



Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

COMPARACIÓN DE RESULTADOS EN PACIENTES TRATADOS CON SBRT O CON BRAQUITERAPIA DE ALTA TASA EXCLUSIVA

RESULTS COMPARISON IN PATIENTS TREATED
WITH SBRT OR HIGH DOSE RATE EXCLUSIVE
BRACHYTHERAPY

Autora

Sabitri Budría Millán

Director

Dr. Alejandro García Romero

Dpto. de Pediatría, Radiología y Medicina Física

Facultad de Medicina

Curso 2021/2022

AGRADECIMIENTOS

A mi tutor, el Dr. Alejandro García, por animarme con este proyecto, por su entusiasmo e incondicional dedicación y apoyo durante la realización de esta investigación.

ÍNDICE

1. Resumen	3
2. Palabras clave	4
3. Introducción	5
4. Material y métodos	14
a. Descripción de las técnicas.	15
i. SBRT con VMAT	15
ii. Monoterapia HDR con Ir-192	17
b. Evaluación radiobiológica	19
c. Pacientes seleccionados	20
d. Parámetros que estudiar	22
i. Parámetros dosimétricos y volumétricos	22
ii. Toxicidades	23
iii. Descripción de estadísticos	23
5. Resultados	24
a. EQD2 en órganos de riesgo	26
b. Índice de cobertura	28
c. Dosis en el tumor	30
d. PSA	32
e. Toxicidades asociadas	33
6. Discusión	35
7. Conclusiones	38
8. Bibliografía	39

RESUMEN

Objetivos

Se realiza una comparativa de dos técnicas radioterápicas, radioterapia corporal estereotáxica (SBRT) y braquiterapia de alta tasa de dosis (HDR), empleadas en el tratamiento de cáncer de próstata en etapas iniciales (estadios I y II), analizándose qué dosimetría es la más ventajosa, con qué técnica se puede dar más dosis y cómo se ven comprometidos los órganos de riesgo. En última instancia, se investiga cuál produce menos toxicidad precoz y tardía y tiene mejores datos de supervivencia.

Material y métodos

Se han seleccionado 16 pacientes diagnosticados y tratados en el Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza, de cáncer de próstata localizado por primera vez, que no hubiesen sido supervivientes de otros cánceres o sometidos a tratamientos de hormonoterapia, quimioterapia o radioterapia, desde el inicio de uso de estas técnicas.

En estos pacientes, se ha investigado los antecedentes personales, familiares, hábitos higieno-dietéticos, para valorar la existencia de posibles factores de riesgo, precipitantes o desencadenantes del adenocarcinoma de próstata.

Después, se ha hecho revisión de los controles post radioterapia para evaluar niveles de toxicidad urinario, gastrointestinales y sexuales.

Resultados y conclusiones

Se han demostrado diferencias significativas entre ambas técnicas. En HDR, la Dosis Biológica Equivalente (DBE) al tumor es superior (produciendo así teóricamente un mayor control bioquímico), y el volumen total tratado es inferior. Las DBE que recibe el recto son menores que en la SBRT, sin embargo, en uretra los niveles de dosis equivalente son más elevados en HDR que con SBRT.

Por otra parte, en la SBRT se conforma mejor la dosis prescrita, es más cómoda, se puede emplear en cualquier paciente (no presenta contraindicación a diferencia de la HDR) y requiere menor número de profesionales y posiblemente menor coste económico.

No obstante, ambos métodos son opciones altamente cualificadas como tratamiento del cáncer de próstata de riesgo bajo e intermedio.

PALABRAS CLAVE: Cáncer próstata, SBRT, Braquiterapia, HDR

Objectives

A comparison is made between two radiotherapy treatment techniques, stereotactic body radiotherapy (SBRT) and high dose rate brachytherapy (HDR), used in early stage prostate cancer (stages I and II), analyzing which dosimetry is the most advantageous, what technique is able to give more dose and how the organs at risk are compromised. Ultimately, it is being investigated which one produces less early and late toxicity and has better survival data.

Materials and methods

Sixteen patients diagnosed at Hospital Clinico Universitario Lozano Blesa in Zaragoza with localized prostate cancer for the first time who had not been survivors of other cancers or had undergone hormonal therapy, chemotherapy, or radiotherapy, since the beginning of the use of these techniques, have been selected. In these patients, personal and family history, hygienic-dietary habits, have been investigated to assess the existence of possible risk factors, precipitants, or triggers of prostate adenocarcinoma. Afterwards, post-radiotherapy controls were reviewed to assess levels of urinary, gastrointestinal, and sexual toxicity.

Results and conclusions

Significant differences have been shown between both techniques. In HDR, the Equivalent Biological Dose (BED) to the tumor is higher (thus producing in theory greater biochemical control), and the total volume treated is lower. The BED received by the rectum is lower than in SBRT, however, in the urethra the equivalent dose levels are higher in HDR than in SBRT.

On the other hand, in SBRT, the prescribed dose is conformed better, the procedure is more comfortable, it can be used in any patient (it does not present contraindications, unlike HDR) and requires fewer professionals and possibly lower economic cost.

However, both methods are highly qualified options for treating low and intermediate-risk prostate cancer.

KEY WORDS

Prostate cancer, SBRT, Brachytherapy, HDR

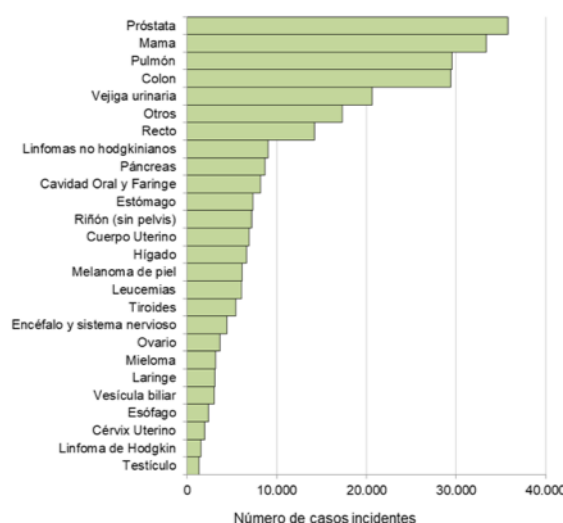
INTRODUCCIÓN

La próstata es una glándula localizada alrededor de la uretra masculina, en la porción inicial, debajo de la vejiga y delante del recto. Conforme envejecen los hombres, ésta tiende a aumentar de tamaño. Este aumento de tamaño se conoce como HBP, hiperplasia prostática benigna. La HBP se traduce en que, los pacientes que presentan esta enfermedad pueden presentar síntomas como disminución del flujo de orina. Esta patología, totalmente benigna, no hay que confundirla con el cáncer de próstata, que se da cuando las células prostáticas comienzan a crecer de forma descontrolada.

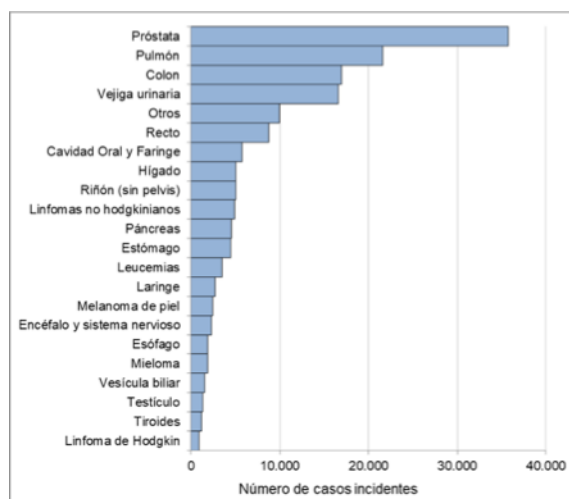
El adenocarcinoma de próstata es la tumoración maligna más frecuente en el aparato genital masculino y el segundo en la población mundial.¹

En 2021, se diagnosticaron 276.239 casos de cáncer, de los cuales 128.867 fueron de hombres y 117.372 mujeres (*gráfica 1*). De la cantidad total diagnosticada en varones, 35.764 fueron de próstata.²

En la *gráfica 2* se contrasta la prevalencia de múltiples cánceres que pueden presentar los hombres y se puede observar la alta prevalencia del cáncer de próstata respecto a otros tipos.



Gráfica 1. Número estimado de casos incidentes de cáncer en España por tipo tumoral, 2021. Ambos sexos



Gráfica 2. Estimación del nº nuevos casos de cáncer en varones en España en 2021 (excluidos tumores cutáneos no melanoma)

Asimismo, la incidencia del cáncer es dependiente del área geográfica. Es superior en países desarrollados como Australia, países europeos y Norteamérica. En los países en vías de desarrollo es mucho menos frecuente (aunque se está observando una tendencia al alza). Parece pues, que la causa más probable es la edad avanzada y no el factor racial.¹

En general, en todos los tipos de tumores la distribución del número total de casos estimados es bastante desigual según el grupo de edad. En concreto, en el cáncer de próstata, el número de casos es considerablemente superior en edades avanzadas como se puede observar en la *tabla 1*. El 90% en mayores de 65 años y la edad media de diagnóstico es a los 75 años, indica que la edad es claramente un factor de riesgo.³

HOMBRES	0-44			45-64			65+		
	N	TEE	TTR	N	TEE	TTR	N	TEE	TTR
Cavidad Oral y Faringe	139	1,2	1,0	2.473	35,2	35,8	3.112	75,3	75,4
Esófago	35	0,3	0,3	785	11,2	11,4	1.076	26,0	26,1
Estómago	124	1,0	0,9	1.305	18,5	19,0	3.077	74,5	74,4
Colon	245	2,0	1,8	4.506	64,1	66,0	12.206	295,5	295,9
Recto	183	1,5	1,3	3.142	44,7	45,8	5.395	130,6	130,6
Hígado	87	0,7	0,7	2.085	29,6	30,4	2.867	69,4	69,6
Vesícula biliar	11	0,1	0,1	320	4,6	4,7	1.202	29,1	29,1
Páncreas	75	0,6	0,5	1.390	19,8	20,3	3.106	75,2	75,3
Laringe	33	0,3	0,2	1.326	18,8	19,2	1.352	32,7	32,8
Pulmón	229	1,9	1,6	6.934	98,6	101,3	14.415	349,0	350,2
Melanoma de piel	322	2,7	2,5	830	11,8	11,8	1.278	30,9	31,0
Próstata	103	0,9	0,8	7.038	100,0	104,5	28.623	693,0	693,3
Testículo	1134	9,4	9,6	146	2,1	2,0	49	1,2	1,2
Riñón (sin pelvis)	191	1,6	1,4	2.299	32,7	33,3	2.513	60,8	61,0
Vejiga urinaria	151	1,3	1,1	4.764	67,7	69,8	11.663	282,4	282,4
Encéfalo y sistema nervioso	347	2,9	2,8	824	11,7	11,8	1.136	27,5	27,6
Tiroides	302	2,5	2,4	532	7,6	7,6	321	7,8	7,8
Linfoma de Hodgkin	415	3,4	3,4	263	3,7	3,7	188	4,6	4,6
Linfomas no hodgkinianos	568	4,7	4,4	1.726	24,5	24,8	2.602	63,0	63,2
Mieloma	27	0,2	0,2	526	7,5	7,7	1.296	31,4	31,4
Leucemias	481	4,0	3,9	768	10,9	11,1	2.243	54,3	54,2
Otros	600	5,0	4,8	2.822	40,1	40,9	6.544	158,4	158,2
Todos excepto piel no mel.	5.802	48,2	45,9	46.802	665,2	683,0	106.263	2.572,6	2.575,0

TEE: Tasa específica por edad. TTR: Tasa Truncada (ajustada a la población estándar europea de 2013)
Tasas por 100.000 hombres y año.

