba t de Student para comparar variables cuantitativas continuas entre dos muestras independientes que seguían una distribución normal (Se verificó la normalidad de las variables cuantitativas mediante la prueba de Shapiro-Wilks cuando el tamaño muestral fue menor de 50, y por Kolmogorov-Smirnov con la correlación de Lilliefors si fue mayor de 50), y la prueba U de Mann-Whitney en caso contrario.

Para estimar la probabilidad de supervivencia libre de recaída bioquímica (medianas y porcentajes) en diversos puntos del seguimiento para cada uno de los

protocolos por separado, se empleó el método no paramétrico de Kaplan-Meier (374). Asimismo, se utilizó el test de Haensz el (*log-rank)* para comparar las curvas de supervivencia libre de recaída bioquímica entre los dos protocolos estudiados, HDR4 y HDR2.

Para determinar la existencia de posibles asociaciones ente diversas variables y la toxicidad ocasionada por los tratamientos, se empleó la regresión logística binaria.

Se consideró como significativo en todos los resultados estadísticos, un valor de *p* bilateral inferior a 0.05.

RESULTADOS

5 RESULTADOS

Se detallan a continuación los resultados de un total de 239 pacientes, 183 pacientes tratados entre Enero de 2001 y Octubre de 2007 con el protocolo **HDR4**, y 56 pacientes tratados entre Noviembre de 2007 y Julio de 2012 con el protocolo **HDR2**.

5.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

Las características tanto de los pacientes como del tumor quedan recogidas en la Tabla 14.

Los pacientes incluidos en el protocolo HDR2 son más jóvenes (p=0,025), y presentan mayor porcentaje de RTUs previas (p=0,001) con respecto a los pacientes del protocolo HDR4.

Las características del tumor en cuanto al GS y el PSA pretratamiento fueron similares en ambos protocolos. Se observa un mayor porcentaje de casos avanzados, según el estadio siguiendo criterios de la *AJCC* (372) en los pacientes del protocolo HDR2 (p=0,03). En la mayoría de los pacientes del protocolo HDR2, se ha empleado la RMN como prueba de estadificación. Sin embargo, al considerarse todos los factores de riesgo, la proporción de pacientes categorizados como alto y muy alto riesgo siguiendo los criterios de las guías NCCN (versión 2.2014), son similares en ambos protocolos, por lo que hemos considerado ambos protocolos comparables.

Tabla 14. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES Y DEL TUMOR

	HDR4 (n=183)		**HDR2** (n=56)		*p*
	n	%	n	%	
Edad					0.025
< 70 años	83	45.4	35	62.5	
≥ 70 años	100	54.6	21	37.5	
Antecedente RTU	5	2.7	8	14.3	0.001
Gleason					ns
Gleason 2-6	51	27.9	14	25	
Gleason 7	75	41	21	37.5	
Gleason 8-10	57	31.1	21	37.5	
PSA pretratamiento					ns
< 10 ng/mL	48	26.2	23	41.1	
10 – 19.9 ng/mL	70	38.3	20	35.7	
≥20 ng/mL	65	35.5	13	23.2	
Estadio *AJCC*					0.03
T1b-T2a	36	19.7	11	19.6	
T2b-T2c	104	56.8	18	32.1	
T3a	25	13.7	16	28.6	
T3b-T4	18	9.8	11	19.6	
Categoría de Riesgo NCCN#					
Único Factor					ns
Riesgo intermedio	65	35.5	13	23.2	
Alto Riesgo	100	54.6	32	57.1	
Muy alto Riesgo	18	9.8	11	19.6	
Factores combinados					ns
Alto Riesgo	117	63.9	29	51.8	
Muy alto Riesgo	66	36.1	27	48.2	

n: Número de pacientes; *p*: Las variables se han comparado con el test de la Chi-cuadrado; #: Estadio según American Joint Committee on Cancer 6ª edición; ns: Diferencias no significativas;

5.2 CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO

5.2.1 CARACTERÍSTICAS DE LA RADIOTERAPIA EXTERNA

La dosis total de prescripción de los pacientes tratados con RT-3D 45 Gy en 25 fracciones, 1.8 Gy por fracción, 5 días por semana con técnica de 4 campos isocéntricos en caja, seguido de la sobreimpresión al volumen PTV2 de 9 Gy en 5 fracciones con la misma técnica y fraccionamiento. Las isodosis de prescripción más frecuentemente empleadas fueron del 95-98%.

Entre los pacientes tratados con IMRT, la mediana de dosis administrada al PTV_2 fue de 54.5 Gy (límites, 53.34-56), y al PTV1 de 45 Gy (límites, 43-46), en una mediana de 25 fracciones para los 16 pacientes tratados con fraccionamiento convencional. En los 10 pacientes tratados con hipofraccionamiento, la mediana de dosis administrada al PTV2 fue de 43.38 Gy (límites, 41.83-44.36), y al PTV1 de 40 Gy (límites 39.8-41.5), en una mediana de 15 fracciones. El tratamiento se administró mediante 7 giros de *gantry*, una mediana de 51 segmentos (límites, 28-78), y con técnica de *step-and-shoot*.

5.2.2 CARACTERÍSTICAS DEL IMPLANTE DE BRAQUITERAPIA

5.2.2.1 PARÁMETROS TÉCNICOS

La mediana de agujas metálicas insertadas en los pacientes de ambos protocolos fue 12 (límites, 6-21), siendo la distribución más frecuente (98%) la correspondiente a la colocación de 5 agujas en el tercio posterior de la próstata, 4 agujas en la parte media (no se implantó la aguja central para excluir la uretra), y tres agujas en el tercio anterior. En un 2% de los implantes, la distribución se ajustó de acuerdo a la anatomía del paciente.

5.2.2.2 PARÁMETROS DOSIMÉTRICOS

No hay diferencias significativas en el volumen del CTV de los pacientes tratados con el protocolo HDR4, y de los incluidos en el protocolo HDR2, debido a que los criterios de contorneo de esta estructura fueron los mismos. Sin embargo, tanto el índice de homogeneidad de dosis, como el índice de conformidad en los implantes de los pacientes del protocolo HDR2 fueron superiores (p=0.0001 y p=0.05, respectivamente), hecho en probable relación con una mejora en la calidad de la planificación de la BAT.

La mediana de dosis física administrada al $CTVD_{90}$ fue de 10 Gy $\pm$ 0.44 (límites, 7.8-11) con el protocolo HRD4, y de 18 Gy $\pm$ 0.9 (límites, 15.2-20) con el protocolo HDR2.

Teniendo en cuenta de forma conjunta los tratamientos de BAT y RTE, la dosis biológica 2 Gy equivalente alcanzada sobre el $CTVD_{90}$ fue significativamente superior en los pacientes incluidos en el protocolo HDR2 frente a los del protocolo HDR4: 110.5 Gy *vs.* 89.8 Gy (p=0.0001), cumpliéndose así el objetivo de escalada de dosis planteado con el cambio del protocolo.

Por otra parte, este incremento de dosis biológica 2 Gy equivalente en el protocolo HDR2, repercutió en un incremento de dosis significativo en la D_{10} del recto (p=0.0001), y en la D_{media} de la uretra (p=0.0001), a pesar de haber establecido mayores limitaciones de dosis para los pacientes tratados con este protocolo. Sin embargo, no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en la D_{10} vesical entre ambos protocolos.

Los parámetros dosimétricos quedan recogidos en la Tabla 15.

Tabla 15. PARÁMETROS DOSIMÉTRICOS DEL TRATAMIENTO

	HDR4	**HDR2**	***p*[d]**
Braquiterapia			
CTV_3[a]			
Volumen (cm^3)	42.5 ± 21.1	42.4 ± 19.7	ns
D_{90} (Gy)[b]	39.2 ± 3.0	58.1 ± 5.2	0.0001
IHD[c]	0.69 ± 0.1	0.75 ± 0.1	0.0001
IC[e]	0.64 ± 0.1	0.71 ± 0.3	0.05
OAR[f]			
Vejiga D_{10} (Gy)	12.0 ± 3.7	10.8 ± 3.1	0.034
Recto D_{10} (Gy)	10.8 ± 2.6	14.4 ± 3.1	0.0001
UretraD_{media} (Gy)	32.1 ± 3.4	44.8 ± 5	0.0001
Braquiterapia + RTE[g]			
CTV_3[b]			
D_{90} (Gy)	89.8 ± 3	110.5 ± 6.4	0.0001
OAR[f]			
Vejiga D_{10} (Gy)	63.8 ± 3.7	63.1 ± 6.2	ns
Recto D_{10} (Gy)	62.6 ± 2.6	66.7 ± 5.1	0.0001
Uretra D_{media} (Gy)	84.0 ± 3.4	99.3 ± 6.4	0.0001

a: CTV3: Próstata; b: EQD2 para tejido prostático con α/β=1.2; c: IHD: Índice de homogeneidad de dosis = (V100-V150)/V100; e: IC: Índice de conformación= V100/TV100; f: EQD2 para los órganos a riesgo con valor de α/β=3; d: Significación estadística según Test T-Student; ns: No significativo; g: EQD2 resultante de la suma de BAT y RTE;

5.2.3 DURACIÓN DEL TRATAMIENTO DE RTE Y BAT

En el grupo de 228 pacientes que recibieron la radioterapia externa como primer abordaje terapéutico, la mediana de tiempo transcurrido desde el primer día de RTE hasta el último día de BAT fue 7 semanas ± 0.8 (límites, 5-10).

En el grupo de 11 pacientes que recibieron la BAT como primer abordaje terapéutico, la mediana de tiempo transcurrido desde el implante hasta el final de la RTE fue de 7 semanas ± 1.4 (límites, 6-11).

La mediana de tiempo que transcurrió desde la finalización de la RTE hasta la primera dosis de BAT fue de 7 días ± 4.4 (límites, 1-28).

La mediana de tiempo que transcurrió desde el fin de la BAT hasta el inicio de la RTE fue de 25 días ± 5 (límites, 22-39).

5.3 CUMPLIMIENTO DEL PROTOCOLO

5.3.1 RADIOTERAPIA EXTERNA

Todos los pacientes del protocolo HDR4 recibieron la dosis total de RT-3D administrada en 30 fracciones, según lo especificado en el protocolo, sin necesidad de interrupciones temporales ni definitivas derivadas de la toxicidad.

El 96.4% de los pacientes tratados con el protocolo HDR2 recibieron las dosis descritas en el protocolo. Únicamente dos pacientes (3.6%) no llegaron a recibir las 5 últimas sesiones de RT-3D, correspondientes a la sobreimpresión de 9 Gy sobre el PTV_2, por presentar toxicidad aguda genitourinaria grado 3.

5.3.2 BRAQUITERAPIA DE ALTA TASA

Todos los pacientes recibieron el número de sesiones de braquiterapia previstas por protocolo, sin interrupción temporal ni definitiva del mismo. Como único hecho reseñable, citar que fue necesaria la retirada del implante y la realización de un nuevo procedimiento en dos pacientes del protocolo HDR4 en los que se objetivó un desplazamiento superior a 20 mm del implante en la verificación con radiografía convencional previa al segundo procedimiento. Dicho desplazamiento fue secundario a cambios posturales de los pacientes. De los dos pacientes del protocolo HDR2 que no

completaron el tratamiento de RT-3D a falta de las últimas 5 sesiones por toxicidad genitourinaria grado 3, sí completaron el tratamiento de BAT.

Respecto a los pacientes del protocolo **HDR4**, el 94% recibió la dosis de prescripción prevista por el protocolo, cumpliéndose los criterios de dosis de restricción para el recto, la vejiga, y la uretra, en el 98, 97, y 98%, respectivamente.

Respecto a los pacientes del protocolo **HDR2**, el 90% de los pacientes recibió la dosis total de prescripción de ≥ 9 Gy, cumpliéndose los criterios de dosis de restricción para el recto, la vejiga, y la uretra, en el 80, 100 y 75%, respectivamente, restricciones que se tuvieron en cuenta en este orden de citación al realizar la dosimetría.

5.3.3 HORMONOTERAPIA

De los 183 pacientes tratados con el protocolo HDR4, 176 pacientes (96.2%) completaron 2 años de hormonoterapia. Siete pacientes incumplieron la terapia de deprivación androgénica tras una mediana de tratamiento de 16 meses (límites, 6-18.5). Los motivos de la interrupción fueron en 6 pacientes intolerancia a los efectos secundarios (sofocos y/o impotencia sexual), y en un paciente por decisión propia.

De los 56 pacientes tratados con el protocolo HDR2, 49 pacientes (87.5%) completaron 2 años de hormonoterapia. Siete pacientes siguieron el tratamiento durante menos tiempo, siendo en ellos la mediana de 6.4 meses (límites, 3.4-21.8). El motivo de la discontinuidad en tres de ellos (5.4%) fue la clínica de sofocos, y en 4 pacientes (7.14%) porque la prescripción médica estaba fuera de protocolo por tratarse de pacientes de riesgo intermedio por único factor de riesgo, y de alto riesgo por combinación de factores según la clasificación de la NCCN).

5.4 RECAÍDA BIOQUÍMICA

La mediana de seguimiento de todos los pacientes analizados (239 pacientes) fue de 7.4 años (límites, 2-11), siendo de 8 años (límites, 2-11) para los pacientes del protocolo HDR4, y de 5 años (límites 2.4-7) para los pacientes del protocolo HDR2.

Respecto a los 183 pacientes del protocolo **HDR4**, 22 pacientes (12%) han presentado recaída bioquímica a una mediana de tiempo de 3.5 años (límites, 0.8-9.2).

La tasa de supervivencia libre de recaída bioquímica fue del 88.7% y del 85.2% a los 7 y 11 años, respectivamente, con una mediana no alcanzada.

De los 22 pacientes (12%) que han presentado recaída bioquímica, dos han fallado simultáneamente en la próstata y/o ganglios pélvicos, y a distancia. Uno de ellos ha fallado a nivel ganglionar, en ganglios pélvicos y para-aórticos. Once pacientes han desarrollado metástasis a distancia. En 8 pacientes, se inició tratamiento de deprivación androgénica tras el fallo bioquímico, sin haberse podido documentar la localización del fallo.

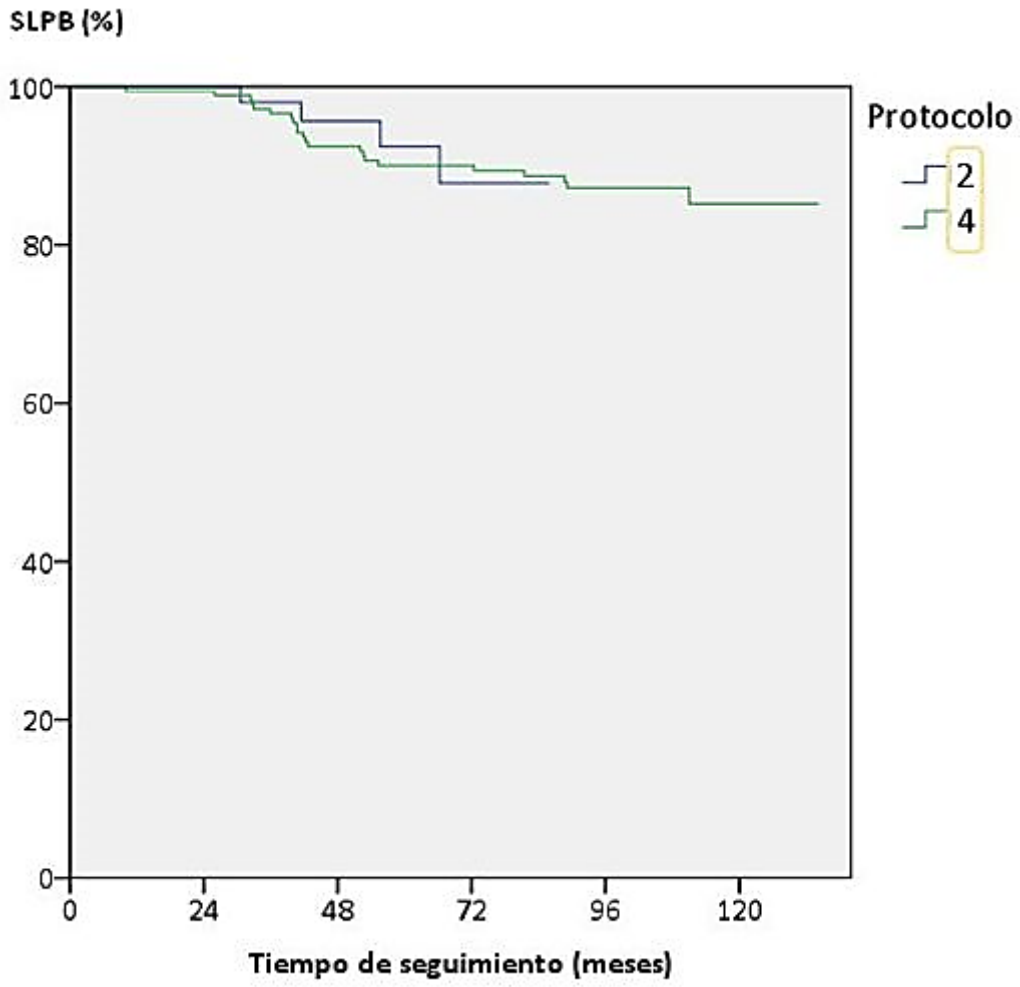
Diez de los 22 pacientes que presentaron recaída bioquímica en el protocolo HDR4, presentaban enfermedad activa en el momento del fallecimiento, de los cuales, 8 fallecieron por el tumor prostático, y 2 por otras causas no relacionadas con el tumor.

Por otra parte, 30 pacientes tratados con el protocolo HDR4 fallecieron por causas no relacionadas con el cáncer de próstata, siendo la mediana de seguimiento en ellos de 5.6 años (límites, 1.8-9.64). Las causas de muerte incluyeron enfermedad cardiovascular (n=8), otros tumores (n=13), sangrado rectal (n=2), y otras causas (n=7).

Respecto a los 56 pacientes tratados con el protocolo **HDR2**, cuatro pacientes (7.1%) han presentado recaída bioquímica a una mediana de 4 años (límites, 2.5-5.6). La tasa de supervivencia libre de recaída bioquímica fue del 87.8% a los 7 años de seguimiento. De los cuatro pacientes con fallo bioquímico, se constató fallo local en un paciente, en otro paciente se objetivó fallo loco-regional, otro de los pacientes presentó fallo en los ganglios para-aórticos, y por último un paciente desarrolló metástasis óseas. Todos los pacientes que presentaron recaída bioquímica, se encuentran vivos en el momento de cierre de este estudio. Adicionalmente, dos pacientes tratados con el protocolo HDR2 han fallecido por causas no relacionadas con la enfermedad, encontrándose libres de enfermedad.

No se han objetivado diferencias estadísticamente significativas en la tasa de supervivencia libre recaída bioquímica al compararse los pacientes tratados con los protocolos HDR4 y HDR2, como se muestra en la Figura 10.

Figura 10. CURVA KAPLAN-MEIER (LOG-RANK): COMPARACIÓN DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE FALLO BIOQUÍMICO ENTRE PROTOCOLO HDR4 Y PROTOCOLO HDR2



5.5 TOXICIDAD

Todos los pacientes del protocolo HDR4 y del protocolo HDR2, han sido valorables tanto para toxicidad tardía genitourinaria como gastrointestinal. La mediana de seguimiento ha sido 8 años (límites, 2-11), y de 5 años (límites, 2-7) para los pacientes de protocolo HRD4 y HDR2, respectivamente.

Los resultados de la toxicidad, siguiendo los criterios del *National Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (v. 2.0)* quedan recogidos en la Tabla 16.

Tabla 16. TOXICIDAD TARDÍA GU Y GI, según *National Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (v. 2.0)*: COMPARACIÓN ENTRE EL PROTOCOLO HDR4 Y EL PROTOCOLO HDR2.

Toxicidad	**GRADO ≥ 2**					**GRADO ≥ 3**				
	HDR4		**HDR2**			**HDR4**		**HDR2**		
	n	%	n	%	***p***	n	%	n	%	***p***
Genitourinaria	42	23	15	26.8	p=ns	14	7.7	5	8.9	p=ns
Gastrointestinal	19	10.4	7	12.5	p=ns	4	2.2	2	3.6	p=ns

p: Significación estadística del test Chi-cuadrado

5.5.1 TOXICIDAD TARDÍA GU

La tasa de toxicidad GU tardía grado ≥ 2 fue del 23% en los pacientes del protocolo HDR4, y del 26.8% en los pacientes del protocolo HDR2, no siendo significativa la diferencia, a pesar de que en el protocolo HDR2 el número de pacientes incluidos con RTU previas fue superior (14% *vs.* 2.7%) en el protocolo HDR2 y HDR4, respectivamente (Tabla 16).

De forma similar, no se observan diferencias estadísticamente significativas en la tasa de toxicidad GU tardía grado ≥ 3 entre los protocolos HDR4 y HDR2 (7.7% *vs.* 8.9%, respectivamente). Un paciente tratado con el protocolo HDR4 presentó un evento urinario tardío grado 4 consistente en una úlcera vesical que requirió tratamiento quirúrgico (Tabla 16).

No se han evidenciado diferencias significativas en el tiempo transcurrido hasta el desarrollo de toxicidades máximas GU tardías entre ambos protocolos. La media de tiempo transcurrido hasta el desarrollado de toxicidad GU máxima es de 22.1 meses en el protocolo HDR4 y de 20.2 meses en los pacientes tratados con el protocolo HDR2.

En la Tabla 17, se recoge información pormenorizada por protocolo de la toxicidad GU tardía.

5.5.2 TOXICIDAD TARDÍA GI

La tasa de toxicidad GI grado ≥ 2 observada fue del 10.4% en los pacientes tratados con el protocolo HDR4, y de 12.5% en los pacientes tratados con el protocolo HDR2, no existiendo diferencias estadísticamente significativas (Tabla 16).

Tampoco se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la tasa de toxicidad GI grado ≥ 3 que fue del 2.2% en los pacientes tratados con el protocolo HDR4, y del 3.6% en los pacientes tratados con el protocolo HDR2 (Tabla 16).

Dos pacientes tratados con el protocolo HDR4 fallecieron por sangrado rectal masivo a los 37 y 49 meses de haber finalizado el tratamiento completo de radioterapia, respectivamente, habiendo permanecido ambos libres de recaída bioquímica. No existe necropsia de ninguno de ellos. Aunque uno de los pacientes previamente no había presentado toxicidad gastrointestinal, y es poco probable que el fallecimiento fuera secundario a un daño producido por la radiación, se decidió etiquetar el sangrado rectal como un evento tóxico mortal.

Un paciente tratado con el protocolo HDR2 presentó un evento GI tardío grado 4. Este paciente fue diagnosticado de síndrome mielodisplásico con pancitopenia secundaria, presentando sangrado rectal crónico, y desarrollando finalmente una fístula recto-vesical que requirió reparación quirúrgica. En este contexto, se decidió etiquetarle como toxicidad GI grado 4.

No se han objetivado diferencias significativas entre ambos protocolos en lo que respecta al tiempo transcurrido hasta el desarrollo de toxicidad gastrointestinal máxima, siendo la media de tiempo de 19.1 meses para pacientes tratados con el protocolo HDR4, y de 22.4 meses para los pacientes tratados con el protocolo HDR2 (p=ns).

En la Tabla 17, se recoge información pormenorizada por protocolo de la toxicidad GI tardía.

Tabla 17. TOXICIDAD GU y GI TARDÍA DETALLADA POR PROTOLO Y GRADO, según *National Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (v. 2.0)*.

TOXICIDAD	**GRADO 1**				**GRADO 2**				**GRADO 3**				**GRADO 4**				**GRADO 5**			
	HDR4		**HDR2**		**HDR4**		**HDR2**		**HDR4**		**HDR2**		**HDR4**		**HDR2**		**HDR4**		**HDR2**	
GENITOURINARIA	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Disuria	23	12.6	15	26.8	2	1	0	0	1	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Obstrucción	3	1.6	2	3.6	5	2.7	1	1.8	6	3.2	2	3.6	0	0	0	0	0	0	0	0
Frecuencia/urgencia	51	27.9	13	23.2	13	7.1	6	10.7	1	0.5	1	1.8	0	0	0	0	0	0	0	0
Hematuria	1	0.5	3	5.4	6	3.3	3	5.4	8	4.4	4	7.1	1	0.5	0	0	0	0	0	0
Incontinencia	9	4.9	6	10.7	9	4.9	5	9	1	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Grado máximo global	59	32.2	21	37.5	28	15.3	10	17.9	13	7.1	5	8.9	1	0.5	0	0	0	0	0	0
GAASTROINTESTINAL	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Diarrea	8	4.4	6	10.7	2	1	1	1.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dolor rectal; Tenesmo	6	3.2	10	17.9	1	0.5	2	3.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sangrado rectal	12	6.5	5	8.9	6	3.2	5	8.9	2	1.1	1	1.8	0	0	1	1.8	2	1	0	0
Proctitis	13	7	6	10.7	6	3.2	4	7.1	0	0	1	1.8	0	0	0	0	0	0	0	0
Dolor perineal	0	0	1	1.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Grado máximo global	30	16.4	18	32.1	15	8.2	5	8.9	2	1.1	1	1.8	0	0	1	1.8	2	1.1	0	0

DISCUSIÓN

6 DISCUSIÓN

En este trabajo, se han analizado los resultados de la comparación de dos esquemas consecutivos de escalada de dosis de irradiación empleados en la Clínica Universidad de Navarra para el tratamiento de pacientes diagnosticados de carcinoma de próstata de alto y muy alto riesgo, según la clasificación de la NCCN, que incluye radioterapia externa, braquiterapia de alta tasa y bloqueo androgénico completo.

El esquema de RTE empleado en nuestro estudio es una modificación del empleado en los estudios de la RTOG 92-02 (162) y EORTC 22863 (59). Los cambios se han realizado con la intención de poder incrementar la dosis total de irradiación mediante BAT sin exceder la tolerancia de los OAR. Así, la principal modificación ha sido la limitación de la dosis de RTE a 54 Gy sobre la próstata y las vesículas seminales, irradiando los ganglios linfáticos ilíacos internos, externos y presacros hasta 45 Gy, como en los estudios RTOG 92-02 (162), y EORTC 22863 (59).

La irradiación pélvica y su influencia sobre el control de la enfermedad en este grupo de pacientes continúa siendo un tema controvertido. Actualmente, nomogramas y ecuaciones son las herramientas más prácticas de estimar el riesgo de afectación ganglionar. Basado en dichas herramientas, el estudio de la RTOG 94-13 (98) demostró que, en el subgrupo de pacientes de riesgo intermedio y alto, cuyo riesgo de afectación ganglionar es > 15%, el empleo de radioterapia pélvica más hormonoterapia neoadyuvante y concomitante, incrementa la supervivencia libre de progresión bioquímica, la supervivencia causa-específica y la supervivencia global. Actualmente, se encuentra activo un estudio randomizado fase III, el RTOG 0924 en el que se compara la administración de hormonoterapia y radioterapia pélvica con hormonoterapia y altas dosis de radioterapia exclusivamente sobre próstata y vesículas seminales (utilizando RT-3D o IMRT junto una sobreimpresión con braquiterapia de alta tasa o un implante permanente de semillas radiactivas) (375). Los resultados de este estudio aportarán información sobre el papel de la irradiación electiva de las cadenas ganglionares.

La técnica de IMRT, comparada con la RT-3D, consigue optimizar la distribución dosimétrica de le radioterapia externa, permitiendo una mayor conformación sobre los volúmenes tumorales disminuyendo los márgenes de seguridad necesarios, y limitando

al máximo posible la irradiación de los órganos sanos circundantes. Esto permite la administración de forma más segura de dosis más elevadas de radioterapia buscando el incremento del control local, sin que ello suponga un aumento de los efectos adversos, tanto agudos como tardíos, tal y como se ha puesto de manifiesto en diversos estudios publicados (81, 212, 213). La IMRT se apoya en el importante desarrollo tecnológico de la imagen: la radioterapia guiada por la imagen IGRT), que permite administrar la irradiación con una alta precisión y seguridad. No ha sido objeto de nuestro estudio analizar el impacto del empleo de IMRT, tanto en el control bioquímico de la enfermedad, como en los efectos adversos, ya que se trata de una muestra pequeña de pacientes (26 pacientes de un total de 239).

En lo que respecta al tratamiento hormonal incluido en nuestro esquema terapéutico, se han seguido las recomendaciones de los estudios RTOG 85-31 (157), RTOG 92-02 (162) y EORTC 22863 (59), tanto en lo referente a la neoadyuvancia, como a la concurrencia, y a la adyuvancia tras la finalización de la irradiación, aunque en este último punto exista aún cierta controversia en cuanto a la duración en la actualidad.

Existen varios estudios randomizados (103-105, 177, 191, 225, 240, 338, 376) que abalan la eficacia de un protocolo terapéutico en el que se incremente la dosis de radioterapia para el tratamiento de pacientes con carcinoma de próstata de alto y alto riesgo. Algunas guías internacionales de cáncer de próstata, consideran la combinación de RTE con BAT para escalar la dosis total de irradiación como una opción alternativa a la RTE combinada con Hormonoterapia (2-3 años) (373).

6.1 ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE RECAÍDA BIOQUÍMICA

En las guías de la NCCN (versión 2.2014), se recomienda que los pacientes con carcinoma de próstata de alto o muy alto riesgo deben ser tratados con radioterapia externa estándar (RTE) combinada con terapia de deprivación androgénica de larga duración (2-3 años). Aunque la terapia combinada comparada con la radioterapia exclusiva logra mejores resultados en supervivencia libre de recaída bioquímica, control local, supervivencia libre de metástasis a distancia, supervivencia libre de enfermedad, supervivencia causa específica y supervivencia global, cerca del 50% de los pacientes desarrollan recaída bioquímica de su enfermedad.

La escalada de dosis con BAT es una estrategia diferente diseñada para mejorar los resultados del tratamiento de pacientes con cáncer de próstata de alto y muy alto riesgo, existiendo publicaciones que muestran mejoría en las tasas de control bioquímico, hecho corroborado por la ausencia de enfermedad en las biopsias post-radiación tras tratamientos con dosis de radioterapia superiores a las consideradas estándar. Por ello, en nuestro centro diseñamos el protocolo HDR4, estudio fase II que se inició en Enero del 2001 para investigar la factibilidad de combinar terapia de deprivación androgénica de larga duración y escalada de dosis con braquiterapia de alta tasa de dosis, siendo la EQD2 de 89.8 Gy (19 Gy en 4 fracciones). Tras demostrarse la factibilidad del tratamiento combinado con el protocolo HDR4 (70), el estudio fue cerrado en 2007, y sustituido por el protocolo HDR2, con el que se pretendía como objetivo principal escalar la dosis manteniendo la misma dosis física y reduciendo el número de fracciones de cuatro a dos siendo, la EQD2 de 110.5 Gy (19 Gy en 2 fracciones).

Para determinar la tasa de recaída bioquímica, hemos utilizado la definición del nadir + 2 o *Phoenix* (328), considerada en la literatura científica como la mejor opción para valorar la SLRB en pacientes tratados con BAT, siempre y cuando el seguimiento mínimo de los pacientes sea de 2 años, eliminándose así el posible sesgo por falta de tiempo de seguimiento.

Así, con una mediana de seguimiento de 8 años (límites, 2-11), 22 pacientes de los 183 tratados con el protocolo HDR4 han presentado recaída bioquímica, siendo la mediana de tiempo a progresión de 42 meses (límites, 10-111). Por otra parte, cuatro pacientes de los 56 tratados con el protocolo HDR2 han presentado recaída bioquímica, con una mediana de tiempo a progresión de 48.5 meses (límites, 30.6-66.3).

La tasa de supervivencia libre de recaída bioquímica a los 7 años fue de 88.7% en los pacientes tratados con el protocolo HDR4, y del 87.8% en los tratados con el protocolo HDR2, no habiéndose observado diferencias estadísticamente significativas (p=ns). Estos resultados son comparables a los publicados en estudios donde se emplea tratamiento con altas dosis de radiación. De hecho, diferentes estudios fase III con RTE a altas dosis (74-78 Gy) en los que se incluyen pacientes de alto riesgo, presentan resultados de supervivencia libre de recaída bioquímica a 5 y 10 años en el rango de 55%

a 62% (103, 104, 107). Del mismo modo, series contemporáneas en las que se combina RTE y braquiterapia de baja o alta tasa de dosis, publican tasas de supervivencia libre de recaída bioquímica a 5 y 10 años en el rango de 63% y 78% (177, 191, 202, 207, 364, 377, 378) (Tabla 18).

En nuestro estudio, no se demuestra una ventaja en la SLRB en el protocolo HDR2 con respecto al protocolo HDR4, a pesar de haberse prescrito una EQD2 sobre la próstata más elevada (89.8 Gy *vs.* 110.5 Gy p=0.0001) (Tabla 15) (Figura 10). Por otra parte, la similitud que existe entre las curvas de supervivencia obtenidas entre los dos protocolos de tratamiento estudiados (Figura 10), permite predecir que, aunque existiera un mayor seguimiento, y/o se incluyeran un mayor número de pacientes, sería poco probable detectar diferencias estadísticamente significativas. Para detectar una diferencia del 3% entre ambos grupos en el punto de seguimiento a 11 años, utilizando valores estándar alfa de 0.05 y beta de 0.2, serían necesarios más de 2500 pacientes en cada uno de los brazos.

Tratando de buscar el motivo de la ausencia de una ventaja significativa en la SLRB en los pacientes tratados con el protocolo HDR2 sobre los tratados con el protocolo HDR4, podríamos barajar varias opciones:

La primera opción sería pensar que la presencia de un mayor porcentaje de tumores avanzados (p=0.03) en el grupo HDR2 conferiría un peor pronóstico a dicho grupo. Pero, probablemente no sea el ese el motivo ya que, aunque existe un efecto claro de migración de estadio derivada del uso generalizado de la resonancia magnética durante los últimos años del estudio, el aumento del estadio T de la AJCC no lleva asociado peores resultados. Por lo demás, los grupos estaban bien balanceados con respecto al resto de los principales factores de riesgo, como son la puntuación de Gleason, el nivel de PSA pretratamiento, y la categoría de riesgo según las guías de la NCCN. Por todo ello, el hecho de no haber logrado un aumento significativo de la eficacia en términos de SLRB con dosis más altas de irradiación con el protocolo HDR2, no parece relacionarse con un disbalance en los factores pronósticos entre ambos protocolos.