Tabla 1. Epidemiología cáncer en hombres según edad

Otro sería el sexo, puesto que sólo los hombres pueden desarrollarlo, pero aquellos que presentan hipogonadismo con contracciones bajas de testosterona, tienen un OR de 0,77 para el desarrollo de cáncer.³

La historia familiar, es decir, la predisposición genética (presentar tres o más familiares afectados, o dos si uno de ellos lo ha presentado antes de los cincuenta años) también sería. No obstante, sólo el 9% de los varones diagnosticados, tienen un cáncer hereditario conocido. Se ha observado que, en hombres con cáncer de próstata no hereditarios presentaban mutaciones a nivel de diferentes genes. Estas serían las mutaciones BRCA2, ATM, BRCA1 o de genes reparadores de ADN. Varios estudios demuestran que en aquellos pacientes que presentaban estas mutaciones, la incidencia era mayor a edad más temprana y con peor evolución.³

Los hábitos higieno-dietéticos no está demostrado que tengan una relación directa. Existen estudios en los cuales pacientes que presentaban síndrome metabólico, con dos o más de estos parámetros alterados (hipertensión arterial, perímetro abdominal >102cm, colesterol HDL bajo, hipertriglicemia y/o Diabetes mellitus II tenían mayor riesgo de desarrollar este adenocarcinoma. Además, pacientes con modificaciones en la vida tomando fármacos como metformina o estatinas mejoraban significativamente la incidencia y el desarrollo.⁴

Respecto a otros parámetros como hábitos tabáquicos, enfermedades de transmisión sexual o ambiente laboral están aún en estudio.

En las últimas décadas, a causa del envejecimiento poblacional, la contaminación, obesidad, sedentarismo y más factores de riesgo, el número absoluto de cánceres diagnosticados en nuestro país ha aumentado considerablemente. Otro factor muy importante que se ha dado en el cáncer de próstata es la detección precoz.

La detección precoz consiste en la realización de pruebas de screening o cribado que permiten identificar, dentro de la población general, aquellas personas afectadas por lesiones pre/malignas que pasan desapercibidas por no presentar síntomas.

El cribado en el cáncer de próstata implica hacer un examen rectal digital (ERD) o tacto rectal, análisis de sangre del antígeno prostático específico (PSA) y la biopsia guiada por ultrasonido transrectal (TRUS) en varones a partir de los 50 años. El examen digital rectal de la próstata es una técnica manual en la cual se valora el tamaño (además de posibles infecciones). Ésta sólo se podrá palpar si la próstata es lo suficientemente grande. Aunque el 70% de los casos de cáncer de próstata se desarrolla en la zona periférica, lugar donde puede alcanzar el médico, carece de bastante importancia si los valores clínicos del PSA son normales y no presenta sintomatología. Aumenta significativamente su valor cuando se acompaña de valores de PSA superiores de 3ng/ml lo que obliga a realizar biopsia para confirmar el diagnóstico. La PSA es una proteína producida por las células. Existen dos parámetros medibles del PSA en función de cómo circula dicho antígeno por la sangre, que son: PSA total (en el que nos solemos fijar) cuyas cifras normales giran en torno a 0,4 y 4ng/ml y el PSA libre. Otro parámetro interesante sería la PSA libre/total (=PSA L/T), el cuál será normal si es >20% (0,2). A pesar de la alta sensibilidad que tiene el PSA en la detección del cáncer de próstata, su especificidad no lo es tanto. Esto significa que, a un alto valor de PSA no se puede hacer diagnóstico de certeza de dicha enfermedad puesto que existen otras muchas entidades en las que podemos encontrar alterado dicho valor. Estas serían en los pacientes con hiperplasia de próstata benigna y prostatitis. También se altera tras una resección transuretral o realización de una biopsia. De forma puntual, dicho valor aumenta si se ha realizado un tacto rectal, ecografía transrectal o la eyaculación; de ahí que se

recomienda no realizar ninguna de estas actuaciones en los tres días anteriores a la analítica para evitar falsos positivos. A esto se le puede añadir también que, un nivel bajo no excluye el diagnóstico de cáncer de próstata.⁵⁻⁷

El objetivo fundamental es diagnosticar el cáncer en estadios iniciales permitiendo así un aumento de las posibilidades de éxito del tratamiento, con el menor número de procedimientos invasivos posibles, proporcionando una mejor calidad de vida futura del paciente. A su vez, con este concepto de detección precoz, han surgido los términos de sobrediagnóstico y sobretratamiento. Como es lógico, cuanto más se busca, más se diagnostica, lo que significa el aumento de la incidencia, pero, como muestra en investigaciones, sólo el 3% morirán de ello. Es decir, por cada hombre que se favorecerá del screening, se calcula que entre unas 30 y 100 personas serán diagnosticadas y tratadas de forma redundante. Aunque si es verdad la eficacia que demuestra el cribado en algunos pacientes, a otros muchos, se les harán múltiples pruebas de control para confirmar la sospecha de diagnóstico produciendo malestar emocional del paciente puesto que la palabra “cáncer” ya detona mucha afección psicológica. Además, se les instaura tratamientos, lo que implica realizar cirugías u otros tipos de tratamiento en cánceres silentes que no llegarían nunca a afectar en la salud. Por otra parte, no sólo repercute en la vida social, familiar y salud del paciente el sobrediagnóstico y sobretratamiento, también produce consecuencias en el sistema económico, puesto que, cada consulta, cada analítica o intervención diagnóstica y terapéutica significa un consumo del sistema sanitario.⁵⁻⁷

Una vez que sale alterado el examen rectal digital y el PSA, se debe realizar una biopsia para confirmar diagnóstico y estadificar en caso afirmativo. Para la realización de la biopsia de próstata se requiere una sonda que se introduce por el recto (endorrectal) o el perineo (transperineal) que sólo se hará si hay sospecha de que el tumor se localiza en la parte delantera, por intervenciones quirúrgicas rectales previas o para mapear. Esta técnica se basa en el uso de ultrasonido (lo más frecuente), guiada por resonancia nuclear magnética (RMN) o RMN multiparamétrica que proporcionan imágenes más detalladas para extraer muestras de tejido de la glándula, las cuales serán llevadas a laboratorio para que sean analizadas por el anatomopatólogo.

En el estudio anatomopatológico, como he mencionado anteriormente, se confirma el diagnóstico, pero también el estadiaje. Saber el estadio ante el que nos encontramos en un paciente es de vital importancia puesto que nos da información sobre la etapa del tumor en que se encuentra nuestro paciente y de él depende cómo abordar la enfermedad y elegir la medida terapéutica más conveniente. Para esta definición, en primer lugar, determinaremos lo que se llama Grado, para lo que nos basamos en la escala de Gleason (*figura 1*). Esta escala consiste en asignar un grado del

1 al 5 según lo diferenciado que esté (a mayor grado, menor diferenciación, es decir, más agresivo) a dos patrones que encontremos de la muestra de forma mayoritaria.⁸⁻⁹

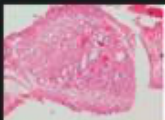



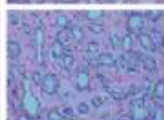
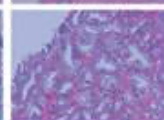


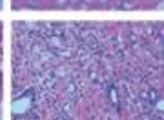
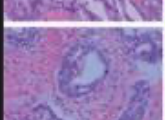
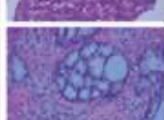
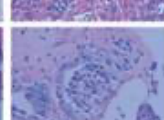
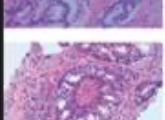
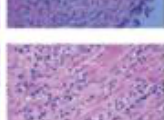

			Gleason patterns 1-3 distinct, discrete, individual glands	Gleason score ≤6	Grade group I
			Gleason pattern 4 fused, cribriform, or poorly-formed glands, or glomerulation	Gleason score 3+4=7	Grade group II
				Gleason score 4+3=7	Grade group III
				Gleason score 4+4=8 3+5=8 5+3=8	Grade group IV
			Gleason pattern 5 comedo necrosis, cords, sheets, solid nests, single cells	Gleason score 4+5=9 5+4=9 5+5=10	Grade group V

Figura 1. Escala patológica de Gleason para el cáncer de próstata y sus modificaciones

De los patrones seleccionados, se hace la suma y así, podremos designar a qué grupo pertenece nuestra muestra. En la *tabla 2* se detalla el Sistema de Gleason modificado de la Sociedad internacional de Patología Urológica (ISUP) que designa 5 grupos:

- Grupo de grado 1: cuando la puntuación Gleason es de 6 o menos. Corresponden al cáncer de bajo grado.
- Grupo de grado 2: Gleason de 3+4=7. Cáncer de grado medio
- Grupo de grado 3: Gleason de 4+3=7. También es cáncer de grado medio.
- Grupo de grado 4: Gleason=8. Representan cáncer de grado alto
- Grupo de grado 5: Gleason de 9 a 10. Son cánceres de muy alto grado.