Otra opción para justificar la falta de respuesta objetivada en el presente estudio, a pesar del incremento de dosis alcanzada con el protocolo HDR2, podría ser que el rango de dosis biológicas utilizadas en el protocolo HDR2 está más allá de la región lineal

de la forma sigmoidea de la curva de dosis-respuesta. Aunque en el cáncer de próstata y otros tumores existe un efecto dosis-respuesta, hay que tener en cuenta que el efecto dosis-respuesta lineal sólo se produce dentro de un intervalo de dosis determinado, siendo muy cuestionable la existencia de efecto significativo más allá de un punto en el que la mayoría de los tejidos de órganos expuestos a terapias físicas o farmacológicas se saturan, es decir, que el incremento de dosis del protocolo HDR2 no haya surtido realmente efecto biológico sobre el tumor (Figura 2). La presencia del efecto dosis-respuesta en términos de mejora en las tasas de SLRB y las de re-biopsia negativa está bien documentado en estudios fase III en los que se compara el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata de bajo, intermedio y alto riesgo con rango de dosis entre 74 y 80 Gy frente a dosis más bajas en el rango comprendido entre 64 y 70 Gy (103, 104, 225, 376). Por lo tanto, por encima de una dosis total de 80 Gy, no existe evidencia clara del efecto dosis-respuesta. No obstante, algunos estudios metabólicos basados en el espectro de la colina de pacientes tratados con implantes de braquiterapia con yodo-125, sugieren que el efecto de la dosis podría extenderse al rango de dosis de 85-90 Gy (317).

La tercera opción siguiendo con la búsqueda de un motivo que justifique la ausencia de mejoría en la SLRB con el protocolo HDR2, valoramos el efecto dependiente del hipofraccionamiento. Tanto en el presente estudio, como en otros publicados en los que se ha utilizado el hipofraccionamiento, la valoración de la dosis total administrada es compleja, ya que el cálculo final de la dosis biológica equivalente a 2 Gy (EQD2) siguiendo el modelo lineal cuadrático es altamente dependiente del valor α/β elegido, valor que, a día de hoy, es aún controvertido. En nuestro estudio se ha utilizado el valor α/β de 1.2 de acuerdo con las recomendaciones de Brenner y cols. (260). Así, si tomamos un valor α/β de 1.2, los pacientes tratados con el protocolo HDR4 reciben una EQD2 sobre la próstata de 89.8 Gy, y los tratados con el protocolo HDR2 de 110.5 Gy. Incluso si se utilizara un valor α/β más elevado como puede ser el 3, el promedio de EQD2 administrada a la próstata para los pacientes tratados con el protocolo HDR4 sería de 84.2 Gy, y de 95.7 Gy en el protocolo HDR2, es decir, se acortaría la diferencia entre la EQD2 de ambos protocolos. Estas dosis estarían más allá del rango de dosis en el cual el efecto dosis-respuesta es incuestionable.

Para complicar más la interpretación de la dosis administrada, hay que tener en cuenta que el uso de la braquiterapia incorpora cierta tasa de inhomogeneidad de dosis: más del 30% del volumen de tratamiento recibe una dosis superior a la dosis de prescripción, hecho que no es tenido en cuenta para el cálculo de la dosis que recibe el volumen tumoral en cuestión, pero que sin duda contribuye a magnificar el efecto biológico de la dosis.

Por otra parte, y en relación con la dosis de prescripción CTV3 D_{90}, el hecho de que sólo en el 14 % de los pacientes tratados con el protocolo HDR2 se haya alcanzado la dosis por fracción propuesta al realizar el cambio desde el protocolo HDR4, pone de manifiesto que, el valor de 9.5 Gy por fracción por dos fracciones es elevado si tenemos en cuenta que nuestra prioridad es respetar al máximo posible las restricciones de dosis pautadas para los órganos a riesgo con la intención de que una escalada de dosis no suponga un incremento en la toxicidad tardía de los pacientes.

Tabla 18. SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECAÍDA BIOQUÍMICA EN SERIES DE REFERENCIA DE CARCINOMA DE PRÓSTATA DE ALTO Y MUY ALTO RIESGO

Autor (Ref.) Institución	NA[a]	Seguimiento	Protocolo	BAC	SLRB[b]
ALTA DOSIS RTE±BAC					
Pollack (349) MD Anderson	151	5 años	RTE 78/2 Gy	NO	6 años 62%
Peeters (103) CKVO96-10	177	4.3 años	RTE 78/2 Gy	21%, variable	5 años 56%
Dearnaley (107) MRC RT-01	184	10 años	RTE 74/2 Gy	74% neo, 3-6 meses	10 años 55%[c]
RTE+BBT/BAT±BAC					
Sathya (177) McMaster	30	8.2 años	RTE 40/2 Gy + BBT ^{192}Ir 35 Gy	NO	5años 63%
Galalae (207) Multinstitutional	359	5 años	RTE 45.6-50 Gy/1.8-2 Gy + BAT 3-15 Gy x 2-4 Fr	29%, ≤ 6 meses	5 años 69%
Deger (202) Berlin	295	5 años	RTE 40-50.4 Gy/1.8-2 Gy + BAT 9-10 Gy x 2 Fr	NO	5 años 59%
Phan (378) Long Beach	133	4.9 años	RTE 36-50.4 Gy/1.8-2 Gy + BAT 5.5-6 Gy x 4 Fr	36%, ≤ 6 meses	5 años 78%
Neviani (364) Sao Paulo	104	4 años	RTE 45 Gy/1.8 Gy + BAT 5.5-7 Gy x 3 Fr	86% neo, 3 meses	5 años 85.3%
Prada (379) Oviedo	252	6.1 años	RTE 46/2 Gy + BAT 11.5 Gy x 2 Fr	69%, 1 año	5 años 84% 10 años 78%
Hoskin (191) CCMVH	109	7 años	RTE 35.75 Gy + BAT 8.5 Gy x 2 Fr	76%, 6 meses-3 años	7 años 66%[d]
Serie actual CUN	183	8 años	RTE 54 Gy + BAT 4.75 Gy x 4 Fr	100%, 2 años	7 años 88.7%
	56	5 años	RTE 54 Gy + BAT 9.5 Gy x 2 Fr		7 años 87.8%

RTE: Radioterapia externa; BBT: Braquiterapia de baja tasa de dosis; BAT: Braquiterapia de alta tasa de dosis; BAC: Bloqueo androgénico completo; neo: Neoadyuvante; Fr: fracción; a: Número de pacientes de alto y muy alto riesgo incluidos en el estudio; b: Definición de ASTRO, salvo que se indique lo contrario; c: Fallo bioquímico: PSA > 2ng/ml, ≥ 6meses tras comienzo de la radioterapia, y aumento del ≥ 50% del PSA nadir; d: Pacientes de riesgo intermedio (40%), alto riesgo (63%), y bajo riesgo (7%).

6.2 ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE TOXICIDAD

En el presente estudio, se han analizado y comparado los datos disponibles sobre los efectos adversos tardíos, tanto a nivel genitourinario como gastrointestinal, de los pacientes tratados con los dos protocolos consecutivos en el tiempo de tratamiento trimodal HDR4 y HDR2 en los que se emplea RTE y BAT en combinación con BAC en pacientes con carcinoma de próstata de alta y muy alto riesgo. Se ha escogido la escala CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) versión 2.0 (371) que era la escala vigente en el momento en el que se comenzaron a tratar los pacientes del protocolo HDR4, y, que según nuestro criterio, y sabiendo que existe cierta controversia a la hora de definir cuál es la mejor escala para establecer el grado de toxicidad, es la que nos parece que mejor clasifica los efectos adversos de un tratamiento multidisciplinar, y la que mejor permite establecer comparaciones con las series publicadas en la literatura.

No se ha evaluado el estado de la función sexual de los pacientes tras someterse a los tratamientos, ya que su valoración es compleja y su génesis multifactorial, siendo también complejo realizar una valoración pretratamiento, incluidas las comorbilidades que colaboran con la pérdida de la citada función. El tratamiento hormonal produce *per se* disminución de la libido, disfunción eréctil, y sofocos, además de debilidad muscular, pérdida de masa ósea, crecimiento del tejido mamario, así como un mayor riesgo de desarrollar enfermedad coronaria y diabetes. La radioterapia externa puede producir impotencia sexual en un 35-45% de los pacientes irradiados, postulándose como causas fundamentales el daño vascular (de pequeño vaso) y neurológico que ocasionan. La disfunción eréctil suele producirse en un 15% de los pacientes tratados con BAT exclusiva, y hasta en un tercio de aquellos en los que combina BAT con otros tratamientos. El empleo de técnicas sofisticadas de RTE, como es la IMRT, podría limitar la dosis administrada sobre el bulbo peneano y los cuerpos esponjosos, reduciéndose así el riesgo de impotencia (380).

Aunque existen diferencias en el tiempo de seguimiento, siendo la mediana de 8 años (límites, 2-11) para el protocolo HDR4, y de 5 años (límites, 2-7) para el protocolo HDR2, consideramos que ambos protocolos son comparables en términos de toxicidad tardía, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos protocolos

con respecto a la mediana de tiempo transcurrida desde que el paciente recibe el tratamiento hasta el desarrollo de la máxima toxicidad gastrointestinal (19.1 meses en el protocolo HDR4: y 22.4 meses en el protocolo HDR2); y de la máxima toxicidad genitourinaria (22.1 meses en el protocolo HDR; y 20.2 meses en el protocolo HDR2).

6.2.1 TOXICIDAD TARDÍA GENITOURINARIA

En nuestro estudio, la tasa de toxicidad tardía GU grado ≥ 2 fue del 23.0% en el protocolo HDR4, y del 26.8% en el protocolo HDR2 (p=ns). Por otra parte, la tasa de toxicidad tardía GU grado ≥ 3 fue del 7.7% en el protocolo HDR4, y del 8.9% en el protocolo HDR2 (p=ns) (Tabla 16). Es decir, la toxicidad genitourinaria es similar con ambos protocolos.

Este hecho podría ser el resultado de la similitud existente entre ambos protocolos de tratamiento estudiados con respecto a la EQD2 administrada en vejiga (63.8 Gy *vs.* 63.1 Gy; p=ns) (Tabla 15). Asimismo, la equivalencia entre los dos protocolos en lo que respecta a la toxicidad GU podría justificarse por la presencia de un mayor número de RTU previas en los pacientes tratados con el protocolo HDR2 (14.3% *vs.* 2.7%, p=0.001, en el protocolo HDR2 y HDR4, respectivamente), y la mayor mediana de edad de los pacientes tratados con el protocolo HDR4 (70 años *vs*. 67 años, p=0.025, en el protocolo HDR4 y HDR2, respectivamente) (Tabla 14). En un análisis previo de nuestra serie de pacientes, el antecedente de RTU, la dosis vesical recibida y la edad superior a 70 años resultaron ser factores predictivos de riesgo de toxicidad GU (70).

La relación entre RTU previa como factor predictivo de toxicidad GU, está bien documentada en la literatura (200, 202, 215, 381). De acuerdo con los datos disponibles, el empleo de BAT en pacientes con antecedente de RTU en los 6 primeros meses está contraindicado (218), y es controvertido transcurrido un mayor período de tiempo (200, 216), y se justifica por el hecho de que los daños que causa la RTU sobre la uretra condicionan una mayor susceptibilidad al desarrollo de eventos adversos genitourinarios tardíos

También está bien documentada en la literatura la correlación que existe entre edad avanzada e incremento de toxicidad tardía GU, tanto en series donde se contempla el tratamiento con BAT (219), como en las que se considera el tratamiento con la RTE a

dosis estándar (220) o altas dosis de irradiación. Es posible que las radiaciones ionizantes influyan de forma negativa en el envejecimiento del aparato urinario, efecto más acusado en pacientes de edad igual o superior a los 60-65 años, en la que los pacientes pueden presentar otras comorbilidades, como la hipertensión arterial y la diabetes mellitus, que colaboran en dicho proceso de envejecimiento (223, 381). En nuestra serie hemos mantenido el punto de corte en 70 años, ya que en el análisis previamente publicado del protocolo HDR4, los eventos GU grado ≥ 3 fueron estadísticamente más frecuentes en pacientes con edad ≥ 70 años (p=0.05) (221).

Es decir, los dos protocolos de pacientes estarían balanceados en lo que a factores de riesgo de toxicidad GU se refiere: En el protocolo HDR4 la mayoría de los pacientes son diagnosticados con ≥ 70 años, y en el protocolo HDR2 los pacientes presentan mayor número de RTUs previas, pudiéndose considerar que ambos factores se neutralizan, y hacen así comparables ambos protocolos en términos de desarrollo de toxicidad genitourinaria tardía. Este hecho podría justificar, a nuestro entender, la ausencia de diferencias significativas en dicha toxicidad a pesar de que la EQD2 de prescripción sea teóricamente superior en el protocolo HDR2.

Por otra parte, en nuestro estudio no se observa aumento en la tasa de toxicidad GU en los pacientes tratados con el protocolo HDR2 a pesar de recibir mayor dosis uretral que la recibida por los pacientes tratados con el protocolo HDR4 (84 Gy *vs.* 99.3 Gy; p=0.001) (Tabla 15 y Tabla 16). Estos resultados sugieren que la uretra prostática presenta una tolerancia aceptable al rango de las dosis altas de irradiación suministradas.

A la hora de comparar nuestros resultados con los publicados en la literatura, hay que tener en cuenta que los datos publicados sugieren que la incidencia de los efectos GU relacionados con la BAT tienden a ser tardíos, es decir, aparecen transcurridos al menos 3 meses desde que se completa el tratamiento (80,(219), requisito que en nuestro estudio se cumple ya que partimos de la base de que la mediana de seguimiento es de 7.4 años (límites, 2-11) para toda la serie, por lo que el tiempo en que se han evaluado los resultados es adecuado, siendo la mediana de tiempo desde el tratamiento hasta el desarrollo de toxicidad máxima GU de 22.1 meses para los

pacientes tratado con el protocolo HDR4, y de 20.2 meses en los pacientes tratados con el protocolo HDR2 (p=ns).

La tasa de toxicidad tardía GU grado ≥ 2 observada en cada uno de los protocolos analizados es comparable con la descrita en series publicadas recogidas en la Tabla 19. En las que se emplean tratamientos basados en RTE exclusiva a altas dosis , 74-81 Gy (81, 103, 104, 225, 376, 382), la tasa se sitúa entre el 11% y el 39%. En las que combinan RTE y braquiterapia de baja o alta tasa de dosis, la tasa comunicada se encuentra entre el 6% y el 28% (54, 177, 191, 201, 202, 215, 363, 364, 383).

En el mismo sentido, la tasa de eventos tardíos GU grado ≥ 3 evidenciada en nuestro estudio es similar a la descrita en estudios publicados recogidos en la Tabla 19. La tasa se sitúa entre el 3% y el 13% cuando se emplean altas dosis de RTE exclusiva (81, 103, 104, 225, 376, 382), y entre el 2.1% y el 31% en los estudios en los que se combina RTE y braquiterapia de alta o baja tasa (54, 177, 191, 201, 202, 215, 363, 364, 383).

A pesar de no haber realizado en nuestro estudio, como se ha citado con anterioridad, una valoración dirigida al efecto que el BAC tiene sobre los efectos adversos genitourinarios, parece ser que el empleo del BAC durante al menos 2 años en ambos protocolos no parece incrementar la tasa de complicaciones GU tardías, siendo los resultados de nuestra serie comparables a las publicadas en otros estudios donde se emplea BAT con BAC en un período ≤ 6 meses (54, 81, 112, 201, 364, 383), o sin BAC (104, 177, 202, 215, 225).

6.2.2 TOXICIDAD TARDÍA GASTROINTESTINAL

Tras una mediana de seguimiento de 7.4 años (límites, 2-11) para toda la serie completa, se han observado eventos de toxicidad tardía GI grado ≥ 2 en el 10.4% de los pacientes tratados con el protocolo HDR4, y en el 12.5% de los pacientes tratados con el protocolo HDR2 (p=ns). Las complicaciones GI grado ≥ 3 observadas en los pacientes tratados con los protocolos HDR4 y HDR2 fueron del 2.2% y 3.6%, respectivamente (p=ns) (Tabla 16). Así, los resultados en toxicidad tardía GI tanto grado ≥ 2, como grado ≥ 3 con ambos protocolos de nuestro estudio son similares.

Las tasas de toxicidad tardía gastrointestinal obtenidas en nuestro estudio son superponibles a las publicadas por otras series de BAT, como se muestra en la Tabla 19,

independientemente de los parámetros técnicos, así como del número de implantes, dosis total de BAT, dosis por fracción de BAT, y dosis de RTE. Existe una similitud de nuestros resultados al compararlos con estudios donde se combina la RTE y braquiterapia de baja o alta tasa de dosis, publicándose cifras de toxicidad GI grado ≥ 2 entre el 2.1% y el 17% (303, (54, 201, 363, 364), y entre el 0% y 6% para las de grado ≥ 3 (177, 215), 303, (54, 191, 201, 363, 364) Tabla 19.

Por otra parte, nuestros resultados de toxicidad GI tardía grado ≥ 3 y grado ≥ 2 incorporando BAT a los protocolos de tratamiento, son cuanto menos similares, e incluso algo más satisfactorios, que los publicados de estudios tanto randomizados como no randomizados de pacientes en los que la escalada de dosis se ha llevado a cabo de forma exclusiva mediante RTE con o sin BAC. En estos estudios se alcanzan dosis de hasta 74-81 Gy, estando las tasas de toxicidad GI tardía grado ≥ 3 entre 3-7%, y las de grado ≥ 2 entre el 5-33% (81, 103, 104, 225, 376, 382), como se muestra en la Tabla 19.

El incremento, aunque no estadísticamente significativo, de la tasa de complicaciones GI grado ≥ 2, y grado ≥ 3 en los pacientes tratados con el protocolo HDR2 puede reflejar el aumento de la EQD2 rectal con respecto al protocolo HDR4 (62.6 Gy con el protocolo HDR4 *vs.* 66.7 Gy con el protocolo HDR2; p=0.0001) (Tabla 15). Ante estos resultados, y buscando ser prudentes en la prescripción de la BAT, la política de tratamiento actual en nuestro departamento ha sido respetar la limitación de dosis rectal en D_{10} Rectal $\leq$ 50% de la dosis de prescripción de 9.5 Gy, prescripción más restrictiva que D_{10} Rectal $\leq$ 55% empleada en el protocolo HDR2.