Sistema Gleason modificado de la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP)		
Grado ISUP	Puntuación de Gleason	Definición
1	2-6	-Solo glándulas individuales, discretas y bien formadas.
2	3+4=7	-Predominantemente glándulas bien formadas con un menor componente de glándulas cribiformes, fusionadas o pobremente formadas.
3	4+3=7	-Predominantemente glándulas cribiformes, fusionadas y mal formadas con un menor componente de glándulas bien formadas.
4	4+4=8	-Solo glándulas cribiformes, mal formadas, fusionadas.
	3+5=8	-Predominantemente glándulas bien formadas y un menor componente sin glándulas o con necrosis.
	5+3=8	-Predominantemente ausencia de diferenciación glandular o necrosis y un menor componente de glándulas bien formadas.
5	9-10	-Ausencia de diferenciación glandular o necrosis con o sin glándulas cribiformes, mal formadas o fusionadas.

Tabla 2. Sistema ISUP modificado

En cuanto al estadio, se emplea el sistema TNM (*tabla 3*). Esta escala consiste en asignar un número para describir el tumor original del que se refiere (T), si hay propagación a ganglios y de cuántos (N) y presencia o no de metástasis (M).

Tabla 3. Clasificación TNM del CaP, 8ª edición: anatomopatológico	
pT - Tumor primario anatomopatológico^a	
pT2	Tumor confinado a la próstata
pT3	Tumor con extensión extraprostática
pT3a	Tumor con extensión extraprostática o invasión microscópica del cuello vesical ^b
pT3b	Tumor con invasión de vesícula(s) seminal(es)
pT4	Tumor con invasión del recto, músculos elevadores del ano y/o pared pelviana
pN – Ganglios linfáticos regionales anatomopatológico	
pNx	Ganglios linfáticos regionales no incluidos en la muestra
pN0	Sin ganglios linfáticos regionales positivos
pN1	Presencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales
^a No hay clasificación anatomopatológica T1.	
^b Los márgenes quirúrgicos positivos se deben indicar mediante un descriptor R1 (enfermedad residual microscópica).	

Tabla 3. Clasificación TNM del cáncer de próstata

Tx	No se puede evaluar el tumor primario	
T0	Ausencia de datos de tumor primario ^Y	
T1	Tumor clínicamente inaparente no palpable ni visible en las pruebas de imagen	
	T1a	El tumor es un hallazgo histológico fortuito en el 5 % o menos del tejido resecado
	T1b	El tumor es un hallazgo histológico fortuito en más del 5 % del tejido resecado
	T1c	Tumor identificado en una biopsia por punción (por ejemplo, debido a una concentración elevada de antígeno pro- tático específico [PSA])
T2	Tumor limitado a la próstata ^A	
	T2a	El tumor afecta a la mitad de un lóbulo o menos
	T2b	El tumor afecta a más de la mitad de un lóbulo, pero no a los dos lóbulos
	T2c	El tumor afecta a los dos lóbulos
T3	El tumor se extiende a través de la cápsula prostática ^B	
	T3a	Extensión extracapsular (uni o bilateral), incluida la afectación microscópica del cuello de la vejiga
	T3b	El tumor invade una o ambas vesículas seminales
T4	El tumor está fijo o invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales: esfínter externo, recto, músculos eleva- dores o pared de la pelvis	
N – Ganglios linfáticos regionales clínicos ^C		
Nx	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales	
N0	Ausencia de metástasis ganglionares regionales	
N1	Metástasis ganglionares regionales ^D	
M – Metástasis a distancia ^E		
Mx	No se pueden evaluar las metástasis a distancia	
M0	Ausencia de metástasis a distancia	
M1	Metástasis a distancia	
	M1a	Ganglio(s) linfático(s) no regionales
	M1b	Hueso(s)
	M1c	Otro(s) foco(s) (con o sin compromiso óseo)

^A Un tumor hallado en uno o ambos lóbulos mediante una biopsia por punción, pero que no es palpable ni visible en las pruebas de imagen, se clasifica como T1c.

^B La invasión del vértice de la próstata, o de la cápsula prostática (pero sin sobrepasarla), no se clasifica como T3, sino como T2.

^C Las metástasis no mayores de 0,2 cm pueden designarse pN1 mi.

^D La lateralidad no afecta a la clasificación N.

^E Cuando exista más de un foco de metástasis, debe utilizarse la categoría más avanzada.

Tabla 3. Clasificación TNM del cáncer de próstata

En esta investigación, los pacientes seleccionados pertenecen a los estadios T1N0, T2N0. En lo que confiere al sistema Gleason serán grados 1 y 2, que en el grado ISUP serían 1,2 y 3. En estos estadios se concentran aproximadamente el 84% de diagnosticados de cáncer de próstata, los cuales tienen una tasa de supervivencia casi del 100%.⁸⁻⁹

En los casos en los que el grado de Gleason sea 1 o 2, no se requerirá de más pruebas complementarias en general puesto que es poco probable que se haya propagado. Sin embargo, en aquellos mal diferenciados, se requerirán estudios de imagen puesto que ayudan a saber si hay afectación fuera del órgano original, es decir, afectación ganglionar o metástasis. En el cáncer de próstata, se suele hacer un TAC (tomografía axial computarizada) o un PET (tomografía por emisión de positrones).⁸⁻⁹

Según el estadio en el que se encuentra el paciente, el abordaje terapéutico será diferente. Existen múltiples opciones de tratamiento en el adenocarcinoma de próstata.

En pacientes que presentan tumores pequeños, localizados y bien diferenciados que no progresan o lentamente, no hay indicación de realizar un tratamiento radical

(especialmente en ancianos con riesgo de multimorbilidad), sino que se tendrá una actitud expectante o también llamado “tratamiento diferido” en la cual habrá una vigilancia activa. Esto implica, realizar un seguimiento con vigilancia estrecha, e iniciándose tratamiento cuando el tumor alcance el umbral predefinido, es decir, cuando se observe progresión.

Las opciones de tratamiento radical de próstata son cirugía y radioterapia. En el abordaje quirúrgico, encontramos la prostatectomía, mientras que para la radioterapia existen varias opciones: externa (convencional, IMRT -de intensidad modulada-, o SBRT) o braquiterapia (LDR-baja tasa de Dosis- o HDR-Alta tasa de dosis). ¹⁰

Con respecto a la prostatectomía esta puede ser retropúbica, perineal o laparoscópica. La más empleada en la actualidad es la laparoscópica puesto que es mínimamente invasiva, es decir, menos agresiva para el paciente. Entre la retropúbica y la perineal, se prefiere la primera opción porque permite evaluar a la vez los ganglios linfáticos. La prostatectomía radical consiste en la extirpación del tumor, vesículas seminales y con márgenes para obtener un borde negativo sin tocar los órganos adyacentes preservando así, la continencia y la potencia sexual. Se reserva la linfadenectomía pélvica ampliada en casos de alto riesgo. Diversas investigaciones demuestran que, en pacientes menores de 65 años, la cirugía radical disminuye la mortalidad y el riesgo de metástasis en los siguientes diez años, pero, dichos beneficios desaparecen al pasar ese tiempo o más. La supervivencia global a los 10 años es del 97% y la supervivencia libre de enfermedad del 83%. La tasa de mortalidad postoperatoria diferente entre el 0 y el 1,5% y sus complicaciones se muestran en la *tabla 4*.¹¹

En la misma tabla se puede observar que la incontinencia urinaria y las alteraciones en la erección son las complicaciones tardías más frecuentes y que más alteran la calidad de vida. Hoy en día, existen técnicas de preservación nerviosa para evitar disfunción eréctil, si bien pueden tener el inconveniente de una mayor probabilidad de recidiva, por lo que se deberá realizar vigilancia estrecha.

Complicación	Incidencia (%)
Muerte perioperatoria	0,0-1,5
Hemorragia importante	1,0-11,5
Lesión rectal	0,0-5,4
Trombosis venosa profunda	0,0-8,3
Embolia pulmonar	0,8-7,7
Linfocele	1,0-3,0
Escape de orina, fistula	0,3-15,4
Incontinencia de esfuerzo leve	4,0-50,0
Incontinencia de esfuerzo grave	0,0-15,4
Impotencia	29,0-100,0
Obstrucción del cuello de la vejiga	0,5-14,6
Obstrucción ureteral	0,0-0,7
Estenosis uretral	2,0-9,0

Tabla 4. Complicaciones clínicas

Con respecto a la radioterapia, la dosis de radiación se mide en Gray (Gy). Cuando la radioterapia se administra sola, el esquema utilizado tradicionalmente con más frecuencia es 2 Gy en una fracción al día, cinco días a la semana, durante siete semanas. En la actualidad, se emplea en algunas situaciones regímenes alternativos para reducir el tiempo total de tratamiento dentro de lo que se denomina intensificación o escalada de dosis. Esta “aceleración” implica reducir el nuevo crecimiento del tumor entre sesiones y se le conoce con el nombre de hipofraccionamiento, de esta forma, definimos hipofraccionamiento en radioterapia como la aplicación de mayores dosis diarias de radiación en menos sesiones, con la máxima precisión.¹²

La radioterapia estereotáxica extracraneal (SBRT) es un tipo de radioterapia externa que consiste en el uso de dosis altas de radiación guiada por imagen cuya finalidad es eliminar el tumor en 5 o menos fracciones, preferiblemente. La radioterapia externa es la forma más frecuente en tratamiento con radiaciones. La radiación que se emplea pueden ser fotones o protones, siendo más frecuente el tratamiento con fotones ya que los aceleradores lineales de electrones, donde se producen, son más accesibles económicamente. Durante la irradiación, se emplean numerosos haces estáticos o campos de rotación que pueden o no emplear modulación de intensidad del haz. Suele usarse para tratar lesiones de hasta 5-6 cm en tumores de médula, hígado, pulmón, retroperitoneo o pelvis (nuestro caso).¹³⁻¹⁶

En los últimos años, la mejora de las técnicas de tratamiento e imagen y la evidencia de que las características radiobiológicas de los tumores de próstata (caracterizadas por el parámetro α/β) se benefician del hipofraccionamiento y han hecho que la SBRT cobre especial importancia como estrategia para conseguir mejor control local de la enfermedad al suponer más dosis biológica equivalente que los tratamientos hiperfraccionados, con una toxicidad aceptable y controlada.²⁰

La braquiterapia (BT) procede del griego *brachios* que significa cerca. También se le puede llamar radiación interna puesto que se emplea fotones y/o partículas creadas por isótopos radiactivos que se colocan directamente en el tumor o su cercanía. Es una modalidad de tratamiento radioterápico que se puede emplear o no de forma combinada con otras estrategias terapéuticas. Es una técnica basada en la colocación de un implante encapsulado temporal o permanente, con una o varias fuentes radiactivas dentro de la glándula, donde se encuentra el tumor, o en su proximidad. Los implantes más habituales son los permanentes con semillas de I-125 o isótopos análogos y la alta tasa de dosis con una sola fuente de Ir-192 que recorre un implante que atraviesa la próstata de manera intersticial. Este tipo de radioterapia posibilita una mayor dosis de radiación en un volumen menor, lo que afecta a un menor número de tejidos sanos. Las razones para ello son que la irradiación se produce desde dentro de la glándula hacia afuera, a diferencia de lo que ocurre en radioterapia externa. Dada la baja toxicidad y la

alta dosis biológica equivalente para el tumor que proporciona esta técnica, en muchos casos donde el tumor está confinado en la glándula puede ser un tratamiento adecuado que compite con la cirugía y la radioterapia externa. Su uso está reservado para tumores con tamaños máximos de 5 cm de diámetro y con tiempos lentos de duplicación de las células neoplásicas.¹⁷⁻¹⁹

Existen varios tipos de braquiterapia, se clasifican según la tasa de dosis, por tanto, dividimos los tipos de braquiterapia por alta tasa de dosis o HDR (por encima de 12 Gy/h=0,2 Gy/min), media tasa de dosis (entre 2 y 12 Gy/h=0,03-0,2 Gy/min) y baja tasa de dosis o LDR (entre 0,4-2Gy/h=0,006-0,03 Gy/min). Hoy en día, se está sustituyendo la de baja tasa de dosis por la braquiterapia de alta dosis en la mayoría de los centros.¹⁷⁻¹⁹ Las razones para ello son su mejor costo-eficiencia, criterios de protección radiológica y la alta conformación que se consigue.

MATERIAL Y MÉTODOS

En esta investigación se ha hecho una comparativa de dos técnicas radioterápicas diferentes que se emplean en el Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza (HCUZ) para el tratamiento del adenocarcinoma de próstata en estadios iniciales, los cuales sí pueden ser tratados con este abordaje terapéutico. Son la SBRT y la BT de alta tasa (HDR).

En radioterapia, para denominar al volumen tumoral que se quiere tratar se utilizan los siguientes conceptos.

CTV o “Clinical Target Volume” contiene el volumen evidente y conocido del tumor cuando no se ha hecho resección e incluye margen donde puede haber posibles células tumorales no detectables por medios diagnósticos. Dicho margen, aunque la densidad de células tumorales es menor, es lo suficiente como para producir recaída significativa, y su tamaño dependerá del nivel de infiltración y/o el tipo de cáncer.

OAR o “Organ at risk” corresponde a los tejidos sanos cercanos al CTV que recibirán dosis de radiación significativas durante el tratamiento. En nuestro caso serán vejiga, recto y uretra, por ello, necesitaremos el volumen y delimitar las paredes.

PTV o “Planning Target Volume” es el volumen en donde se desea depositar la dosis e incluye imprecisiones a causa de movimientos fisiológicos del tumor o la posición del paciente en la unidad de radioterapia. Tiene en cuenta también la incertidumbre de la localización interna como desplazamientos causados por el llenado y vaciado vesical

por ejemplo. Así, en general $PTV=CTV+margen$, y solo en casos donde no se tenga esa incertidumbre ambos volúmenes coincidirán, como ocurre en braquiterapia de alta tasa de dosis.

DESCRIPCIÓN DE LAS TÉCNICAS

SBRT con VMAT

Una vez tomada la decisión de utilizar SBRT como tratamiento ablativo, se debe hacer una recogida de datos sobre el paciente. Dicha información se obtiene mediante palpación (tacto rectal), pruebas analíticas (PSA), estudio de imagen (TC, RNM o PET), estudio de ultrasonidos, radiología y medicina nuclear. Con este amplio informe, se puede determinar los volúmenes y la prescripción de dosis para poder planificar el tratamiento (dosimetría) y antes de llevar a cabo el tratamiento, para tener un control de calidad, se realiza una verificación del plan previsto.

En SBRT el PTV se construye con un margen alrededor del CTV que permite asegurar que el CTV recibirá toda la dosis prescrita durante todas las fracciones.

El material que se emplea actualmente en el HCUZ son equipos de imagen de kV, sistemas de inmovilización para el posicionamiento del paciente con objeto de reducir al máximo los márgenes de expansión, sistemas de planificación y cálculo (se habla posteriormente) y equipos de análisis dosimétricos y medición de haces y de tratamiento.

Con respecto a la técnica de tratamiento se emplea VMAT o arco terapia volumétrica modulada para impartir la SBRT. Su ventaja frente a otras técnicas menos complejas es la reducción de dosis a órganos de riesgo en diversas localizaciones y una mejor conformación de los volúmenes objetivo con un número pequeño de arcos, típicamente dos, siendo el tiempo que tarda cada arco un minuto. Para esta técnica se utiliza un acelerador lineal de electrones True Beam (Varian) mediante una energía denominada 10FFF (“flattening filter free”, sin filtro aplanador). La tasa de dosis que proporciona esta energía es de 2400 UM (Unidades monitor, propias del equipo) por minuto, lo que supone que con el campo abierto y a poca profundidad se puedan dar 24 Gy en un minuto. Este aparato controla la dosificación con alta precisión y obtiene imágenes con “cone beam” CT (CBCT) o tomografía volumétrica digital de haz cónico antes de que se trate el paciente. El CBCT es una técnica de imagen seccional en 3D que, mediante un generador de rayos X que lleva acoplado el acelerador perpendicularmente al haz de tratamiento (*figura 2*), se emite un haz de irradiación de baja energía, abierto de forma cónica que, en una rotación completa de 360º o semicompleta de 180º recorre todo el volumen explorando y analizando cada proyección con un sistema de detección

("flat panel" de kV). Cada grado de rotación supone la emisión de impulsos de rayos X que atraviesan el cuerpo del paciente y llegan al detector que gira simultáneamente alrededor de la fuente. Con esto, se obtienen imágenes 2D del volumen y, mediante los cientos de imágenes digitales que se consiguen, se puede hacer una reconstrucción informática 3D para tener una visualización virtual de las estructuras anatómicas examinadas. En la radioterapia guiada por imagen se hace CBCT de kV para visualizar dónde están vejiga y recto con respecto al día que se hace la TC de planificación. El objetivo de este control es que el vaciado y llenado rectal y vesical sean similares para que la próstata se encuentre en el mismo sitio fracción tras fracción.¹³⁻¹⁶

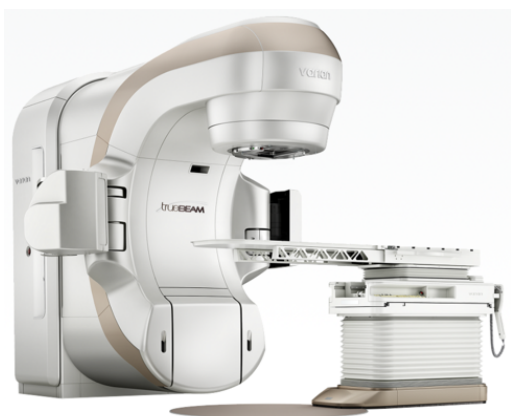


Figura 2. Acelerador lineal True Beam. Se observa el cabezal de tratamiento a 0 grados y perpendicular a él hay un brazo robótico con la fuente de kV para la imagen y el panel plano que la recoge. La mesa sobre la que se coloca el paciente en decúbito supino tiene 6 grados de libertad y corrige traslaciones y rotaciones.

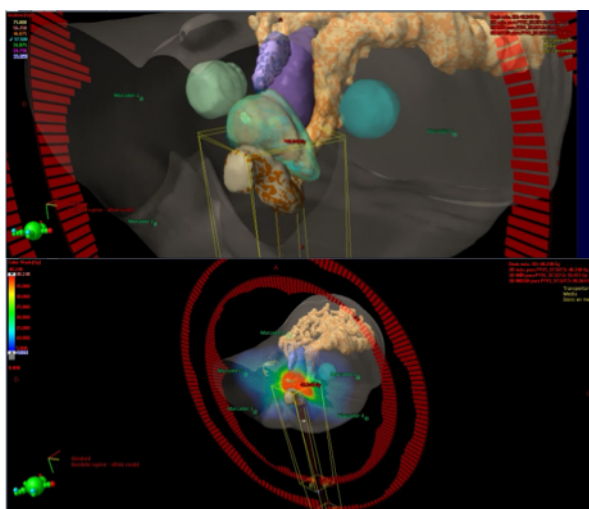
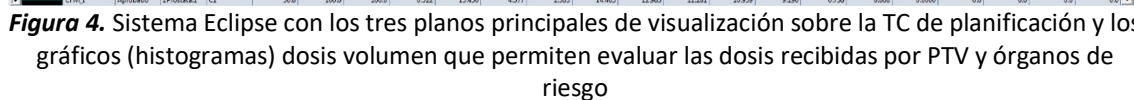


Figura 3. Reconstrucción 3D de los volúmenes implicados en la SBRT realizada en el sistema de planificación ECLIPSE.

El sistema de planificación de tratamientos utilizado, es decir, el sistema que optimiza y calcula la VMAT es Eclipse 15.6(Varian) (figura 4). Se parte de una reconstrucción en 3D del paciente a partir de imágenes obtenidas en un TC. Una vez establecida la técnica y los arcos con los que queremos tratar al paciente, el sistema optimiza lo que se denominan puntos de control, viniendo cada punto de control caracterizado por una tasa de dosis, una posición del colimador multilaminas y una posición del brazo en su giro, en definitiva, una discretización virtual de los arcos que físicamente se van a producir en la máquina. La entrada del optimizador son las restricciones que se quieren cumplir en cada órgano y en el PTV (volumen blanco de planificación, que encierra en este caso la próstata y un margen de seguridad alrededor de la misma). El sistema nos devuelve los puntos de control que se calculan finalmente sobre el paciente con un algoritmo más sofisticado que el usado en las iteraciones del optimizador. Una vez aprobado el plan, se verifica y el paciente empieza el tratamiento en unos días, siendo, como se ha mencionado, un esquema de cinco fracciones.¹³⁻¹⁶



Dentro de la braquiterapia de alta tasa de dosis, es posible en el bajo riesgo y en el riesgo intermedio favorable, proponer al paciente un esquema de braquiterapia exclusiva, denominado monoterapia, con una dosis por fracción que puede variar entre centros. En el HCUZ se planifican dos fracciones de 13.5 Gy a la glándula prostática.