En los mismos términos en los que se ha comentado previamente en relación con la toxicidad tardía GU, no parece que el BAC haya incrementado la tasa de complicaciones tardías GI, si bien, como se ha manifestado con anterioridad, este efecto no se ha valorado de forma específica.

Tabla 19. TOXICIDAD TARDÍA GENITOURINARIA Y GASTROINTESTINAL EN ESTUDIOS DE REFERENCIA DE CARCINOMA DE PRÓSTATA DE ALTO Y MUY ALTO RIESGO

Autor (Ref.) **Institución**	**N**	**Seguimiento**	**Protocolo**	**BAC**	**GU2**	**GU≥2**	**GU3**	**GU≥3**	**GU4**	**GI2**	**GI≥2**	**GI3**	**GI≥3**	**GI4**
DOSIS ALTAS RTE±BAC														
Zelefsky (81) MSKCC	472	10 años	RTE 75.6 Gy	43%, 3-6 meses		12%					18%			
Zelefsky *MSKCC*	741	10 años	RTE 81 Gy	43%, 3-6 meses		20%					5%			
Michalski (112) RTOG 9406	218	1.9 años	RTE 78 Gy	34%, 2-6 meses	20%	24%	4%	4%	0	17%	20%	3%	3%	0
Pollack (349) MD Anderson	151	5 años	RTE 78 Gy	No	10%	13%	3%	3%	0	19%	26%	7%	7%	0
Peeters (103) CKVO96-10	333	4.3 años	RTE 78 Gy	21%, variable		39%		13%			32%		5%	
Dearnaley (376) MRC RT-01	422	5.3 años	RTE 74 Gy	100%, 5-8 meses		11%					33%			
Beckendorf V (225) GETUG	153	5 años	RTE 80 Gy	No	15.6%	17.5%	1.3%	3.6%	0.6%	13.7%	19.6%	5.9%	5.9%	0

Autor (Ref.) Institución	N	Seguimiento	Protocolo	BAC	GU2	GU≥2	GU3	GU≥3	GU4	GI2	GI≥2	GI3	GI≥3	GI4
RTE+BBT/BAT±BAC														
Sathya (177) Mc Master	104	8.2 años	RTE 40 Gy BBT 35 Gy[a]	NO				13.7%					3.9%	
Demanes (215) CECC	209	7.2 años	RTE 36 Gy BAT 5.5-6 Gy x 4	NO	7.7%	14.4%	6.7%	7.7%	1%	2%		0	0	0
Kovacs (383) Kiel	144	8 años	RTE 40 Gy [b] BAT 15 Gy x 2	37.5%, 0-6 meses	4.1%	6.2%	2.1%	2.1%	0	6.9%	11%	4.1%	4.1%	0
Astrom (201) Gothenburg	214	4 años	RTE 50 Gy BAT 10 Gy x 2	70%, 5 meses		26%[c]		10%[d]			17%		0	
Deger (202) Berlin	411	5 años	RTE 40-50.4 Gy BAT 9-10 Gy x 2	NO				11.0%[e]						1.5%
Hoskin (191) CCMVH	110	7.1 años	RTE 35.75 Gy BAT 8.5 Gy x 2	77%				31%[f]					6%	
Kalkner (54) Karolinska	154	6 años	RTE 50 Gy BAT 10 Gy x 2	99.3% neo	13%	18%	4%	5%	1%	8%	9%	1%	1%	0

Autor (Ref.) Institución	N	Seguimiento	Protocolo	BAC	GU2	GU≥2	GU3	GU≥3	GU4	GI2	GI≥2	GI3	GI≥3	GI4
Mohammed (363) WBH	447	5.2 años	RTE 46 Gy BAT 9.5 Gy x 2	53%		28%		12%			9%		1%	
Neviani (364) Sao Paulo	403	4 años	RTE 45 Gy BAT 5.5-7 Gy x 3	64% neo	3.9%	11.9	7.7	8%	0.3%	1.5%	2.1%	0.3%	0.6%	0.3%
Serie actual CUN	183	8 años	RTE 54 Gy/ BAT 4.75 Gy x 4	96.2%, 2 años	15.3%	23.0%	7.1%	7.7%	0.5%	8.2%	10.4%	1.1%	2.2%	0
	56	5 años	RTE 54 Gy/ BAT 9.5 Gy x 2	87.5%, 2 años	17.9%	26.8%	8.9%	8.9%	0	8.9%	12.5%	1.8%	3.6%	1.8%

BAC: Bloqueo androgénico completo; GU: Toxicidad tardía genitourinaria; GI: Toxicidad tardía gastrointestinal; RTE: Radioterapia externa; BBT: Braquiterapia de baja tasa de dosis; BAT: Braquiterapia de alta tasa de dosis; neo: neoadyuvante; a: Iridio-192; b: Dosis en pelvis 50 Gy; Dosis en próstata 40 Gy; c: Complicaciones moderadas: requirieron terapia médica; d: Complicaciones severas: requirieron hospitalización o intervención quirúrgica; e: 6 pacientes con fístulas uretro-rectales que requirieron colostomía; f: Toxicidad severa;

6.3 LIMITACIONES DE NUESTRO ESTUDIO Y REFLEXIÓN FINAL

Una de las limitaciones que nos encontramos al comparar los resultados de nuestro estudio con otras series de importancia relevante, es la variabilidad en los procedimientos, y los sesgos de interpretación existentes entre las diversas series. No obstante, el hecho de presentar tasas de toxicidad y SLRB superponibles a las obtenidas en centros de excelencia, conlleva un aumento en la solidez de nuestros hallazgos.

Dentro de nuestra serie, hay cierta variabilidad en el manejo terapéutico de los pacientes debido al amplio periodo de tratamiento que transcurre desde enero de 2001 y julio de 2012. Un ejemplo de ello es el orden en el que se han administrado los tratamientos de radioterapia: hasta el año 2011 el tratamiento de RTE se administraba en primer lugar seguido de la BAT, con la inflamación consiguiente originada en los tejidos, y su influencia sobre el implante de BAT; mientras que a partir de dicha fecha, la BAT se administraba en primer lugar. Otro ejemplo de variabilidad es que 26 pacientes del protocolo HDR2 han sido tratados con IMRT, y el resto de los pacientes con RT-3D. A pesar de haberse respetado las limitaciones de dosis a los OAR, bien es sabido que la IMRT permite reducir las dosis de radiación en dichos OAR en un grado superior a la RT-3D. El efecto de esta técnica sobre los resultados es un objetivo para nuestros futuros estudios.

Por otra parte, en nuestro estudio no se ha podido evaluar el grado de contribución de la terapia de deprivación androgénica al efecto de la escalada de dosis en términos de SLRB. Sería interesante poder investigar en este campo en un futuro.

A modo de reflexión final, podemos decir que, actualmente, las guías de tratamiento del adenocarcinoma de próstata de alto y muy alto riesgo, establecen como categoría 1 la administración de radioterapia externa combinada con terapia de deprivación androgénica de larga duración (2-3 años). La escalada de dosis con RTE y BAT combinada con hormonoterapia, es una estrategia de tratamiento que en las guías se presenta como una alternativa a lo establecido como categoría grado 1. Este hecho es debido a la existencia de una fuerte evidencia que muestra una mejoría en las tasas de control bioquímico, y en el estatus de la biopsia post-radiación tras tratamientos, al administrar dosis superiores de irradiación.

En este contexto, y teniendo en cuenta que la radiobiología del tejido prostático se beneficia del hipofraccionamiento, la tendencia actual es conseguir dicho hipofraccionamiento con la braquiterapia de alta tasa de dosis (70). Los regímenes de dosis no están todavía claros. En las primeras series publicadas de escalada de dosis, se empleaban esquemas de BAT de dos o más fracciones, mientras que recientemente los protocolos proponen una única fracción, con lo que además disminuye la incertidumbre derivada del posible desplazamiento de las agujas implantadas entre fracciones.

La distribución de dosis no homogénea, característica del tratamiento con braquiterapia, puede ser explotada con la intención de realizar una irradiación focal de la próstata para pacientes cuidadosamente seleccionados por presentar tumores prostáticos que pueden ser perfectamente delimitados mediante técnicas de imagen tales como RMN funcional, y confirmados mediante biopsia dirigida. La BAT es probablemente la mejor técnica para crear gradiente de dosis dentro de la próstata, permitiendo delimitar determinadas regiones de la glándula prostática como blanco, y administrarles así dosis de radiación muy altas, mientras que los volúmenes circundantes negativos por biopsia reciben una dosis total inferior.

En la actualidad, no existen análisis rigurosos de coste-eficacia en los que se comparen las diferentes alternativas terapéuticas existentes; pero si las técnicas de BAT son capaces de demostrar de manera convincente una ventaja rentable en comparación con otras opciones terapéuticas para el tratamiento del cáncer de próstata localizado, es probable que el procedimiento se ofrezca en el futuro cercano a un número superior de pacientes.

CONCLUSIONES

7 CONCLUSIONES

1. Los protocolos HDR4 y HDR2 empleados en el tratamiento de pacientes diagnosticados de adenocarcinoma de próstata de alto y muy alto riesgo son equivalentes en términos de supervivencia libre de recaída bioquímica a siete años. Es poco probable que con un mayor seguimiento, se evidencien diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

2. Los protocolos HDR4 y HDR2 empleados en el tratamiento de pacientes diagnosticados de adenocarcinoma de próstata de alto y muy alto riesgo son equivalentes en términos de toxicidad tardía, no habiéndose encontrado diferencias estadísticamente significativas ni en la toxicidad gastrointestinal, ni en la toxicidad genitourinaria entre ambos grupos. Este hecho puede estar en relación con el empleo de restricciones dosimétricas más exigentes sobre los órganos a riesgo empleadas en el protocolo HDR2.

3. A pesar de no ser el objetivo principal de este estudio, observamos que la tasa de complicaciones tardías y la tasa de supervivencia libre de recaída bioquímica evidenciada en ambos protocolos de tratamiento empleados, no es superior a la de los estudios referenciales.

BIBLIOGRAFÍA

8 BIBLIOGRAFÍA

1. McNeal JE. Normal histology of the prostate. The American journal of surgical pathology. 1988;12(8):619-33.

2. Hammerich KH, Ayala GE, Wheeler TM. Anatomy of the prostate gland and surgical pathology of prostate cancer. Cambridge University, Cambridge. 2009:1-10.

3. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4423560/figure/F1/.

4. Rohen JW, Yokochi C, Lütjen-Drecoll E. Color atlas of anatomy: a photographic study of the human body: Schattauer Verlag; 2006.

5. Walsh PC, Schlegel PN. Radical pelvic surgery with preservation of sexual function. Annals of surgery. 1988;208(4):391-400.

6. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. International Journal of Cancer. 2015;136(5):E359-E86.

7. SEER. Available from: http://seer.cancer.gov/.

8. Cózar J, Miñana B, Gómez-Veiga F, Rodríguez-Antolín A, Villavicencio H, Cantalapiedra A, et al. Registro nacional de cáncer de próstata 2010 en España. Actas urologicas españolas. 2013;37(1):12-9.

9. SEOM. Available from: http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_2014.pdf.

10. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. European urology. 2014;65(1):124-37.

11. Harnden P, Naylor B, Shelley MD, Clements H, Coles B, Mason MD. The clinical management of patients with a small volume of prostatic cancer on biopsy: what are the risks of progression? A systematic review and meta-analysis. Cancer. 2008;112(5):971-81.

12. Etzioni RD, Howlader N, Shaw PA, Ankerst DP, Penson DF, Goodman PJ, et al. Long-term effects of finasteride on prostate specific antigen levels: results from the prostate cancer prevention trial. The Journal of urology. 2005;174(3):877-81.

13. Hamilton RJ, Goldberg KC, Platz EA, Freedland SJ. The influence of statin medications on prostate-specific antigen levels. Journal of the National Cancer Institute. 2008;100(21):1511-8.

14. Mondul AM, Selvin E, De Marzo AM, Freedland SJ, Platz EA. Statin drugs, serum cholesterol, and prostate-specific antigen in the National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2004. Cancer causes & control : CCC. 2010;21(5):671-8.

15. Singer EA, Palapattu GS, van Wijngaarden E. Prostate-specific antigen levels in relation to consumption of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and acetaminophen:

results from the 2001-2002 National Health and Nutrition Examination Survey. Cancer. 2008;113(8):2053-7.

16. Chang SL, Harshman LC, Presti JC, Jr. Impact of common medications on serum total prostate-specific antigen levels: analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010;28(25):3951-7.

17. Smith DS, Catalona WJ. Interexaminer variability of digital rectal examination in detecting prostate cancer. Urology. 1995;45(1):70-4.

18. Gosselaar C, Kranse R, Roobol MJ, Roemeling S, Schroder FH. The interobserver variability of digital rectal examination in a large randomized trial for the screening of prostate cancer. The Prostate. 2008;68(9):985-93.

19. Crawford ED, DeAntoni EP, Etzioni R, Schaefer VC, Olson RM, Ross CA. Serum prostate-specific antigen and digital rectal examination for early detection of prostate cancer in a national community-based program. The Prostate Cancer Education Council. Urology. 1996;47(6):863-9.

20. Schroder FH, van der Maas P, Beemsterboer P, Kruger AB, Hoedemaeker R, Rietbergen J, et al. Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. Journal of the National Cancer Institute. 1998;90(23):1817-23.

21. Yamamoto T, Ito K, Ohi M, Kubota Y, Suzuki K, Fukabori Y, et al. Diagnostic significance of digital rectal examination and transrectal ultrasonography in men with prostate-specific antigen levels of 4 NG/ML or less. Urology. 2001;58(6):994-8.

22. Andriole GL, Levin DL, Crawford ED, Gelmann EP, Pinsky PF, Chia D, et al. Prostate Cancer Screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial: findings from the initial screening round of a randomized trial. Journal of the National Cancer Institute. 2005;97(6):433-8.

23. Bozeman CB, Carver BS, Caldito G, Venable DD, Eastham JA. Prostate cancer in patients with an abnormal digital rectal examination and serum prostate-specific antigen less than 4.0 ng/mL. Urology. 2005;66(4):803-7.

24. Benson MC, Whang IS, Olsson CA, McMahon DJ, Cooner WH. The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. The Journal of urology. 1992;147(3 Pt 2):817-21.

25. Benson MC, Whang IS, Pantuck A, Ring K, Kaplan SA, Olsson CA, et al. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. The Journal of urology. 1992;147(3 Pt 2):815-6.

26. De Visschere PJ, De Meerleer GO, Futterer JJ, Villeirs GM. Role of MRI in follow-up after focal therapy for prostate carcinoma. AJR American journal of roentgenology. 2010;194(6):1427-33.

27. Turkbey B, Mani H, Shah V, Rastinehad AR, Bernardo M, Pohida T, et al. Multiparametric 3T prostate magnetic resonance imaging to detect cancer: histopathological correlation using prostatectomy specimens processed in customized magnetic resonance imaging based molds. The Journal of urology. 2011;186(5):1818-24.

28. Lecouvet FE, 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? European urology. 2012;62(1):68-75.

29. Wolf JS, Jr., Cher M, Dall'era M, Presti JC, Jr., Hricak H, Carroll PR. The use and accuracy of cross-sectional imaging and fine needle aspiration cytology for detection of pelvic lymph node metastases before radical prostatectomy. The Journal of urology. 1995;153(3 Pt 2):993-9.

30. Briganti A, Passoni N, Ferrari M, Capitanio U, Suardi N, Gallina A, et al. When to perform bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer: external validation of the currently available guidelines and proposal of a novel risk stratification tool. European urology. 2010;57(4):551-8.

31. Reske SN, Blumstein NM, Neumaier B, Gottfried HW, Finsterbusch F, Kocot D, et al. Imaging prostate cancer with 11C-choline PET/CT. Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine. 2006;47(8):1249-54.

32. Umbehr MH, Muntener M, Hany T, Sulser T, Bachmann LM. The role of 11C-choline and 18F-fluorocholine positron emission tomography (PET) and PET/CT in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. European urology. 2013;64(1):106-17.

33. Delongchamps NB, Rouanne M, Flam T, Beuvon F, Liberatore M, Zerbib M, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging for the detection and localization of prostate cancer: combination of T2-weighted, dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted imaging. BJU international. 2011;107(9):1411-8.

34. Eskew LA, Bare RL, McCullough DL. Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. The Journal of urology. 1997;157(1):199-202; discussion -3.

35. Vashi AR, Wojno KJ, Gillespie B, Oesterling JE. A model for the number of cores per prostate biopsy based on patient age and prostate gland volume. The Journal of urology. 1998;159(3):920-4.

36. Ficarra V, Novella G, Novara G, Galfano A, Pea M, Martignoni G, et al. The potential impact of prostate volume in the planning of optimal number of cores in the systematic transperineal prostate biopsy. European urology. 2005;48(6):932-7.

37. Djavan B, Margreiter M. Biopsy standards for detection of prostate cancer. World journal of urology. 2007;25(1):11-7.

38. Manual AS. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. Springer, NY, USA; 2010.

39. D'Amico AV, Keshaviah A, Manola J, Cote K, Loffredo M, Iskrzytzky O, et al. Clinical utility of the percentage of positive prostate biopsies in predicting prostate cancer-specific and overall survival after radiotherapy for patients with localized prostate cancer. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2002;53(3):581-7.

40. Lee IH, Roberts R, Shah RB, Wojno KJ, Wei JT, Sandler HM. Perineural invasion is a marker for pathologically advanced disease in localized prostate cancer. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2007;68(4):1059-64.

41. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. Urology. 2001;58(6):843-8.

42. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level≤ 4.0 ng per milliliter. New England Journal of Medicine. 2004;350(22):2239-46.

43. Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 2004;17(3):292-306.

44. Kuban DA, Thames HD, Levy LB, Horwitz EM, Kupelian PA, Martinez AA, et al. Long-term multi-institutional analysis of stage T1-T2 prostate cancer treated with radiotherapy in the PSA era. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2003;57(4):915-28.

45. Zietman AL, Coen JJ, Shipley WU, Willett CG, Efird JT. Radical radiation therapy in the management of prostatic adenocarcinoma: the initial prostate specific antigen value as a predictor of treatment outcome. The Journal of urology. 1994;151(3):640-5.

46. Zagars GK, Pollack A, von Eschenbach AC. Prognostic factors for clinically localized prostate carcinoma: analysis of 938 patients irradiated in the prostate specific antigen era. Cancer. 1997;79(7):1370-80.

47. Pisansky TM, Kahn MJ, Rasp GM, Cha SS, Haddock MG, Bostwick DG. A multiple prognostic index predictive of disease outcome after irradiation for clinically localized prostate carcinoma. Cancer. 1997;79(2):337-44.

48. Kupelian PA, Katcher J, Levin HS, Klein EA. Stage T1-2 prostate cancer: a multivariate analysis of factors affecting biochemical and clinical failures after radical prostatectomy. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1997;37(5):1043-52.

49. Amling CL, Bergstralh EJ, Blute ML, Slezak JM, Zincke H. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? The Journal of urology. 2001;165(4):1146-51.

50. Gretzer MB, Trock BJ, Han M, Walsh PC. A critical analysis of the interpretation of biochemical failure in surgically treated patients using the American Society for Therapeutic Radiation and Oncology criteria. The Journal of urology. 2002;168(4 Pt 1):1419-22.

51. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. The New England journal of medicine. 2004;350(22):2239-46.

52. Kuban DA, El-Mahdi AM, Schellhammer PF. PSA for outcome prediction and posttreatment evaluation following radiation for prostate cancer: do we know how to use it? Seminars in radiation oncology. 1998;8(2):72-80.

53. Pisansky TM, Kahn MJ, Bostwick DG. An enhanced prognostic system for clinically localized carcinoma of the prostate. Cancer. 1997;79(11):2154-61.

54. Kalkner KM, Wahlgren T, Ryberg M, Cohn-Cedermark G, Castellanos E, Zimmerman R, et al. Clinical outcome in patients with prostate cancer treated with external beam radiotherapy and high dose-rate iridium 192 brachytherapy boost: a 6-year follow-up. Acta oncologica (Stockholm, Sweden). 2007;46(7):909-17.

55. Kupelian PA, Elshaikh M, Reddy CA, Zippe C, Klein EA. Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a large single-institution experience with radical prostatectomy and external-beam radiotherapy. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2002;20(16):3376-85.

56. Perez CA, Lee HK, Georgiou A, Logsdon MD, Lai PP, Lockett MA. Technical and tumor-related factors affecting outcome of definitive irradiation for localized carcinoma of the prostate. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1993;26(4):581-91.

57. Zagars GK, Geara FB, Pollack A, von Eschenbach AC. The T classification of clinically localized prostate cancer. An appraisal based on disease outcome after radiation therapy. Cancer. 1994;73(7):1904-12.

58. Pilepich MV, Krall JM, Sause WT, Johnson RJ, Russ HH, Hanks GE, et al. Prognostic factors in carcinoma of the prostate--analysis of RTOG study 75-06. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1987;13(3):339-49.

59. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. Lancet (London, England). 2002;360(9327):103-6.

60. mskcc. Available from: https://www.mskcc.org/nomograms/prostate.

61. Hansen EK RM. Handbook of evidence-based radiation oncology. Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology 2nd Edition. 2010.

62. Mohler JL, Armstrong AJ, Bahnson RR, Boston B, Busby JE, D'Amico AV, et al. Prostate cancer, Version 3.2012: featured updates to the NCCN guidelines. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN. 2012;10(9):1081-7.

63. Mohler J, Bahnson RR, Boston B, Busby JE, D'Amico A, Eastham JA, et al. Prostate cancer. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2010;8(2):162-200.

64. Roach M, Marquez C, Yuo H-S, Narayan P, Coleman L, Nseyo UO, et al. Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 1994;28(1):33-7.

65. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, Wheeler TM, Scardino PT. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. Journal of the National Cancer Institute. 1998;90(10):766-71.

66. Kattan MW, Zelefsky MJ, Kupelian PA, Scardino PT, Fuks Z, Leibel SA. Pretreatment nomogram for predicting the outcome of three-dimensional conformal

radiotherapy in prostate cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2000;18(19):3352-9.

67. Kattan MW, Potters L, Blasko JC, Beyer DC, Fearn P, Cavanagh W, et al. Pretreatment nomogram for predicting freedom from recurrence after permanent prostate brachytherapy in prostate cancer. Urology. 2001;58(3):393-9.

68. Mohler JL, Armstrong AJ, Bahnson RR, D'Amico AV, Davis BJ, Eastham JA, et al. Prostate Cancer, Version 1.2016. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN. 2016;14(1):19-30.

69. Bittner N, Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, Lief J, Adamovich E, et al. Long-term outcome for very high-risk prostate cancer treated primarily with a triple modality approach to include permanent interstitial brachytherapy. Brachytherapy. 2012;11(4):250-5.

70. Martinez-Monge R, Moreno M, Ciervide R, Cambeiro M, Perez-Gracia JL, Gil-Bazo I, et al. External-beam radiation therapy and high-dose rate brachytherapy combined with long-term androgen deprivation therapy in high and very high prostate cancer: preliminary data on clinical outcome. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2012;82(3):e469-76.

71. Bagshaw MA, Kaplan HS, Sagerman RH. LINEAR ACCELERATOR SUPERVOLTAGE RADIOTHERAPY. VII. CARCINOMA OF THE PROSTATE. Radiology. 1965;85:121-9.

72. Ray GR, Cassady JR, Bagshaw MA. Definitive radiation therapy of carcinoma of the prostate. A report on 15 years of experience. 1973. The Journal of urology. 2002;167(2 Pt 2):990-8.

73. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, Meyer L, Nahum A, Tait D, et al. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. Lancet (London, England). 1999;353(9149):267-72.

74. Hanlon AL, Watkins Bruner D, Peter R, Hanks GE. Quality of life study in prostate cancer patients treated with three-dimensional conformal radiation therapy: comparing late bowel and bladder quality of life symptoms to that of the normal population. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2001;49(1):51-9.

75. Koper PC, Stroom JC, van Putten WL, Korevaar GA, Heijmen BJ, Wijnmaalen A, et al. Acute morbidity reduction using 3DCRT for prostate carcinoma: a randomized study. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1999;43(4):727-34.

76. Michalski JM, Bae K, Roach M, Markoe AM, Sandler HM, Ryu J, et al. Long-term toxicity following 3D conformal radiation therapy for prostate cancer from the RTOG 9406 phase I/II dose escalation study. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2010;76(1):14-22.

77. Potosky AL, Davis WW, Hoffman RM, Stanford JL, Stephenson RA, Penson DF, et al. Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the prostate cancer outcomes study. Journal of the National Cancer Institute. 2004;96(18):1358-67.

78. Webb S. The physical basis of IMRT and inverse planning. The British journal of radiology. 2003;76(910):678-89.

79. Zelefsky MJ, Fuks Z, Happersett L, Lee HJ, Ling CC, Burman CM, et al. Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2000;55(3):241-9.

80. Jacobs BL, Zhang Y, Schroeck FR, Skolarus TA, Wei JT, Montie JE, et al. Use of advanced treatment technologies among men at low risk of dying from prostate cancer. Jama. 2013;309(24):2587-95.

81. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Jackson A, et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2008;70(4):1124-9.

82. Jani AB, Su A, Correa D, Gratzle J. Comparison of late gastrointestinal and genitourinary toxicity of prostate cancer patients undergoing intensity-modulated versus conventional radiotherapy using localized fields. Prostate cancer and prostatic diseases. 2007;10(1):82-6.

83. Jacobs BL, Zhang Y, Skolarus TA, Wei JT, Montie JE, Miller DC, et al. Comparative effectiveness of external-beam radiation approaches for prostate cancer. European urology. 2014;65(1):162-8.

84. Goldin GH, Sheets NC, Meyer AM, Kuo TM, Wu Y, Sturmer T, et al. Comparative effectiveness of intensity-modulated radiotherapy and conventional conformal radiotherapy in the treatment of prostate cancer after radical prostatectomy. JAMA internal medicine. 2013;173(12):1136-43.

85. Buyyounouski MK, Price RA, Jr., Harris EE, Miller R, Tome W, Schefter T, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary management of early-stage, low- to intermediate-risk prostate cancer: report of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Emerging Technology Committee. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2010;76(5):1297-304.

86. King CR, Freeman D, Kaplan I, Fuller D, Bolzicco G, Collins S, et al. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: pooled analysis from a multi-institutional consortium of prospective phase II trials. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2013;109(2):217-21.

87. Dasu A. Is the alpha/beta value for prostate tumours low enough to be safely used in clinical trials? Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain)). 2007;19(5):289-301.

88. Freeman DE, King CR. Stereotactic body radiotherapy for low-risk prostate cancer: five-year outcomes. Radiation oncology (London, England). 2011;6:3.

89. Kang JK, Cho CK, Choi CW, Yoo S, Kim MS, Yang K, et al. Image-guided stereotactic body radiation therapy for localized prostate cancer. Tumori. 2011;97(1):43-8.

90. Madsen BL, Hsi RA, Pham HT, Fowler JF, Esagui L, Corman J. Stereotactic hypofractionated accurate radiotherapy of the prostate (SHARP), 33.5 Gy in five fractions for localized disease: first clinical trial results. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2007;67(4):1099-105.

91. Chen LN, Suy S, Uhm S, Oermann EK, Ju AW, Chen V, et al. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for clinically localized prostate cancer: the Georgetown University experience. Radiation oncology (London, England). 2013;8:58.

92. Katz AJ, Santoro M, Diblasio F, Ashley R. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: disease control and quality of life at 6 years. Radiation oncology (London, England). 2013;8:118.

93. Yu JB, Cramer LD, Herrin J, Soulos PR, Potosky AL, Gross CP. Stereotactic body radiation therapy versus intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer: comparison of toxicity. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2014;32(12):1195-201.

94. Wambersie A, Landgerg T. ICRU Report 62: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. ICRU Publ Bethesda MD. 1999.

95. Jones D. ICRU report 50—prescribing, recording and reporting photon beam therapy. Medical Physics. 1994;21(6):833-4.

96. Malone S, Crook JM, Kendal WS, Szanto J. Respiratory-induced prostate motion: quantification and characterization. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2000;48(1):105-9.

97. Kestin L, Goldstein N, Vicini F, Yan D, Korman H, Martinez A. Treatment of prostate cancer with radiotherapy: should the entire seminal vesicles be included in the clinical target volume? International journal of radiation oncology, biology, physics. 2002;54(3):686-97.

98. Roach M, 3rd, DeSilvio M, Lawton C, Uhl V, Machtay M, Seider MJ, et al. Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2003;21(10):1904-11.

99. Lawton CA, DeSilvio M, Roach M, 3rd, Uhl V, Kirsch R, Seider M, et al. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2007;69(3):646-55.

100. Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, Richaud P, Lesaunier F, Le Prise E, et al. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007;25(34):5366-73.

101. Shih HA, Harisinghani M, Zietman AL, Wolfgang JA, Saksena M, Weissleder R. Mapping of nodal disease in locally advanced prostate cancer: rethinking the clinical target volume for pelvic nodal irradiation based on vascular rather than bony anatomy. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2005;63(4):1262-9.

102. Sanguineti G, Cavey ML, Endres EJ, Franzone P, Barra S, Parker BC, et al. Does treatment of the pelvic nodes with IMRT increase late rectal toxicity over conformal prostate-only radiotherapy to 76 Gy? Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]. 2006;182(9):543-9.

103. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, van Putten WL, Slot A, Dielwart MF, et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2006;24(13):1990-6.

104. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Antolak JA, Lee JJ, Huang E, et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2002;53(5):1097-105.

105. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, Rossi CJ, Jr., Miller DW, Adams JA, et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. Jama. 2005;294(10):1233-9.

106. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, et al. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2008;70(1):67-74.

107. Dearnaley DP, Jovic G, Syndikus I, Khoo V, Cowan RA, Graham JD, et al. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. The Lancet Oncology. 2014;15(4):464-73.

108. Xu N, Rossi PJ, Jani AB. Toxicity analysis of dose escalation from 75.6 gy to 81.0 gy in prostate cancer. American journal of clinical oncology. 2011;34(1):11-5.

109. Eade TN, Hanlon AL, Horwitz EM, Buyyounouski MK, Hanks GE, Pollack A. What dose of external-beam radiation is high enough for prostate cancer? International journal of radiation oncology, biology, physics. 2007;68(3):682-9.

110. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, Yamada Y, Marion C, Ling CC, et al. High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2002;53(5):1111-6.

111. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). International journal of radiation oncology, biology, physics. 1995;31(5):1341-6.

112. Michalski JM, Winter K, Purdy JA, Parliament M, Wong H, Perez CA, et al. Toxicity after three-dimensional radiotherapy for prostate cancer on RTOG 9406 dose Level V. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2005;62(3):706-13.

113. Storey MR, Pollack A, Zagars G, Smith L, Antolak J, Rosen I. Complications from radiotherapy dose escalation in prostate cancer: preliminary results of a randomized trial. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2000;48(3):635-42.

114. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, Lee HJ, Lombardi D, Ling CC, et al. High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. The Journal of urology. 2001;166(3):876-81.

115. Chism DB, Horwitz EM, Hanlon AL, Pinover WH, Mitra RK, Hanks GE. Late morbidity profiles in prostate cancer patients treated to 79-84 Gy by a simple four-field coplanar beam arrangement. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2003;55(1):71-7.

116. Ashman JB, Zelefsky MJ, Hunt MS, Leibel SA, Fuks Z. Whole pelvic radiotherapy for prostate cancer using 3D conformal and intensity-modulated radiotherapy. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2005;63(3):765-71.

117. Labrie F, Dupont A, Belanger A, Lachance R. Flutamide eliminates the risk of disease flare in prostatic cancer patients treated with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist. The Journal of urology. 1987;138(4):804-6.

118. Schulze H, Senge T. Influence of different types of antiandrogens on luteinizing hormone-releasing hormone analogue-induced testosterone surge in patients with metastatic carcinoma of the prostate. The Journal of urology. 1990;144(4):934-41.

119. Loblaw DA, Virgo KS, Nam R, Somerfield MR, Ben-Josef E, Mendelson DS, et al. Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007;25(12):1596-605.

120. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet (London, England). 2000;355(9214):1491-8.

121. Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, Hasselblad V, Albertsen PC, Bennett CL, et al. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. Cancer. 2002;95(2):361-76.

122. Laufer M, Denmeade SR, Sinibaldi VJ, Carducci MA, Eisenberger MA. Complete androgen blockade for prostate cancer: what went wrong? The Journal of urology. 2000;164(1):3-9.

123. Shelley MD, Kumar S, Wilt T, Staffurth J, Coles B, Mason MD. A systematic review and meta-analysis of randomised trials of neo-adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma. Cancer treatment reviews. 2009;35(1):9-17.

124. Ahmadi H, Daneshmand S. Androgen deprivation therapy: evidence-based management of side effects. BJU international. 2013;111(4):543-8.

125. Gaztanaga M, Crook J. Androgen deprivation therapy: minimizing exposure and mitigating side effects. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN. 2012;10(9):1088-95; quiz , 96.

126. Lapi F, Azoulay L, Niazi MT, Yin H, Benayoun S, Suissa S. Androgen deprivation therapy and risk of acute kidney injury in patients with prostate cancer. Jama. 2013;310(3):289-96.

127. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. The New England journal of medicine. 2005;352(2):154-64.

128. Smith MR, Boyce SP, Moyneur E, Duh MS, Raut MK, Brandman J. Risk of clinical fractures after gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer. The Journal of urology. 2006;175(1):136-9; discussion 9.

129. Smith MR, Lee WC, Brandman J, Wang Q, Botteman M, Pashos CL. Gonadotropin-releasing hormone agonists and fracture risk: a claims-based cohort study of men with nonmetastatic prostate cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23(31):7897-903.

130. Daniell HW, Dunn SR, Ferguson DW, Lomas G, Niazi Z, Stratte PT. Progressive osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer. The Journal of urology. 2000;163(1):181-6.

131. Diamond T, Campbell J, Bryant C, Lynch W. The effect of combined androgen blockade on bone turnover and bone mineral densities in men treated for prostate carcinoma. Cancer. 1998;83(8):1561-6.

132. Maillefert JF, Sibilia J, Michel F, Saussine C, Javier RM, Tavernier C. Bone mineral density in men treated with synthetic gonadotropin-releasing hormone agonists for prostatic carcinoma. The Journal of urology. 1999;161(4):1219-22.

133. Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL, Fallon MA, Hayden DL, Schoenfeld DA, et al. Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. The New England journal of medicine. 2001;345(13):948-55.

134. Smith MR, Finkelstein JS, McGovern FJ, Zietman AL, Fallon MA, Schoenfeld DA, et al. Changes in body composition during androgen deprivation therapy for prostate cancer. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2002;87(2):599-603.