Se puede tratar cualquier tamaño de próstata que quepa dentro de la plantilla incluso con extensión perineural, extracapsular o afectación de las vesículas seminales si lo requiriese. Además, en la vejiga se coloca una sonda con balón de Foley que permite visualizar la uretra a su paso por la próstata y poder contornearla mejor como órgano de riesgo. Para el recto se emplea una sonda biplanar de ultrasonidos para guiar la colocación de las agujas tanto en planos axiales como en planos longitudinales.

Tras la realización de los cálculos necesarios para ajustar la dosis adecuada en la próstata y minimizar la menor dosis residual en órganos vecinos, se deja al paciente sólo, monitorizado, realizándose el procedimiento planteado por el físico y oncólogo radioterápico. Este procedimiento suele tardar entre 10 y 20 minutos, sin producir ningún tipo de dolor. El procedimiento se repite a las dos semanas.



Figura 5. Material usado para el implante en el quirófano de braquiterapia, ecógrafo, sonda introducida en el recto con la plantilla metálica y soporte que permite movimientos longitudinales y angulares de la sonda, denominado *stepper*.

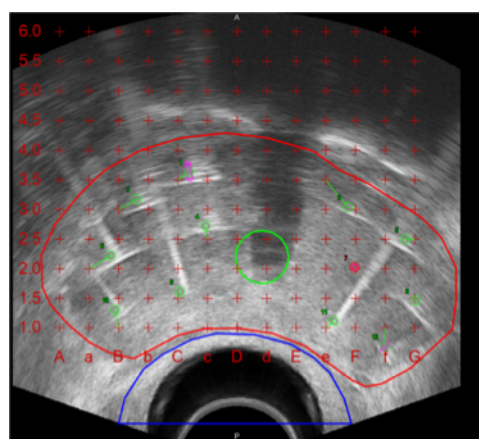


Figura 6. Corte axial tomado con la sonda de ultrasonidos de la próstata con las agujas insertadas e identificadas y la uretra y el recto contorneados, así como la glándula que en este caso se identifica con el PTV.

Se usa una sola fuente con unos 10 Ci de actividad al inicio de su ciclo, que se cambia cada 100 días aproximadamente porque el periodo de semidesintegración está en torno a los 74 días. Con cada paciente, la fuente se mueve por todas las agujas insertadas parando unos segundos en cada posición de tratamiento. El tiempo total de tratamiento cambia en función de la actividad de la fuente en ese momento.

El sistema de planificación utilizado para la dosimetría con HDR de próstata se denomina Vitesse (Varian) y permite optimizar el tratamiento basándose en las imágenes de ultrasonidos adquiridas por la sonda biplanar. Devuelve el patrón de tiempos óptimo de parada de la fuente en cada posición, en función de las restricciones que se introducen en el sistema.¹⁷⁻¹⁹

En braquiterapia HDR, el CTV y el PTV se consideran el mismo volumen porque las agujas una vez insertadas se mueven solidariamente con la próstata.

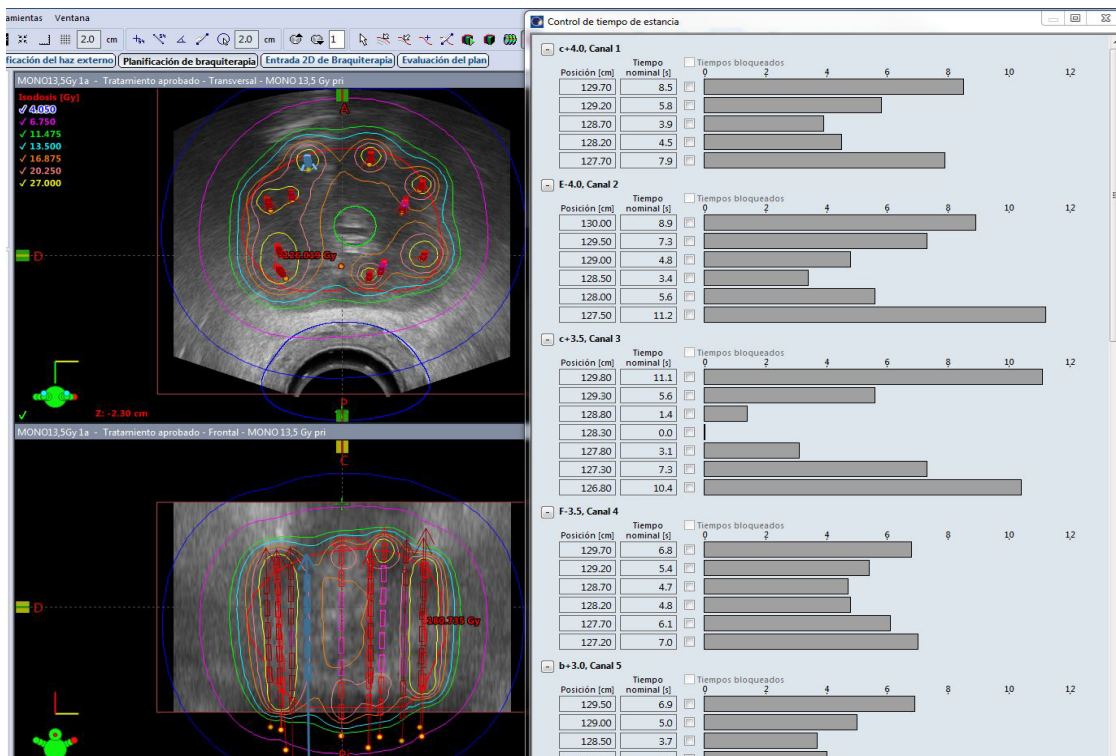


Figura 7. Dosimetría en plano axial y frontal de una sesión de monoterapia HDR. La curva azul debe englobar todo el PTV (en rojo). Se aprecian grandes máximos en el interior del PTV dado que la fuente se va situando dentro y ahí la intensidad de la radiación es muy grande, siendo esta una de las grandes diferencias con la radioterapia externa. A la derecha tenemos el patrón de tiempo en cada posición de parada, de nuevo se usa un optimizador automático que determina los tiempos en función de los objetivos que se quieren conseguir.

EVALUACIÓN RADIOBIOLÓGICA

La dosis en radioterapia se mide como se ha expresado previamente, en Gy. Al comparar dos esquemas como se hace en este trabajo, es necesario reducir ambos a uno común que sea comparable. Para ello hay que definir una serie de parámetros radiobiológicos estándar que se usan habitualmente dentro del marco del modelo lineal cuadrático.²⁰

La DBE o Dosis Biológica Equivalente (en notación inglesa “BED”) se va a calcular para cada una de las técnicas utilizadas.

Para SBRT según la expresión:

$$BED = nd \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right)$$

n = número de fracciones

d = dosis de PTV o órgano en cada fracción (igual en todas)

$\alpha/\beta=1.5$ para CTV o PTV

$\alpha/\beta=3$ para recto, vejiga o uretra

Para HDR-MONO:

$$BED = d_1 \left(1 + \frac{d_1}{\alpha/\beta} \right) + d_2 \left(1 + \frac{d_2}{\alpha/\beta} \right)$$

d1 y d2=dosis de PTV o órgano en cada fracción

$\alpha/\beta=1.5$ para CTV o PTV

$\alpha/\beta=3$ para recto, vejiga o uretra

Alpha/beta mide la respuesta de un tejido o un tumor a la radiación, y permite predecir como le afecta el fraccionamiento.

El esquema habitual de SBRT es de 5 fracciones de 7,5 Gy cada una mientras que, el de monoterapia HDR es de dos fracciones de 13,5 Gy. Con esos datos y utilizando las ecuaciones, el BED en el tumor para los tratamientos de SBRT es aproximadamente: 212,5Gy (tomado como ejemplo esas 5 fracciones, ya que a veces se usan otros esquemas) y para los de HDR 270Gy.

La radioterapia se ha dado tradicionalmente en fracciones de 2Gy, por lo que la experiencia clínica y la manera de comparar distintos esquemas se ha reducido tradicionalmente en lo que se denomina dosis equivalente en fracciones de 2Gy

$$EQD2Gy = \frac{BED}{\left(1 + \frac{2}{\alpha/\beta} \right)}$$

Esta cantidad, el EQD2, se va a calcular para todos los parámetros dosimétricos involucrados en este estudio y por tanto es el parámetro fundamental para poder realizar comparaciones.

PACIENTES SELECCIONADOS

Se han revisado los expedientes de pacientes diagnosticados de cáncer de próstata que hayan sido tratados con SBRT o braquiterapia en el HCUZ, en los cuales, todos los pacientes son nativos de España. Se han excluido los casos de pacientes con secuelas y los que presentan otros tumores o estén o hayan sido sometidos a radioterapia, quimioterapia u hormonoterapia previamente.

En cada caso, se ha valorado la edad, raza, IMC, genética, alergias conocidas, hábitos tabáquicos, alteración bioquímica en analítica de sangre, exposición a sustancias químicas, antecedentes personales médicos, antecedentes quirúrgicos, medicación previa al diagnóstico, vasectomía, cistolitricia, RTU previa.

No se han podido sacar conclusiones sobre si existe alguna relación directa entre estos parámetros y presentar cáncer de próstata.

VARIABLE		SBRT	HDR
TAMAÑO DE LA MUESTRA (n)		7	9
EDAD (media)		62	69
IMC (media)		30,4	25
TABACO (FUMADOR/ EXFUMADOR)		57,14%	44,44%
ANTECEDENTES PERSONALES	Alt AS (DM, Hipercolesterolemia, dislipemia)	57,14%	55,55%
	HTA	57,14%	44,44%
	Enf AGM	8,57%	44,44%
ANTECEDENTES FAMILIARES PATOLOGIA AGM		14,29%	22,22%
IQ (RTU, Bx próstata, Adenectomía)		28,57%	77,78%
TRATAMIENTO HORMONAL		14,29%	0
Clinica		51,43%	66,67%
TR	No sospechoso	42,86%	66,67%
	Dudoso	14,29%	11,11%
	Sospechoso	42,86%	22,22%
PSA (al dx)	<4	14,29%	0
	4-10	57,14%	88,89%
	>10	28,57%	11,11%

Gleason	2+3	0	11,11%
	3+3	71,43%	66,67%
	3+4	28,57%	22,22%
TNM	1	57,14%	55,56%
	2	28,57%	33,33%
	3	14,29%	11,11%
Riesgo (G+PSA+TNM)	0	14,29%	44,44%
	1	42,86%	22,22%
	2	14,29%	22,22%
	3	14,29%	11,11%
	4	14,29%	0

Tabla 5. Media de la edad y del IMC y los porcentajes que encontramos de diferentes variables de los pacientes estudiados (divididos según el abordaje terapéutico que han tenido).