135. Smith MR, Eastham J, Gleason DM, Shasha D, Tchekmedyian S, Zinner N. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. The Journal of urology. 2003;169(6):2008-12.

136. Michaelson MD, Kaufman DS, Lee H, McGovern FJ, Kantoff PW, Fallon MA, et al. Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007;25(9):1038-42.

137. Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL, Resnick NM. Effect of once-weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a randomized trial. Annals of internal medicine. 2007;146(6):416-24.

138. Smith MR, Egerdie B, Hernandez Toriz N, Feldman R, Tammela TL, Saad F, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. The New England journal of medicine. 2009;361(8):745-55.

139. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2006;24(27):4448-56.

140. Berruti A, Dogliotti L, Terrone C, Cerutti S, Isaia G, Tarabuzzi R, et al. Changes in bone mineral density, lean body mass and fat content as measured by dual energy x-ray

absorptiometry in patients with prostate cancer without apparent bone metastases given androgen deprivation therapy. The Journal of urology. 2002;167(6):2361-7; discussion 7.

141. Tayek JA, Heber D, Byerley LO, Steiner B, Rajfer J, Swerdloff RS. Nutritional and metabolic effects of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for prostate cancer. Metabolism: clinical and experimental. 1990;39(12):1314-9.

142. Dockery F, Bulpitt CJ, Agarwal S, Donaldson M, Rajkumar C. Testosterone suppression in men with prostate cancer leads to an increase in arterial stiffness and hyperinsulinaemia. Clinical science (London, England : 1979). 2003;104(2):195-201.

143. Smith JC, Bennett S, Evans LM, Kynaston HG, Parmar M, Mason MD, et al. The effects of induced hypogonadism on arterial stiffness, body composition, and metabolic parameters in males with prostate cancer. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2001;86(9):4261-7.

144. Smith MR, Lee H, Nathan DM. Insulin sensitivity during combined androgen blockade for prostate cancer. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2006;91(4):1305-8.

145. Eri LM, Urdal P, Bechensteen AG. Effects of the luteinizing hormone-releasing hormone agonist leuprolide on lipoproteins, fibrinogen and plasminogen activator inhibitor in patients with benign prostatic hyperplasia. The Journal of urology. 1995;154(1):100-4.

146. Roach M, 3rd, Bae K, Speight J, Wolkov HB, Rubin P, Lee RJ, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2008;26(4):585-91.

147. D'Amico AV, Denham JW, Crook J, Chen MH, Goldhaber SZ, Lamb DS, et al. Influence of androgen suppression therapy for prostate cancer on the frequency and timing of fatal myocardial infarctions. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007;25(17):2420-5.

148. Selli C. Re: immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. European urology. 2006;50(2):384-5.

149. Tsai HK, D'Amico AV, Sadetsky N, Chen MH, Carroll PR. Androgen deprivation therapy for localized prostate cancer and the risk of cardiovascular mortality. Journal of the National Cancer Institute. 2007;99(20):1516-24.

150. Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU, Hanks GE, Pilepich MV, Sandler HM, et al. Cardiovascular mortality after androgen deprivation therapy for locally advanced prostate cancer: RTOG 85-31. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009;27(1):92-9.

151. Saigal CS, Gore JL, Krupski TL, Hanley J, Schonlau M, Litwin MS. Androgen deprivation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer. Cancer. 2007;110(7):1493-500.

152. Trump DL. Commentary on "association of androgen deprivation therapy with cardiovascular death in patients with prostate cancer: a meta-analysis of randomized trials." Nguyen PL, Je Y, Schutz FA, Hoffman KE, Hu JC, Parekh A, Beckman JA, Choueiri TK, Department of Radiation Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Brigham and Women's Hospital, 75 Francis Street, Boston, MA 02115, USA: JAMA 2011;306(21):2359-66. Urologic oncology. 2012;30(5):746-7.

153. Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber J-E, Angelsen A, Fransson P, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. The Lancet. 2009;373(9660):301-8.

154. Warde P, Mason M, Ding K, Kirkbride P, Brundage M, Cowan R, et al. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. Lancet (London, England). 2011;378(9809):2104-11.

155. Mottet N, Peneau M, Mazeron JJ, Molinie V, Richaud P. Addition of radiotherapy to long-term androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: an open randomised phase 3 trial. European urology. 2012;62(2):213-9.

156. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff R-O, Storme G, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. The lancet oncology. 2010;11(11):1066-73.

157. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2005;61(5):1285-90.

158. Granfors T, Modig H, Damber JE, Tomic R. Combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic prostate cancer with or without pelvic lymph node involvement: a prospective randomized study. The Journal of urology. 1998;159(6):2030-4.

159. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. Jama. 2008;299(3):289-95.

160. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, Joseph D, Mameghan H, Turner S, et al. Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 randomised controlled trial. The Lancet Oncology. 2005;6(11):841-50.

161. Pilepich MV, Winter K, John MJ, Mesic JB, Sause W, Rubin P, et al. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2001;50(5):1243-52.

162. Hanks GE, Pajak TF, Porter A, Grignon D, Brereton H, Venkatesan V, et al. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the

Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2003;21(21):3972-8.

163. Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, Porter A, Grignon DJ, Brereton HD, et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2008;26(15):2497-504.

164. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, Van den Bergh AC, Oddens J, Poortmans PM, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. The New England journal of medicine. 2009;360(24):2516-27.

165. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. Jama. 1998;280(11):969-74.

166. Brachman DG, Thomas T, Hilbe J, Beyer DC. Failure-free survival following brachytherapy alone or external beam irradiation alone for T1-2 prostate tumors in 2222 patients: results from a single practice. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2000;48(1):111-7.

167. Masson S, Persad R, Bahl A. HDR Brachytherapy in the Management of High-Risk Prostate Cancer. Advances in urology. 2012;2012:980841.

168. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Adamovich E. Permanent interstitial brachytherapy in younger patients with clinically organ-confined prostate cancer. Urology. 2004;64(4):754-9.

169. Kovacs G, Potter R, Loch T, Hammer J, Kolkman-Deurloo IK, de la Rosette JJ, et al. GEC/ESTRO-EAU recommendations on temporary brachytherapy using stepping sources for localised prostate cancer. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2005;74(2):137-48.

170. Nag S, Beyer D, Friedland J, Grimm P, Nath R. American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1999;44(4):789-99.

171. Stock RG, Cesaretti JA, Hall SJ, Stone NN. Outcomes for patients with high-grade prostate cancer treated with a combination of brachytherapy, external beam radiotherapy and hormonal therapy. BJU international. 2009;104(11):1631-6.

172. Stone NN, Cesaretti JA, Rosenstein B, Stock RG. Do high radiation doses in locally advanced prostate cancer patients treated with 103Pd implant plus external beam irradiation cause increased urinary, rectal, and sexual morbidity? Brachytherapy. 2010;9(2):114-8.

173. Lee N, Wuu CS, Brody R, Laguna JL, Katz AE, Bagiella E, et al. Factors predicting for postimplantation urinary retention after permanent prostate brachytherapy. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2000;48(5):1457-60.

174. Henkel TO, Kahmann F. Permanent brachytherapy: prostate seed implants as an out-patient treatment. Archivio italiano di urologia, andrologia : organo ufficiale [di]

Societa italiana di ecografia urologica e nefrologica / Associazione ricerche in urologia. 2000;72(4):295-301.

175. Eade TN, Horwitz EM, Ruth K, Buyyounouski MK, D'Ambrosio DJ, Feigenberg SJ, et al. A comparison of acute and chronic toxicity for men with low-risk prostate cancer treated with intensity-modulated radiation therapy or (125)I permanent implant. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2008;71(2):338-45.

176. Wong WW, Vora SA, Schild SE, Ezzell GA, Andrews PE, Ferrigni RG, et al. Radiation dose escalation for localized prostate cancer: intensity-modulated radiotherapy versus permanent transperineal brachytherapy. Cancer. 2009;115(23):5596-606.

177. Sathya JR, Davis IR, Julian JA, Guo Q, Daya D, Dayes IS, et al. Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23(6):1192-9.

178. Mate T, Blasko J, Marshall S, Porter B, Schumaker D, editors. Computed tomography-assisted permanent prostate implant dosimetry. Proceedings of the Twelfth Annual Mid-Winter Meeting of the American Endocurietherapy Society; 1989.

179. Holm HH, Juul N, Pedersen JF, Hansen H, Stroyer I. Transperineal 125iodine seed implantation in prostatic cancer guided by transrectal ultrasonography. The Journal of urology. 1983;130(2):283-6.

180. Kestin LL, Martinez AA, Stromberg JS, Edmundson GK, Gustafson GS, Brabbins DS, et al. Matched-pair analysis of conformal high-dose-rate brachytherapy boost versus external-beam radiation therapy alone for locally advanced prostate cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2000;18(15):2869-80.

181. Edmundson GK, Rizzo NR, Teahan M, Brabbins D, Vicini FA, Martinez A. Concurrent treatment planning for outpatient high dose rate prostate template implants. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1993;27(5):1215-23.

182. Pisansky TM, Gold DG, Furutani KM, Macdonald OK, McLaren RH, Mynderse LA, et al. High-dose-rate brachytherapy in the curative treatment of patients with localized prostate cancer. Mayo Clinic proceedings. 2008;83(12):1364-72.

183. Martinez AA, Gustafson G, Gonzalez J, Armour E, Mitchell C, Edmundson G, et al. Dose escalation using conformal high-dose-rate brachytherapy improves outcome in unfavorable prostate cancer. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2002;53(2):316-27.

184. Kovacs G, Galalae R, Wirth B, Kimmig BN. [Improvement of interstitial brachytherapy for localized prostate neoplasms with a new implantation technique]. Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]. 1995;171(12):685-8.

185. Demanes DJ, Rodriguez RR, Altieri GA. High dose rate prostate brachytherapy: the California Endocurietherapy (CET) method. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2000;57(3):289-96.

186. Hoskin PJ. High dose rate brachytherapy boost treatment in radical radiotherapy for prostate cancer. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2000;57(3):285-8.

187. Hoskin PJ, Venselaar J. Prostate brachytherapy in Europe: growth, practice and guidelines. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2007;83(1):1-2.

188. Yamada Y, Rogers L, Demanes DJ, Morton G, Prestidge BR, Pouliot J, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for high-dose-rate prostate brachytherapy. Brachytherapy. 2012;11(1):20-32.

189. Martinez AA, Pataki I, Edmundson G, Sebastian E, Brabbins D, Gustafson G. Phase II prospective study of the use of conformal high-dose-rate brachytherapy as monotherapy for the treatment of favorable stage prostate cancer: a feasibility report. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2001;49(1):61-9.

190. Jawad MS, Dilworth JT, Gustafson GS, Ye H, Wallace M, Martinez A, et al. Outcomes Associated With 3 Treatment Schedules of High-Dose-Rate Brachytherapy Monotherapy for Favorable-Risk Prostate Cancer. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2016;94(4):657-66.

191. Hoskin PJ, Rojas AM, Bownes PJ, Lowe GJ, Ostler PJ, Bryant L. Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer. Radiother Oncol. 2012;103(2):217-22.

192. Pieters BR, de Back DZ, Koning CC, Zwinderman AH. Comparison of three radiotherapy modalities on biochemical control and overall survival for the treatment of prostate cancer: a systematic review. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2009;93(2):168-73.

193. Niehaus A, Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Allen ZA, Galbreath RW, et al. The influence of isotope and prostate volume on urinary morbidity after prostate brachytherapy. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2006;64(1):136-43.

194. Thomas MD, Cormack R, Tempany CM, Kumar S, Manola J, Schneider L, et al. Identifying the predictors of acute urinary retention following magnetic-resonance-guided prostate brachytherapy. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2000;47(4):905-8.

195. Stone NN, Marshall DT, Stone JJ, Cesaretti JA, Stock RG. Does neoadjuvant hormonal therapy improve urinary function when given to men with large prostates undergoing prostate brachytherapy? The Journal of urology. 2010;183(2):634-9.

196. Barry MJ, Fowler Jr FJ, O'Leary MP, Bruskewitz R, Holtgrewe H, Mebust W, et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. The Journal of urology. 1992;148(5):1549-57; discussion 64.

197. Martens C, Pond G, Webster D, McLean M, Gillan C, Crook J. Relationship of the International Prostate Symptom score with urinary flow studies, and catheterization rates following 125I prostate brachytherapy. Brachytherapy. 2006;5(1):9-13.

198. Akimoto T, Ito K, Saitoh J, Noda SE, Harashima K, Sakurai H, et al. Acute genitourinary toxicity after high-dose-rate (HDR) brachytherapy combined with hypofractionated external-beam radiation therapy for localized prostate cancer: correlation between the urethral dose in HDR brachytherapy and the severity of acute genitourinary toxicity. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2005;63(2):463-71.

199. Grills IS, Martinez AA, Hollander M, Huang R, Goldman K, Chen PY, et al. High dose rate brachytherapy as prostate cancer monotherapy reduces toxicity compared to low dose rate palladium seeds. The Journal of urology. 2004;171(3):1098-104.

200. Mate TP, Gottesman JE, Hatton J, Gribble M, Van Hollebeke L. High dose-rate afterloading 192 Iridium prostate brachytherapy: feasibility report. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 1998;41(3):525-33.

201. Astrom L, Pedersen D, Mercke C, Holmang S, Johansson KA. Long-term outcome of high dose rate brachytherapy in radiotherapy of localised prostate cancer. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2005;74(2):157-61.

202. Deger S, Boehmer D, Roigas J, Schink T, Wernecke KD, Wiegel T, et al. High dose rate (HDR) brachytherapy with conformal radiation therapy for localized prostate cancer. European urology. 2005;47(4):441-8.

203. Duchesne GM, Williams SG, Das R, Tai KH. Patterns of toxicity following high-dose-rate brachytherapy boost for prostate cancer: mature prospective phase I/II study results. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2007;84(2):128-34.

204. Hoskin P. High dose rate brachytherapy for prostate cancer. Cancer radiotherapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique. 2008;12(6-7):512-4.

205. Vargas C, Ghilezan M, Hollander M, Gustafson G, Korman H, Gonzalez J, et al. A new model using number of needles and androgen deprivation to predict chronic urinary toxicity for high or low dose rate prostate brachytherapy. The Journal of urology. 2005;174(3):882-7.

206. Martinez A, Gonzalez J, Spencer W, Gustafson G, Kestin L, Kearney D, et al. Conformal high dose rate brachytherapy improves biochemical control and cause specific survival in patients with prostate cancer and poor prognostic factors. The Journal of urology. 2003;169(3):974-9; discussion 9-80.

207. Galalae RM, Martinez A, Mate T, Mitchell C, Edmundson G, Nuernberg N, et al. Long-term outcome by risk factors using conformal high-dose-rate brachytherapy (HDR-BT) boost with or without neoadjuvant androgen suppression for localized prostate cancer. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2004;58(4):1048-55.

208. de Crevoisier R, Tucker SL, Dong L, Mohan R, Cheung R, Cox JD, et al. Increased risk of biochemical and local failure in patients with distended rectum on the planning CT for prostate cancer radiotherapy. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2005;62(4):965-73.

209. Hermesse J, Biver S, Jansen N, Lenaerts E, De Patoul N, Vynckier S, et al. A dosimetric selectivity intercomparison of HDR brachytherapy, IMRT and helical tomotherapy in prostate cancer radiotherapy. Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]. 2009;185(11):736-42.

210. Nickers P, Thissen B, Jansen N, Deneufbourg J-M. 192 Ir or 125 I prostate brachytherapy as a boost to external beam radiotherapy in locally advanced prostatic cancer: A dosimetric point of view. Radiotherapy and oncology. 2006;78(1):47-52.

211. Pellizzon AC, Salvajoli J, Novaes P, Maia M, Fogaroli R. Updated results of high-dose rate brachytherapy and external beam radiotherapy for locally and locally advanced prostate cancer using the RTOG-ASTRO Phoenix definition. International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology. 2008;34(3):293-301.

212. Cahlon O, Zelefsky MJ, Shippy A, Chan H, Fuks Z, Yamada Y, et al. Ultra-high dose (86.4 Gy) IMRT for localized prostate cancer: toxicity and biochemical outcomes. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2008;71(2):330-7.

213. Veldeman L, Madani I, Hulstaert F, De Meerleer G, Mareel M, De Neve W. Evidence behind use of intensity-modulated radiotherapy: a systematic review of comparative clinical studies. The Lancet Oncology. 2008;9(4):367-75.

214. Martinez AA, Gonzalez J, Ye H, Ghilezan M, Shetty S, Kernen K, et al. Dose escalation improves cancer-related events at 10 years for intermediate- and high-risk prostate cancer patients treated with hypofractionated high-dose-rate boost and external beam radiotherapy. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2011;79(2):363-70.

215. Demanes DJ, Rodriguez RR, Schour L, Brandt D, Altieri G. High-dose-rate intensity-modulated brachytherapy with external beam radiotherapy for prostate cancer: California endocurietherapy's 10-year results. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2005;61(5):1306-16.

216. Sullivan L, Williams SG, Tai KH, Foroudi F, Cleeve L, Duchesne GM. Urethral stricture following high dose rate brachytherapy for prostate cancer. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2009;91(2):232-6.

217. Galalae RM, Kovacs G, Schultze J, Loch T, Rzehak P, Wilhelm R, et al. Long-term outcome after elective irradiation of the pelvic lymphatics and local dose escalation using high-dose-rate brachytherapy for locally advanced prostate cancer. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2002;52(1):81-90.

218. Seymore CH, el-Mahdi AM, Schellhammer PF. The effect of prior transurethral resection of the prostate on post radiation urethral strictures and bladder neck contractures. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1986;12(9):1597-600.