La clasificación del riesgo se hace teniendo en cuenta múltiples características, que son: la escala Gleason, valor del PSA en el momento del diagnóstico y el TNM. De esta forma, un riesgo 0 corresponde a grupo de muy bajo riesgo, riesgo 1 a bajo riesgo; riesgo 2, mediano riesgo favorable; riesgo 3, mediano riesgo desfavorable y riesgo 4 igual a alto riesgo.²¹

PARÁMETROS QUE ESTUDIAR

Se describen a continuación los parámetros que se van a extraer de cada tratamiento y que se van a utilizar para la comparación.

Parámetros dosimétricos y volumétricos

El COIN es el índice de conformidad, tiene en cuenta que la dosis se ciña al PTV y que lo cubra bien sin que se salga demasiado para no irradiar tejido sano. Tal como se calcula es menor que 1 y es mejor cuanto más cercano es a 1. Para su cálculo se utiliza

el volumen de PTV al que llega el 95% de la dosis de prescripción, multiplicado por el volumen de la isodosis del 95% dividido por el volumen del PTV al cuadrado.

D90% PTV es la dosis mínima que recibe el 90% del volumen blanco prostático.

D95% PTV es la dosis mínima que recibe el 95% del volumen blanco prostático

D2cc es la dosis mínima que reciben 2 cm³ del órgano de riesgo referido. 2cc es el volumen típico para efectos secundarios en recto.

D1cc es la dosis mínima que reciben 1 cm³ del órgano de riesgo referido

D0,1cc es la dosis mínima que reciben 0,1 cm³ del órgano de riesgo referido

D Máxima es la dosis máxima que recibe el órgano de riesgo referido.

Toxicidades

Como hemos mencionado previamente, al irradiar el tumor se irradia los márgenes de este, por lo que puede afectar a los órganos vecinos, es decir, vejiga, recto, uretra y vesículas seminales. Con esta investigación queremos saber cuánto afecta tanto a corto como a largo plazo la funcionalidad urinaria, intestinal y sexual.

Descripción de estadísticos

Se va a utilizar la prueba U de Mann Whitney que es un test estadístico no paramétrico para dos muestras independientes que no presentan una distribución normal ni homocedasticidad (las varianzas de las poblaciones comparadas no son iguales). Queremos saber si hay diferencia en la magnitud de la variable que estamos estudiando entre ambas poblaciones (SBRT y mono HDR). Para realizar esta prueba, se ponen las observaciones de las dos muestras en orden ascendente asignando un rango ordinal.

La prueba de la mediana es una prueba no paramétrica que podemos considerar un caso especial de la prueba de chi-cuadrado, pues se basa en esta última. Su objetivo es comparar las medianas de dos muestras y determinar si pertenecen a la misma población o no. Su uso refuerza el sentido estadístico del a U de Mahn-Whitney y acompaña en algunos casos a los resultados.

Mediana, media y desviación estándar se usan en el procesado de algunos de los parámetros y están ampliamente descritos en la literatura.

Contrastes de hipótesis: la hipótesis nula se rechaza cuando el valor de p se encuentra por debajo de 0,05, en el caso de nuestros estadísticos nos indicará que ambas distribuciones no se pueden considerar iguales.

Para la realización de las pruebas se ha utilizado el programa SPSS 28.0.1.1 (IBM).

La realización de los contrastes de hipótesis permite reforzar la comparación gráfica que se va a realizar para las distribuciones de los parámetros escogidos de ambas poblaciones (SBRT y mono HDR).

RESULTADOS

Se presentan a continuación los parámetros expuestos en material y métodos y recogidos individualmente para los pacientes estudiados:

	D2cc RECTO (Gy)	D0,1cc RECTO (Gy)	D1cc URETRA (Gy)	Dmax URETRA (Gy)
S1	68,954	80,862	74,201	79,482
S2	61,917	80,073	74,166	78,254
S3	75,063	81,396	75,218	80,545
S4	53,829	64,713	61,678	65,185
S5	66,401	76,771	70,976	75,067
S6	78,754	82,155	79,082	84,415
S7	39,038	81,597	78,268	82,449
H1	42,287	78,954	107,136	115,634
H2	38,898	104,211	94,479	117,942
H3	35,823	70,554	108,927	124,76
H4	30,578	68,721	100,618	119,025
H5	25,259	66,94	101,709	113,147
H6	39,313	78,964	105,853	115,672
H7	37,601	79,77	98,893	131,203
H8	33,731	72,434	103,495	113,025
H9	34,91	81,558	101,436	118,941

	D95% PTV (Gy)	D90% PTV (Gy)	D90% PROM (Gy)	Vol PTV (cm ³)	Vol CTV (cm ³)	D90% CTV (Gy)	D95% CTV (Gy)	COIN CTV
S1	88,634	91,216	12,537	137,8	86,5	94,156	92,24	0,570
S2	90,483	92,791	12,635	209,0	135,6	93,82	92,54	0,577
S3	91,707	92,911	12,642	161,8	91,5	92,851	91,81	0,427
S4	71,900	72,493	12,507	80,8	39,4	73,661	72,57	0,428
S5	85,452	87,750	12,319	112,0	66,7	88,833	87,58	0,524
S6	92,851	93,732	12,693	132,6	65,4	93,932	93,29	0,412
S7	95,530	97,341	12,912	133,3	69,7	98,243	97,27	0,417
M S	88,1	89,7	12,6	138,2	78,6	90,79	89,61	0,479
DE S	7,8	8,1	0,2	40,0	27,9	8,04	8,03	0,075
H1	121,99	135,55	14,670	73,645		135,551	95,53	0,61
H2	117,19	131,79	14,455	31,955		131,792	121,99	0,57
H3	120,08	136,97	14,750	63,195		136,966	117,19	0,65
H4	123,01	135,39	14,660	36,07		135,391	120,08	0,53
H5	126,32	139,14	14,870	30,545		139,137	123,01	0,53
H6	134,94	146,52	15,280	65,665		146,523	126,32	0,63
H7	124,77	135,20	14,650	33,345		135,201	134,94	0,59
H8	137,59	146,88	15,300	53,16		146,881	124,77	0,62
H9	122,82	133,47	14,550	34,43		133,469	137,59	0,61
M H	125,4	137,9	14,8	46,89		137,88	122,38	0,591
DE H	6,7	5,4	0,3	17,03		5,40	12,06	0,043

Tabla 6. Dosis que han recibido los diferentes órganos de riesgo medido en Gy, los volúmenes del tumor medido en cm³ e índice de conformidad. Donde S= pacientes tratados con SBRT, H=pacientes tratados con braquiterapia de alta tasa de dosis (HDR), M=media , DE= Desviación estándar

EQD2 EN ÓRGANOS DE RIESGO

Como se ha mencionado para saber qué técnica tiene mejores parámetros dosimétricos, hay que valorar en los dos grupos la EQD2 con objeto de pasar a un esquema común. En el caso de los OAR los parámetros son:

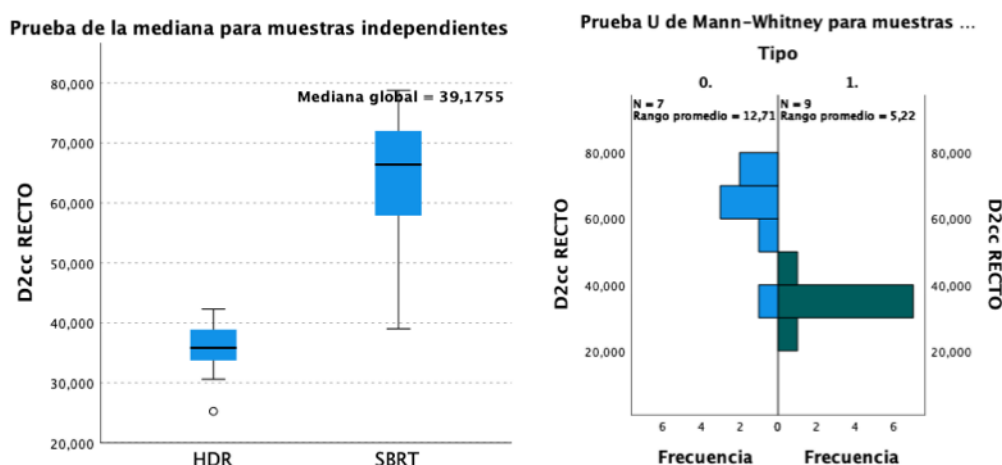
- D2cc, y D0,1cc en recto
- D1cc y Dmax en uretra

Para comparar las distribuciones SBRT-MONO se usa un estadístico que comprueba cuál es la mejor de ambas (menos dosis equivalente) en los cuatro casos. Una posibilidad es la U-de Mann-Whitney, usando como variable de agrupación HDR o SBRT y otra es la prueba de la mediana. La mediana de cada distribución nos dará cuál está por debajo de la otra.

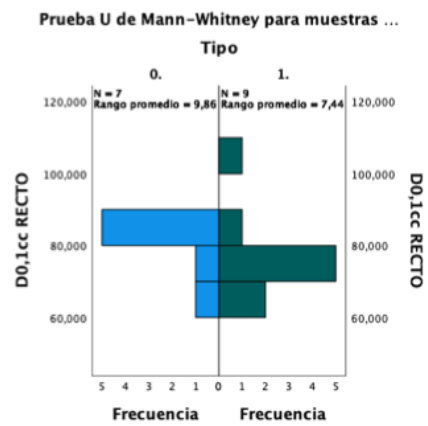
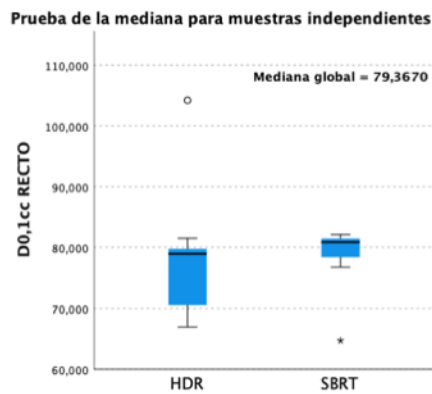
Órganos de riesgo	Variable	Mediana EQD2 SBRT	Mediana EQD2 HDR	Prueba de la mediana (significación)	Prueba U de Mann-Whitney (significación)
Recto	D2cc	67	35	0,041	<0,001
	D0,1cc	80,9	79,8	0,315	0,351
Uretra	D1cc	74	101	0,001	<0,001
	Dmax (cc)	80	119	0,001	<0,001

Tabla 7. Estadísticos donde se valora el EQD2 en órganos de riesgo. Como se aprecia en la tabla, excepto para la dosis máxima en recto (un 0,1 cc es un volumen muy pequeño), para el resto de parámetros la diferencia entre las poblaciones es significativa.