219. Pellizzon AC, Salvajoli JV, Maia MA, Ferrigno R, Novaes PE, Fogarolli RC, et al. Late urinary morbidity with high dose prostate brachytherapy as a boost to conventional external beam radiation therapy for local and locally advanced prostate cancer. The Journal of urology. 2004;171(3):1105-8.

220. Zurlo A, Collette L, van Tienhoven G, Blank L, Warde P, Dubois J, et al. Acute toxicity of conventional radiation therapy for high-risk prostate cancer in EORTC trial 22863. European urology. 2002;42(2):125-32.

221. Valero J, Cambeiro M, Galan C, Teijeira M, Romero P, Zudaire J, et al. Phase II trial of radiation dose escalation with conformal external beam radiotherapy and high-dose-rate brachytherapy combined with long-term androgen suppression in unfavorable prostate cancer: feasibility report. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2010;76(2):386-92.

222. Ishiyama H, Kitano M, Satoh T, Kotani S, Uemae M, Matsumoto K, et al. Genitourinary toxicity after high-dose-rate (HDR) brachytherapy combined with Hypofractionated External beam radiotherapy for localized prostate cancer: an analysis to determine the correlation between dose-volume histogram parameters in HDR brachytherapy and severity of toxicity. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2009;75(1):23-8.

223. Chon BH, Loeffler JS. The effect of nonmalignant systemic disease on tolerance to radiation therapy. The oncologist. 2002;7(2):136-43.

224. Michalski JM, Winter K, Purdy JA, Wilder RB, Perez CA, Roach M, et al. Preliminary evaluation of low-grade toxicity with conformal radiation therapy for prostate cancer on RTOG 9406 dose levels I and II. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2003;56(1):192-8.

225. Beckendorf V, Guerif S, Le Prise E, Cosset JM, Bougnoux A, Chauvet B, et al. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2011;80(4):1056-63.

226. Ghadjar P, Matzinger O, Isaak B, Behrensmeier F, Stroux A, Rentsch CA, et al. Association of urethral toxicity with dose exposure in combined high-dose-rate brachytherapy and intensity-modulated radiation therapy in intermediate- and high-risk prostate cancer. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2009;91(2):237-42.

227. Pinkawa M, Fischedick K, Treusacher P, Asadpour B, Gagel B, Piroth MD, et al. Dose-volume impact in high-dose-rate Iridium-192 brachytherapy as a boost to external beam radiotherapy for localized prostate cancer--a phase II study. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2006;78(1):41-6.

228. Duchesne GM, Das R, Toye W, See A. Dose distribution and morbidity after high dose rate brachytherapy for prostate cancer: influence of V150 and V200 parameters. Australasian radiology. 2002;46(4):384-9.

229. Skwarchuk MW, Jackson A, Zelefsky MJ, Venkatraman ES, Cowen DM, Levegrun S, et al. Late rectal toxicity after conformal radiotherapy of prostate cancer (I): multivariate analysis and dose-response. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2000;47(1):103-13.

230. Vavassori V, Fiorino C, Rancati T, Magli A, Fellin G, Baccolini M, et al. Predictors for rectal and intestinal acute toxicities during prostate cancer high-dose 3D-CRT: results

of a prospective multicenter study. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2007;67(5):1401-10.

231. Huang EH, Pollack A, Levy L, Starkschall G, Dong L, Rosen I, et al. Late rectal toxicity: dose-volume effects of conformal radiotherapy for prostate cancer. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2002;54(5):1314-21.

232. Peeters ST, Lebesque JV, Heemsbergen WD, van Putten WL, Slot A, Dielwart MF, et al. Localized volume effects for late rectal and anal toxicity after radiotherapy for prostate cancer. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2006;64(4):1151-61.

233. Willett CG, Ooi CJ, Zietman AL, Menon V, Goldberg S, Sands BE, et al. Acute and late toxicity of patients with inflammatory bowel disease undergoing irradiation for abdominal and pelvic neoplasms. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2000;46(4):995-8.

234. Liu M, Pickles T, Agranovich A, Berthelet E, Duncan G, Keyes M, et al. Impact of neoadjuvant androgen ablation and other factors on late toxicity after external beam prostate radiotherapy. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2004;58(1):59-67.

235. Heemsbergen WD, Peeters ST, Koper PC, Hoogeman MS, Lebesque JV. Acute and late gastrointestinal toxicity after radiotherapy in prostate cancer patients: consequential late damage. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2006;66(1):3-10.

236. Wachter S, Gerstner N, Goldner G, Potzi R, Wambersie A, Potter R. Rectal sequelae after conformal radiotherapy of prostate cancer: dose-volume histograms as predictive factors. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2001;59(1):65-70.

237. Yoshioka Y, Nose T, Yoshida K, Oh RJ, Yamada Y, Tanaka E, et al. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for localized prostate cancer: a retrospective analysis with special focus on tolerance and chronic toxicity. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2003;56(1):213-20.

238. Vargas C, Martinez A, Kestin LL, Yan D, Grills I, Brabbins DS, et al. Dose-volume analysis of predictors for chronic rectal toxicity after treatment of prostate cancer with adaptive image-guided radiotherapy. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 2005;62(5):1297-308.

239. http://www.auladoc.com/fundamentos_fisica_medica_8.php.

240. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2009;74(5):1405-18.

241. Bagshaw MA, Cox RS, Ray GR. Status of radiation treatment of prostate cancer at Stanford University. NCI monographs : a publication of the National Cancer Institute. 1988(7):47-60.

242. Del Regato JA, Tralins AH, Pittman DD. [Results of twenty year follow-up of patients with inoperable prostate cancer (stage C) treated by radiotherapy. Report of a

national multicenter study]. Bulletin de l'Academie nationale de medecine. 1993;177(7):1083-92; discussion 92-5.

243. Reddy NM, Nori D, Chang H, Lange CS, Ravi A. Prostate and seminal vesicle volume based consideration of prostate cancer patients for treatment with 3D-conformal or intensity-modulated radiation therapy. Med Phys. 2010;37(7):3791-801.

244. van Herk M, Bruce A, Kroes AP, Shouman T, Touw A, Lebesque JV. Quantification of organ motion during conformal radiotherapy of the prostate by three dimensional image registration. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1995;33(5):1311-20.

245. Nichol AM, Brock KK, Lockwood GA, Moseley DJ, Rosewall T, Warde PR, et al. A magnetic resonance imaging study of prostate deformation relative to implanted gold fiducial markers. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2007;67(1):48-56.

246. Li XA. Adaptive radiation therapy: CRC Press; 2011.

247. Yan D, Lockman D, Brabbins D, Tyburski L, Martinez A. An off-line strategy for constructing a patient-specific planning target volume in adaptive treatment process for prostate cancer. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2000;48(1):289-302.

248. Ahunbay EE, Peng C, Chen GP, Narayanan S, Yu C, Lawton C, et al. An on-line replanning scheme for interfractional variations. Med Phys. 2008;35(8):3607-15.

249. Mohan R, Zhang X, Wang H, Kang Y, Wang X, Liu H, et al. Use of deformed intensity distributions for on-line modification of image-guided IMRT to account for interfractional anatomic changes. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2005;61(4):1258-66.

250. van Herk M, Remeijer P, Rasch C, Lebesque JV. The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2000;47(4):1121-35.

251. Georg D, Hopfgartner J, Gora J, Kuess P, Kragl G, Berger D, et al. Dosimetric considerations to determine the optimal technique for localized prostate cancer among external photon, proton, or carbon-ion therapy and high-dose-rate or low-dose-rate brachytherapy. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2014;88(3):715-22.

252. Hsu IC, Pickett B, Shinohara K, Krieg R, Roach M, 3rd, Phillips T. Normal tissue dosimetric comparison between HDR prostate implant boost and conformal external beam radiotherapy boost: potential for dose escalation. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2000;46(4):851-8.

253. Taussky D, Moumdjian C, Larouche R, Beliveau-Nadeau D, Boudreau C, Hervieux Y, et al. Seed migration in prostate brachytherapy depends on experience and technique. Brachytherapy. 2012;11(6):452-6.

254. Gao M, Wang JZ, Nag S, Gupta N. Effects of seed migration on post-implant dosimetry of prostate brachytherapy. Med Phys. 2007;34(2):471-80.

255. Knaup C, Mavroidis P, Esquivel C, Stathakis S, Swanson G, Baltas D, et al. Investigating the dosimetric and tumor control consequences of prostate seed loss and migration. Med Phys. 2012;39(6):3291-8.

256. Pinkawa M, Gagel B, Asadpour B, Piroth MD, Klotz J, Borchers H, et al. Seed displacements after permanent brachytherapy for prostate cancer in dependence on the prostate level. Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]. 2008;184(10):520-5.

257. Wang Y, Nasser NJ, Borg J, Saibishkumar EP. Evaluation of the dosimetric impact of loss and displacement of seeds in prostate low-dose-rate brachytherapy. Journal of contemporary brachytherapy. 2015;7(3):203-10.

258. Brenner DJ, Hall EJ. Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1999;43(5):1095-101.

259. Brenner DJ. Toward optimal external-beam fractionation for prostate cancer. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2000;48(2):315-6.

260. Brenner DJ, Martinez AA, Edmundson GK, Mitchell C, Thames HD, Armour EP. Direct evidence that prostate tumors show high sensitivity to fractionation (low alpha/beta ratio), similar to late-responding normal tissue. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2002;52(1):6-13.

261. Brenner DJ, Hlatky L, Hahnfeldt P, Huang Y, Sachs R. The linear-quadratic model and most other common radiobiological models result in similar predictions of time-dose relationships. Radiation research. 1998;150(1):83-91.

262. Thames HD, Bentzen SM, Turesson I, Overgaard M, Van den Bogaert W. Time-dose factors in radiotherapy: a review of the human data. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 1990;19(3):219-35.

263. Deschavanne PJ, Malaise EP. The relevance of alpha/beta ratios determined in vitro for human cell lines to the understanding of in vivo values. International journal of radiation biology. 1989;56(5):539-42.

264. Suit HD, Zietman A, Tomkinson K, Ramsay J, Gerweck L, Sedlacek R. Radiation response of xenografts of a human squamous cell carcinoma and a glioblastoma multiforme: a progress report. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1990;18(2):365-73.

265. Vegesna V, Withers HR, Taylor JM. Differential response of rapidly- and slowly-proliferating hair follicles of mice to fractionated irradiation. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1989;17(5):1027-31.

266. Tucker SL, Thames HD, Brown BW, Mason KA, Hunter NR, Withers HR. Direct analyses of in vivo colony survival after single and fractionated doses of radiation. International journal of radiation biology. 1991;59(3):777-95.

267. Haustermans KM, Hofland I, Van Poppel H, Oyen R, Van de Voorde W, Begg AC, et al. Cell kinetic measurements in prostate cancer. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1997;37(5):1067-70.

268. Scrivner DL, Meyer JS, Rujanavech N, Fathman A, Scully T. Cell kinetics by bromodeoxyuridine labeling and deoxyribonucleic acid ploidy in prostatic carcinoma needle biopsies. The Journal of urology. 1991;146(4):1034-9.

269. Zelefsky MJ, Leibel SA, Kutcher GJ, Fuks Z. Three-dimensional conformal radiotherapy and dose escalation: where do we stand? Seminars in radiation oncology. 1998;8(2):107-14.

270. Roach M, 3rd, Meehan S, Kroll S, Weil M, Ryu J, Small EJ, et al. Radiotherapy for high grade clinically localized adenocarcinoma of the prostate. The Journal of urology. 1996;156(5):1719-23.

271. Pollack A, Zagars GK. External beam radiotherapy dose response of prostate cancer. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1997;39(5):1011-8.

272. Hanks GE, Schultheiss TE, Hanlon AL, Hunt M, Lee WR, Epstein BE, et al. Optimization of conformal radiation treatment of prostate cancer: report of a dose escalation study. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1997;37(3):543-50.

273. Stock RG, Stone NN, Tabert A, Iannuzzi C, DeWyngaert JK. A dose-response study for I-125 prostate implants. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1998;41(1):101-8.

274. Martinez AA, Kestin LL, Stromberg JS, Gonzalez JA, Wallace M, Gustafson GS, et al. Interim report of image-guided conformal high-dose-rate brachytherapy for patients with unfavorable prostate cancer: the William Beaumont phase II dose-escalating trial. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2000;47(2):343-52.

275. Tucker SL, Thames HD, Taylor JM. How well is the probability of tumor cure after fractionated irradiation described by Poisson statistics? Radiation research. 1990;124(3):273-82.

276. Fowler J, Chappell R, Ritter M. Is alpha/beta for prostate tumors really low? International journal of radiation oncology, biology, physics. 2001;50(4):1021-31.

277. King CR, Fowler JF. A simple analytic derivation suggests that prostate cancer alpha/beta ratio is low. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2001;51(1):213-4.

278. Fowler JF. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. The British journal of radiology. 1989;62(740):679-94.

279. Miralbell R, Roberts SA, Zubizarreta E, Hendry JH. Dose-fractionation sensitivity of prostate cancer deduced from radiotherapy outcomes of 5,969 patients in seven international institutional datasets: alpha/beta = 1.4 (0.9-2.2) Gy. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2012;82(1):e17-24.

280. Pedicini P, Caivano R, Strigari L, Benassi M, Fiorentino A, Fusco V. In regard to Miralbell et al. Re: Dose-fractionation sensitivity of prostate cancer deduced from radiotherapy outcomes of 5969 patients in seven international institutional datasets: alpha/beta=1.4 (0.9-2.2) Gy. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2013;85(1):10-1.

281. Wang JZ, Guerrero M, Li XA. How low is the alpha/beta ratio for prostate cancer? International journal of radiation oncology, biology, physics. 2003;55(1):194-203.

282. Regaud C. Sur la radio-immunisation des tissues cancéreux et sur le mécanisme de l'action des rayons X et des rayons gamma de radium sur les cellules et les tissues vivants en géneral. Bull Acad Paris. 1921;91:604.

283. Regaud C. Principes du traitement des épithéliomas épidermoides par les radiations. Application aux épidermoides de la peau et de la bouche. J Radiol. 1923;7:297-322.

284. Strandqvist M. Studien uber die kummulative Wirkung der Rontgenstrahlen bei Fraktionerung. Acta Radiobiol, Supp. 1944:55.

285. Ellis F. Fractionation in radiotherapy. Modern trends in radiotherapy. 1967;1:34-51.

286. Kirk J, Gray W, Watson E. Cumulative radiation effect part I: Fractionated treatment regimes. Clinical Radiology. 1971;22(2):145-55.

287. Orton CG, Ellis F. A simplification in the use of the NSD concept in practical radiotherapy. The British journal of radiology. 1973;46(547):529-37.

288. Thames HD, Jr. Early fractionation methods and the origins of the NSD concept. Acta oncologica (Stockholm, Sweden). 1988;27(2):89-103.

289. Lea DE. Actions of radiations on living cells. Actions of radiations on living cells. 1946.

290. Barendsen G. Dose fractionation, dose rate and iso-effect relationships for normal tissue responses. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 1982;8(11):1981-97.

291. Thames HD, Hendry JH. Fractionation in radiotherapy: Taylor and Franc's London et al.; 1987.

292. Sánchez-Reyes A, Farrús B, Biete A. A new theoretical formula for fractionated radiotherapy based on a saturable cellular repair mechanism. Acta Oncologica. 1993;32(1):57-62.

293. Peacock J, Ruiz de Almodovar M, McMillan T, Steel G. The nature of the initial slope of radiation cell survival curves. British journal of radiology. 1993;66(782, suppl. 24):57-60.

294. Sachs RK, Brenner DJ. The mechanistic basis of the linear-quadratic formalism. Medical physics. 1998;25(10):2071-3.

295. Chadwick KH, Leenhouts HP. The molecular theory of radiation biology: Springer Science & Business Media; 2012.

296. Dale RG, Jones B. Is the alpha/beta for prostate tumors really low? In regard to Fowler et al., IJROBP 2001;50:1021-1031. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2002;52(5):1427-8; author reply 8.

297. Zaider M, Minerbo GN. Tumour control probability: a formulation applicable to any temporal protocol of dose delivery. Physics in medicine and biology. 2000;45(2):279-93.

298. Pickett B, Vigneault E, Kurhanewicz J, Verhey L, Roach M. Static field intensity modulation to treat a dominant intra-prostatic lesion to 90 Gy compared to seven field 3-dimensional radiotherapy. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1999;44(4):921-9.

299. Zaider M, Zelefsky MJ, Lee EK, Zakian KL, Amols HI, Dyke J, et al. Treatment planning for prostate implants using magnetic-resonance spectroscopy imaging. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2000;47(4):1085-96.

300. Pouliot J, Kim Y, Lessard E, Hsu IC, Vigneron DB, Kurhanewicz J. Inverse planning for HDR prostate brachytherapy used to boost dominant intraprostatic lesions defined by magnetic resonance spectroscopy imaging. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2004;59(4):1196-207.

301. Decker G, Murtz P, Gieseke J, Traber F, Block W, Sprinkart AM, et al. Intensity-modulated radiotherapy of the prostate: dynamic ADC monitoring by DWI at 3.0 T. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2014;113(1):115-20.

302. Hom JJ, Coakley FV, Simko JP, Qayyum A, Lu Y, Schmitt L, et al. Prostate cancer: endorectal MR imaging and MR spectroscopic imaging--distinction of true-positive results from chance-detected lesions. Radiology. 2006;238(1):192-9.