Se presentan ejemplos gráficos de lo expresado en la tabla:



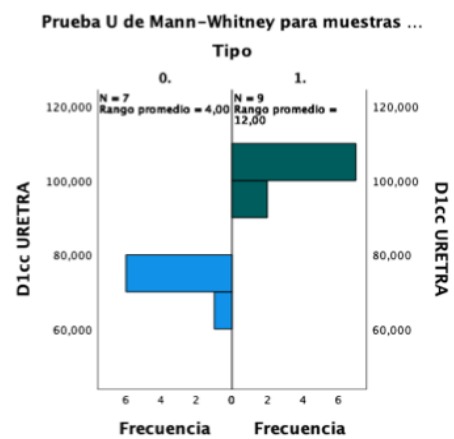
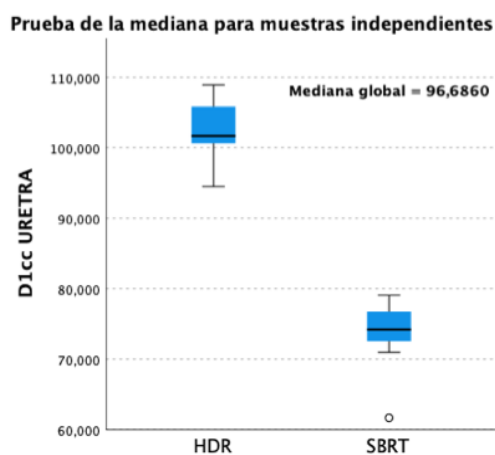
Gráfica 1. Comparativa de D2cc que recibe el recto donde 0= pacientes tratados con HDR y 1= pacientes tratados con SBRT mediante el uso de diagrama de cajas e histograma.



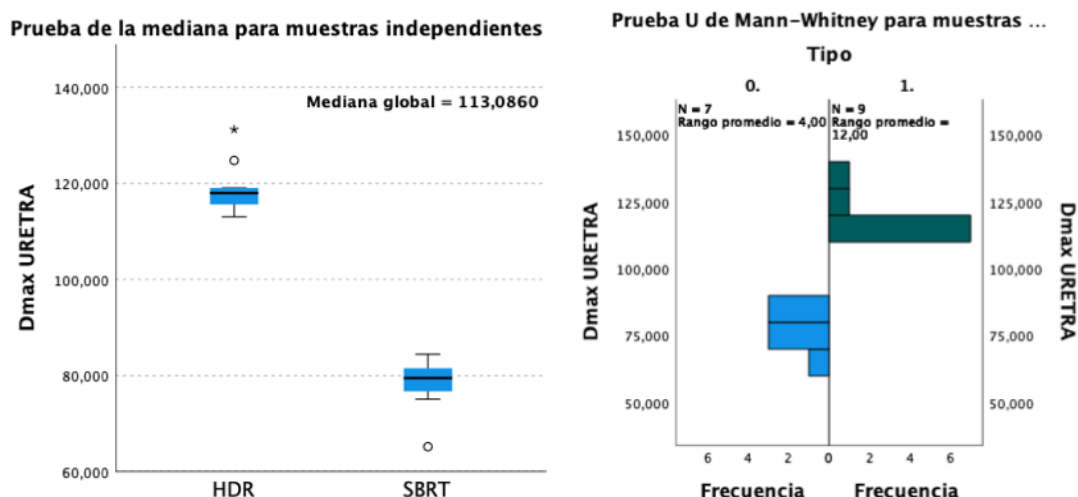
Gráfica 2. Comparativa de D0,1cc que recibe el recto donde 0= pacientes tratados con HDR y 1= pacientes tratados con SBRT mediante el uso de diagrama de cajas e histograma.

Podemos observar que D2cc es mejor siempre en HDR que en SBRT, mientras que no es claro que suceda lo mismo para el D0,1cc (máximo de dosis) donde ambos conjuntos son equiparables.

En uretra ocurre al revés, como las dosis son más altas en los esquemas de mono HDR para el tumor y la uretra está dentro del volumen tratado, con HDR se recibe un 40% más de EQD2 en la uretra.



Gráfica 3. Comparativa de D1cc que recibe la uretra donde 0= pacientes tratados con HDR y 1= pacientes tratados con SBRT mediante el uso de diagrama de cajas e histograma.



Gráfica 4. Comparativa de D1cc que recibe la uretra donde 0= pacientes tratados con HDR y 1= pacientes tratados con SBRT mediante el uso de diagrama de cajas e histograma.

ÍNDICE DE COBERTURA

Tal y como se ha descrito en material y métodos, el índice de cobertura se calcula con la siguiente ecuación:

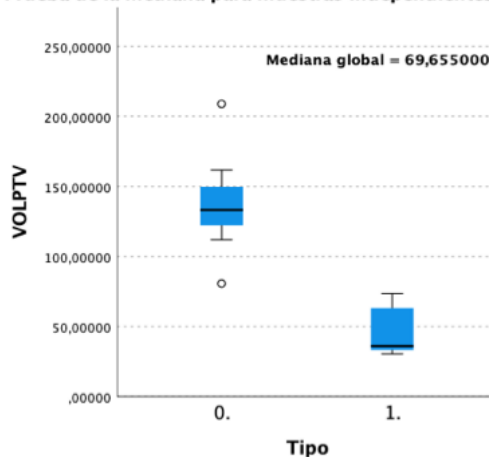
$$COIN = \frac{V90\%PTV(cc)}{VolPTV} \times \frac{V90\%PTV(cc)}{V90\%BODY(cc)}$$

Se puede volver a aplicar el análisis del apartado anterior para determinar qué técnica tiene mejor COIN, esto es importante porque ambas técnicas compiten en conformidad.

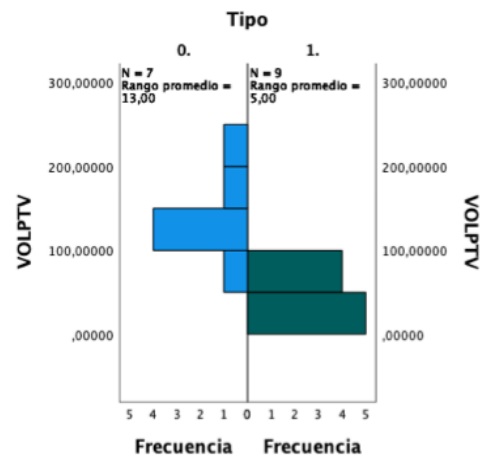
PTV/CTV	Variable	Mediana SBRT	Mediana HDR	Prueba de la mediana (significación)	Prueba U de Mann-Whitney (significación)
PTV	Volumen (cm ³)	133,3	36,07	0,001	0,00
	COIN	0,873	0,62	0,001	0,008
CTV	Volumen (cm ³)	69,7	36,07	0,041	0,012
	COIN	0,42	0,62	0,315	0,005

Tabla 8. Estadísticos donde se valora los volúmenes y el índice de conformidad para PTV y CTV. Teniendo en cuenta que, CTV=PTV en HDR y se emplea la significación exacta dado el tamaño muestral

Prueba de la mediana para muestras independientes

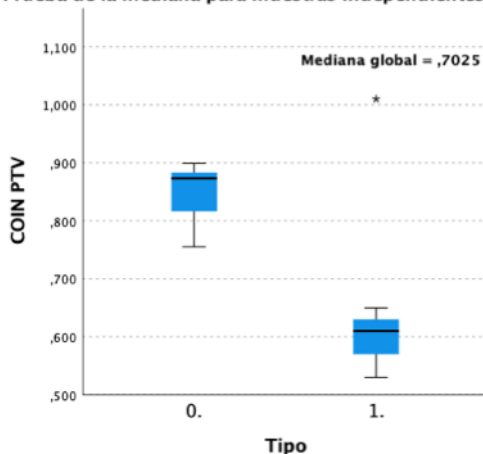


Prueba U de Mann-Whitney para muestras ...

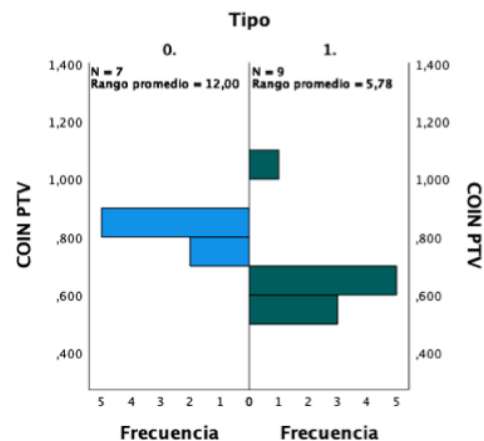


Gráfica 5. Comparativa de volumen delimitado para PTV. Donde 0= pacientes tratados con HDR y 1= pacientes tratados con SBRT mediante el uso de diagrama de cajas e histograma.

Prueba de la mediana para muestras independientes

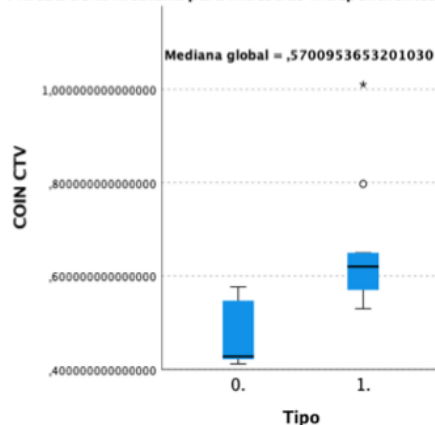


Prueba U de Mann-Whitney para muestras ...