303. Westphalen AC, Kurhanewicz J, Cunha RM, Hsu IC, Kornak J, Zhao S, et al. T2-Weighted endorectal magnetic resonance imaging of prostate cancer after external beam radiation therapy. International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology. 2009;35(2):171-80; discussion 81-2.

304. Joseph T, McKenna DA, Westphalen AC, Coakley FV, Zhao S, Lu Y, et al. Pretreatment endorectal magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopic imaging features of prostate cancer as predictors of response to external beam radiotherapy. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2009;73(3):665-71.

305. Turkbey B, Albert PS, Kurdziel K, Choyke PL. Imaging localized prostate cancer: current approaches and new developments. AJR American journal of roentgenology. 2009;192(6):1471-80.

306. Junker D, Quentin M, Nagele U, Edlinger M, Richenberg J, Schaefer G, et al. Evaluation of the PI-RADS scoring system for mpMRI of the prostate: a whole-mount step-section analysis. World journal of urology. 2015;33(7):1023-30.

307. Song I, Kim CK, Park BK, Park W. Assessment of response to radiotherapy for prostate cancer: value of diffusion-weighted MRI at 3 T. American Journal of Roentgenology. 2010;194(6):W477-W82.

308. Foltz WD, Wu A, Chung P, Catton C, Bayley A, Milosevic M, et al. Changes in apparent diffusion coefficient and T2 relaxation during radiotherapy for prostate cancer. Journal of magnetic resonance imaging : JMRI. 2013;37(4):909-16.

309. Song I, Kim CK, Park BK, Park W. Assessment of response to radiotherapy for prostate cancer: value of diffusion-weighted MRI at 3 T. AJR American journal of roentgenology. 2010;194(6):W477-82.

310. Coakley FV, Teh HS, Qayyum A, Swanson MG, Lu Y, Roach M, 3rd, et al. Endorectal MR imaging and MR spectroscopic imaging for locally recurrent prostate cancer after external beam radiation therapy: preliminary experience. Radiology. 2004;233(2):441-8.

311. Pucar D, Shukla-Dave A, Hricak H, Moskowitz CS, Kuroiwa K, Olgac S, et al. Prostate cancer: correlation of MR imaging and MR spectroscopy with pathologic findings after radiation therapy-initial experience. Radiology. 2005;236(2):545-53.

312. Menard C, Smith IC, Somorjai RL, Leboldus L, Patel R, Littman C, et al. Magnetic resonance spectroscopy of the malignant prostate gland after radiotherapy: a histopathologic study of diagnostic validity. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2001;50(2):317-23.

313. Pickett B, Kurhanewicz J, Coakley F, Shinohara K, Fein B, Roach M, 3rd. Use of MRI and spectroscopy in evaluation of external beam radiotherapy for prostate cancer. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2004;60(4):1047-55.

314. Pickett B, Ten Haken RK, Kurhanewicz J, Qayyum A, Shinohara K, Fein B, et al. Time to metabolic atrophy after permanent prostate seed implantation based on magnetic resonance spectroscopic imaging. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2004;59(3):665-73.

315. Pickles T, Agranovich A, Berthelet E, Duncan GG, Keyes M, Kwan W, et al. Testosterone recovery following prolonged adjuvant androgen ablation for prostate carcinoma. Cancer. 2002;94(2):362-7.

316. Kirilova A, Damyanovich A, Crook J, Jezioranski J, Wallace K, Pintilie M. 3D MR-spectroscopic imaging assessment of metabolic activity in the prostate during the PSA "bounce" following 125iodine brachytherapy. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2011;79(2):371-8.

317. Pickett B, Kurhanewicz J, Pouliot J, Weinberg V, Shinohara K, Coakley F, et al. Three-dimensional conformal external beam radiotherapy compared with permanent prostate implantation in low-risk prostate cancer based on endorectal magnetic resonance spectroscopy imaging and prostate-specific antigen level. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2006;65(1):65-72.

318. Gomez-Iturriaga A, Casquero F, Urresola A, Ezquerro A, Lopez JI, Espinosa JM, et al. Dose escalation to dominant intraprostatic lesions with MRI-transrectal ultrasound fusion High-Dose-Rate prostate brachytherapy. Prospective phase II trial. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2016;119(1):91-6.

319. Westphalen AC, McKenna DA, Kurhanewicz J, Coakley FV. Role of magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopic imaging before and after radiotherapy for prostate cancer. Journal of endourology. 2008;22(4):789-94.

320. Ross KS, Carter HB, Pearson JD, Guess HA. Comparative efficiency of prostate-specific antigen screening strategies for prostate cancer detection. Jama. 2000;284(11):1399-405.

321. Ross PL, Scardino PT, Kattan MW. A catalog of prostate cancer nomograms. The Journal of urology. 2001;165(5):1562-8.

322. Roach M, 3rd, Weinberg V, McLaughlin PW, Grossfeld G, Sandler HM. Serum prostate-specific antigen and survival after external beam radiotherapy for carcinoma of the prostate. Urology. 2003;61(4):730-5.

323. Roach M, 3rd. The role of PSA in the radiotherapy of prostate cancer. Oncology (Williston Park, NY). 1996;10(8):1143-53; discussion 54-61.

324. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1997;37(5):1035-41.

325. Hodgson DC, Catton CN, Warde P, Gospodarowicz MK, Milosevic MF, McLean MBM, et al. The impact of irregularly rising prostate-specific antigen and "impending failure" on the apparent outcome of localized prostate cancer following radiotherapy. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2001;49(4):957-63.

326. Kestin LL, Vicini FA, Martinez AA. Practical application of biochemical failure definitions: what to do and when to do it. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2002;53(2):304-15.

327. Kattan MW, Fearn PA, Leibel S, Potters L. The definition of biochemical failure in patients treated with definitive radiotherapy. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2000;48(5):1469-74.

328. Roach M, 3rd, Hanks G, Thames H, Jr., Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2006;65(4):965-74.

329. Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, Lief JH. Five-year biochemical outcome following permanent interstitial brachytherapy for clinical T1-T3 prostate cancer. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2001;51(1):41-8.

330. Sylvester JE, Blasko JC, Grimm PD, Meier R, Malmgren JA. Ten-year biochemical relapse-free survival after external beam radiation and brachytherapy for localized prostate cancer: the Seattle experience. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2003;57(4):944-52.

331. Bachand F, Martin AG, Beaulieu L, Harel F, Vigneault E. An eight-year experience of HDR brachytherapy boost for localized prostate cancer: biopsy and PSA outcome. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2009;73(3):679-84.

332. Vicini FA, Kestin LL, Martinez AA. The importance of adequate follow-up in defining treatment success after external beam irradiation for prostate cancer. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1999;45(3):553-61.

333. Connell PP, Ignacio L, McBride RB, Weichselbaum RR, Vijayakumar S. Caution in interpreting biochemical control rates after treatment of prostate cancer: length of follow-up influences results. Urology. 1999;54(5):875-9.

334. Crook J, Malone S, Perry G, Bahadur Y, Robertson S, Abdolell M. Postradiotherapy prostate biopsies: what do they really mean? Results for 498 patients. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2000;48(2):355-67.

335. Kestin LL, Goldstein NS, Vicini FA, Mitchell C, Gustafson GS, Stromberg JS, et al. Pathologic evidence of dose-response and dose-volume relationships for prostate cancer treated with combined external beam radiotherapy and high-dose-rate brachytherapy. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2002;54(1):107-18.

336. Cury FL, Duclos M, Aprikian A, Patrocinio H, Kassouf W, Shenouda G, et al. Single-fraction high-dose-rate brachytherapy and hypofractionated external beam radiation therapy in the treatment of intermediate-risk prostate cancer - long term results. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2012;82(4):1417-23.

337. Zietman AL, Bae K, Slater JD, Shipley WU, Efstathiou JA, Coen JJ, et al. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/american college of radiology 95-09. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010;28(7):1106-11.

338. Shipley WU, Verhey LJ, Munzenrider JE, Suit HD, Urie MM, McManus PL, et al. Advanced prostate cancer: the results of a randomized comparative trial of high dose irradiation boosting with conformal protons compared with conventional dose irradiation using photons alone. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1995;32(1):3-12.

339. Dugan TC, Shipley WU, Young RH, Verhey LJ, Althausen AF, Heney NM, et al. Biopsy after external beam radiation therapy for adenocarcinoma of the prostate: correlation with original histological grade and current prostate specific antigen levels. The Journal of urology. 1991;146(5):1313-6.

340. Crook J, Robertson S, Esche B. Proliferative cell nuclear antigen in postradiotherapy prostate biopsies. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1994;30(2):303-8.

341. Crook JM, Perry GA, Robertson S, Esche BA. Routine prostate biopsies following radiotherapy for prostate cancer: results for 226 patients. Urology. 1995;45(4):624-31; discussion 31-2.

342. Gaudin PB, Zelefsky MJ, Leibel SA, Fuks Z, Reuter VE. Histopathologic effects of three-dimensional conformal external beam radiation therapy on benign and malignant prostate tissues. The American journal of surgical pathology. 1999;23(9):1021-31.

343. Prestidge BR, Hoak DC, Grimm PD, Ragde H, Cavanagh W, Blasko JC. Posttreatment biopsy results following interstitial brachytherapy in early-stage prostate cancer. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1997;37(1):31-9.

344. Crook JM, Bahadur YA, Robertson SJ, Perry GA, Esche BA. Evaluation of radiation effect, tumor differentiation, and prostate specific antigen staining in sequential prostate biopsies after external beam radiotherapy for patients with prostate carcinoma. Cancer. 1997;79(1):81-9.

345. Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, Kutcher GJ, Fleshner NE, Venkatramen ES, et al. Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the

outcome in prostate cancer. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1998;41(3):491-500.

346. Greco C, Zelefsky M. Radiotherapy of prostate cancer: Taylor & Francis; 2000.

347. Ten Haken RK, Perez-Tamayo C, Tesser RJ, McShan DL, Fraass BA, Lichter AS. Boost treatment of the prostate using shaped, fixed fields. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1989;16(1):193-200.

348. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 2009;74(5):1405-18.

349. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Antolak JA, Lee JJ, Huang E, et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002;53:1097-105.

350. Kuban DA, Levy LB, Cheung MR, Lee AK, Choi S, Frank S, et al. Long-term failure patterns and survival in a randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Who dies of disease? International journal of radiation oncology, biology, physics. 2011;79(5):1310-7.

351. Pollack A, Walker G, Horwitz EM, Price R, Feigenberg S, Konski AA, et al. Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2013;31(31):3860-8.

352. Arcangeli S, Strigari L, Gomellini S, Saracino B, Petrongari MG, Pinnaro P, et al. Updated results and patterns of failure in a randomized hypofractionation trial for high-risk prostate cancer. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2012;84(5):1172-8.

353. Kupelian PA, Thakkar VV, Khuntia D, Reddy CA, Klein EA, Mahadevan A. Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: long-term outcomes. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2005;63(5):1463-8.

354. Pollack A, Hanlon AL, Horwitz EM, Feigenberg SJ, Konski AA, Movsas B, et al. Dosimetry and preliminary acute toxicity in the first 100 men treated for prostate cancer on a randomized hypofractionation dose escalation trial. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2006;64(2):518-26.

355. Shen X, Keith SW, Mishra MV, Dicker AP, Showalter TN. The impact of brachytherapy on prostate cancer-specific mortality for definitive radiation therapy of high-grade prostate cancer: a population-based analysis. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2012;83(4):1154-9.

356. D'Amico AV, Moran BJ, Braccioforte MH, Dosoretz D, Salenius S, Katin M, et al. Risk of death from prostate cancer after brachytherapy alone or with radiation, androgen suppression therapy, or both in men with high-risk disease. Journal of Clinical Oncology. 2009;27(24):3923-8.

357. Demanes DJ, Brandt D, Schour L, Hill DR. Excellent results from high dose rate brachytherapy and external beam for prostate cancer are not improved by androgen deprivation. American journal of clinical oncology. 2009;32(4):342-7.

358. Dattoli M, Wallner K, True L, Bostwick D, Cash J, Sorace R. Long-term outcomes for patients with prostate cancer having intermediate and high-risk disease, treated with combination external beam irradiation and brachytherapy. Journal of oncology. 2010;2010.

359. Al-Salihi O, Mitra A, Payne H. Challenge of dose escalation in locally advanced unfavourable prostate cancer using HDR brachytherapy. Prostate cancer and prostatic diseases. 2006;9(4):370-3.

360. Fang F-M, Wang Y-M, Wang C-J, Huang H-Y, Chiang P-H. Comparison of the outcome and morbidity for localized or locally advanced prostate cancer treated by high-dose-rate brachytherapy plus external beam radiotherapy (EBRT) versus EBRT alone. Japanese journal of clinical oncology. 2008;38(7):474-9.

361. Pieters BR, van de Kamer JB, van Herten YR, van Wieringen N, D'Olieslager GM, van der Heide UA, et al. Comparison of biologically equivalent dose-volume parameters for the treatment of prostate cancer with concomitant boost IMRT versus IMRT combined with brachytherapy. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2008;88(1):46-52.

362. Soumarova R, Homola L, Perkova H, Stursa M. Three-dimensional conformal external beam radiotherapy versus the combination of external radiotherapy with high-dose rate brachytherapy in localized carcinoma of the prostate: comparison of acute toxicity. Tumori. 2007;93(1):37-44.

363. Mohammed N, Kestin L, Ghilezan M, Krauss D, Vicini F, Brabbins D, et al. Comparison of acute and late toxicities for three modern high-dose radiation treatment techniques for localized prostate cancer. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2012;82(1):204-12.

364. Neviani CB, Miziara MA, de Andrade Carvalho H. Results of high dose-rate brachytherapy boost before 2D or 3D external beam irradiation for prostate cancer. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2011;98(2):169-74.

365. Damore SJ, Syed AM, Puthawala AA, Sharma A. Needle displacement during HDR brachytherapy in the treatment of prostate cancer. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2000;46(5):1205-11.

366. Hoskin PJ, Bownes PJ, Ostler P, Walker K, Bryant L. High dose rate afterloading brachytherapy for prostate cancer: catheter and gland movement between fractions. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2003;68(3):285-8.

367. Dose I. volume specification for reporting interstitial therapy, ICRU Report 58. Bethesda, USA: ICRU. 1997.

368. Rodriguez RR NS, Tripuranemi P, et al. HDR prostate working group recommendations for treatment of prostate cancer with external beam radiation

therapy and HDR brachytherapy. Proceedings of the American Brachytherapy Society meeting, San Diego, CA. May 23-25, 1999.

369. Pellizzon AC, Salvajoli JV, Novaes PE, Maia MA, Ferigno R, Fogaroli RC. Needle displacement during high-dose-rate afterloading brachytherapy boost and conventional external beam radiation therapy for initial and local advanced prostate cancer. Urologia internationalis. 2003;70(3):200-4.

370. Mullokandov E, Gejerman G. Analysis of serial CT scans to assess template and catheter movement in prostate HDR brachytherapy. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2004;58(4):1063-71.

371. CTEP N. Common toxicity criteria manual, version 2.0. Bethesda (MD). 1999:1-35.

372. Greene FL, Page D, Fleming I, Fritz A, Balch C, Haller D. American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual. 2002:xiv.

373. Network NCC. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guideline). Prostate Cancer. Version 2.2014. Fort Washington, PA. 2013.

374. KLAPAN E, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observation. J Am Stat Assoc. 1958;53:457-81.

375. https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/clinical-trials/search/view?cdrid=701128.

376. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, Aird EG, Bottomley D, Cowan RA, et al. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. The Lancet Oncology. 2007;8(6):475-87.

377. Prada PJ, Gonzalez H, Fernandez J, Jimenez I, Iglesias A, Romo I. Biochemical outcome after high-dose-rate intensity modulated brachytherapy with external beam radiotherapy: 12 years of experience. BJU international. 2012;109(12):1787-93.

378. Phan TP, Syed AM, Puthawala A, Sharma A, Khan F. High dose rate brachytherapy as a boost for the treatment of localized prostate cancer. The Journal of urology. 2007;177(1):123-7; discussion 7.

379. Prada PJ, Mendez L, Fernandez J, Gonzalez H, Jimenez I, Arrojo E. Long-term biochemical results after high-dose-rate intensity modulated brachytherapy with external beam radiotherapy for high risk prostate cancer. Radiation oncology (London, England). 2012;7:31.

380. Roach M, Winter K, Michalski JM, Cox JD, Purdy JA, Bosch W, et al. Penile bulb dose and impotence after three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer on RTOG 9406: findings from a prospective, multi-institutional, phase I/II dose-escalation study. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 2004;60(5):1351-6.

381. Bolla M, van Poppel H. Management of Prostate Cancer: A Multidisciplinary Approach: Springer; 2012.

382. Michalski JM, Winter K, Purdy JA, Perez CA, Ryu JK, Parliament MB, et al. Toxicity after three-dimensional radiotherapy for prostate cancer with RTOG 9406 dose level IV. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2004;58(3):735-42.

383. Kovacs G, Galalae R. Fractionated perineal high-dose-rate temporary brachytherapy combined with external beam radiation in the treatment of localized prostate cancer: is lymph node sampling necessary? Cancer radiotherapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique. 2003;7(2):100-6.

ANEXOS

Olarte A, Cambeiro M, Moreno-Jiménez M, Arbea L, Pérez-Gracia JL, Gil-Bazo I, Pascual I, Aristu J, Martínez-Monge R. Dose escalation with external beam radiation therapy and high-dose-rate brachytherapy combined with long-term androgen deprivation therapy in high and very high risk prostate cancer: Comparison of two consecutive high-dose-rate schemes. Brachytherapy, 2016, 15(2):127-35.
doi: 10.1016/j.brachy.2015.12.008.