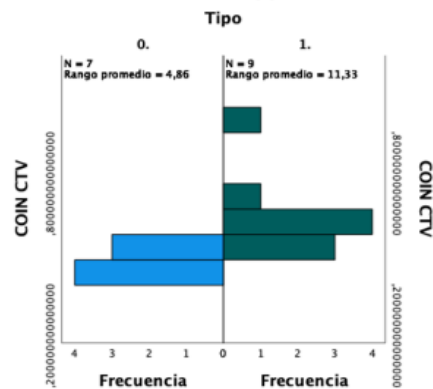


Gráfica 6. Comparativa de COIN PTV. Donde 0= pacientes tratados con HDR y 1= pacientes tratados con SBRT mediante el uso de diagrama de cajas e histograma.

Prueba de la mediana para muestras independientes



Prueba U de Mann-Whitney para muestras ...



Gráfica 7. Comparativa de COIN CTV. Donde 0= pacientes tratados con HDR y 1= pacientes tratados con SBRT mediante el uso de diagrama de cajas e histograma.

Los resultados obtenidos indican que con significación por debajo de 0,01 el COIN CTV es mejor en HDR que en SBRT dado que $CTV_{HDR} = PTV_{HDR} = CTV_{SBRT}$. Como en SBRT lo que se trata es el PTV siempre sobresalen más las isodosis en radioterapia externa con respecto al CTV, y el volumen tratado es mayor.

A cambio, técnicamente, el COIN del PTV_{SBRT} es significativamente mejor que el COIN de PTV_{HDR} porque la técnica de VMAT (arcoterapia volumétrica) consigue conformar muy bien la dosis prescrita alrededor del PTV, mientras que en HDR sobresalen más dado que las agujas quedan en ocasiones demasiado cerca de la superficie de la glándula.

El hecho de que los volúmenes tratados son menores siempre en HDR que en SBRT, si bien está claro que nos referimos a distintos grupos de pacientes, podría indicar que la tomografía computerizada tiende a generar volúmenes más grandes de la próstata de los que se observan con los ultrasonidos. El volumen del CTV_{SBRT} suele ser más grande que el de PTV_{HDR} en media (alrededor de un 40%) y esto es significativo (0,012). Por otra parte, la discriminación de volúmenes en TC siempre suele ser algo más pobre. Añadido podemos indicar que una esfera de 40 mm de diámetro tiene un 40% menos de volumen que una de 45 mm, es decir, para diámetros típicos de próstata, 5 mm de cambio significan grandes cambios en volumen (ley del volumen de la esfera).

DOSIS EN EL TUMOR

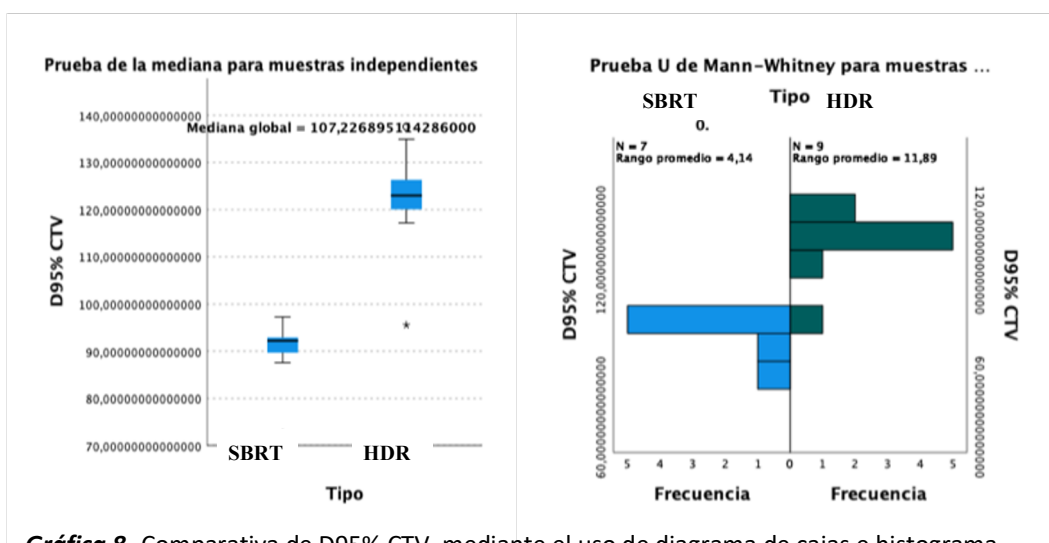
En el análisis de las dosis prescritas y fraccionamientos ya se ha evaluado que la DBE es mayor para los esquemas de HDR que para los de SBRT, 270 Gy y 212,5 Gy respectivamente. En términos de EQD2 esto significa 91 Gy para la SBRT y 115,7 Gy para la HDR, recordando que los esquemas tradicionales de próstata eran de 78 Gy a 2 Gy por fracción ambas técnicas son superiores dosimétricamente a la radioterapia tradicional. Adicionalmente se han evaluado otros parámetros dosimétricos del PTV en términos de EQD2:

- D95% y D90% de CTV, D90% de PTV

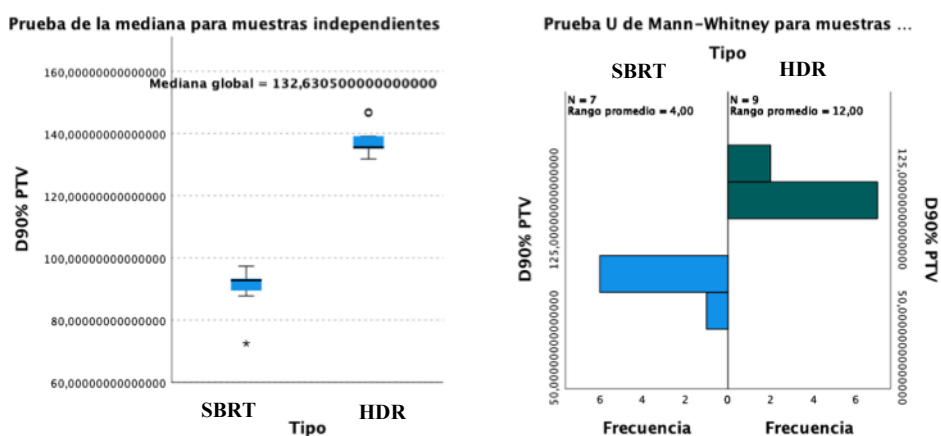
De nuevo se emplea el análisis estadístico anterior, aunque aquí seguramente la separación esté clara. Hay que tener en cuenta que para HDR, dado que se dan más de 10 Gy por fracción, es posible que fuera necesario aplicar alguna corrección para el modelo lineal cuadrático que daría en general resultados con algo menos de dosis de la que refleja el cálculo.

PTV/CTV	Variable	Mediana EQD2 SBRT	Mediana EQD2 HDR	Prueba de la mediana (significación)	Prueba U de Mann-Whitney (significación)
PTV	D90%	92,8	135,5	0,001	<0,001
CTV	D95%	92,2	123	0,001	<0,001
	D90%	93,8	135,5	0,007	<0,001

Tabla 9. Estadísticos donde se valora D90% y D95% para PTV y CTV. Teniendo en cuenta que, CTV=PTV en HDR y se emplea la significación exacta dado el tamaño muestral



Gráfica 8. Comparativa de D95% CTV. mediante el uso de diagrama de cajas e histograma.



Gráfica 9. Comparativa de D90% PTV. mediante el uso de diagrama de cajas e histograma.

Respecto a los resultados radiobiológicos (usando α/β 1.5 para el tumor) se observa que, usando el modelo lineal cuadrático, la equivalencia del tratamiento de HDR es siempre superior a la de SBRT, es decir, se puede dar más dosis con la técnica de mono HDR. Esto teóricamente lleva asociado un mejor control bioquímico de la enfermedad. Tanto D90 como D95 son significativamente superiores en mono HDR (un 40% en EQD2) si bien es cierto que la aplicación del modelo por encima de 10 Gy por fracción tiene sus limitaciones, aun así, el margen en EQD2 es suficientemente grande como para indicar que un esquema de mono con 13.5x2 fracciones es ventajoso en términos de probabilidad de control tumoral (TCP).

Hay que añadir que de las distribuciones de dosis son muy diferentes en ambos esquemas ya que en mono HDR hay dosis del 200% en regiones de volumen considerable algo que no ocurre en SBRT, lo que puede tener influencia en los resultados radiobiológicos en el interior de la glándula.

PSA

De los pacientes seleccionados tan sólo uno presentaba un PSA menor que 4 en el momento del diagnóstico, lo que nos hace pensar que, aunque un PSA superior a 4 no confirma el diagnóstico de cáncer de próstata, sí que existe relación directa con que los pacientes diagnosticados de esta enfermedad suelen presentar los valores del antígeno específico prostático alterado.

Además, en un 100% de los pacientes, tras haber sido tratados con radioterapia (sea SBRT o HDR), las cifras del PSA descienden a valores iguales o inferiores a 4.

n	PSA al DX (ng/mL)	PSA post-tratamiento									
		3m	6m	1 a	15m	18m	2 a.	30m	3 a	5 a	6 a
S1	9,14	3					-				
S2	12	4					-				
S3	4,16	2,09					-				
S4	47						-				
S5	2,7						-				
S6	5,1						-				
S7	8,24						-				

n	PSA al DX (ng/mL)	PSA post-tratamiento									
		3m	6m	1 a	15m	18m	2 a.	30m	3 a	5 a	6 a
H1	8,11	2,46	-								
H2	5,79	1,22	-								
H3	5,04	3	1,1	-							
H4	4,92	1,86	1,53	2,32	1,29	-					
H5	5,2	0,99	-	0,25	0,16	-					
H6	7,98	2,32	2,2	1,53	2,2	1,32	1,01	0,65	0,2	0,11	-
H7	7,3	2,15	1,84	1,6	2,13	2,44	0,90	0,57	0,51	0,37	-
H8	11,7	3,54	2,96	4	3,13	3,38	2,8	1,48	0,93	0,38	-
H9	8,46	-	1,8	0,76	0,58	0,53	0,6	0,73	0,43	0,24	0,2

Tabla 10. Valores de PSA que presentan los pacientes estudiados antes y después del tratamiento.

En la tabla se aprecia el escaso tiempo de seguimiento de los pacientes de SBRT lo que hace necesarios estudios posteriores con la intención de evaluar el control bioquímico. La HDR que ha sido revisada con más tiempo presenta buenos resultados hasta varios años.

TOXICIDADES ASOCIADAS

Ambas técnicas sólo se pueden comparar en toxicidad aguda ya que la SBRT no lleva tiempo suficiente de seguimiento como para comparar la tardía, que se considera como aquella que aparece más allá de los tres meses desde el tratamiento.

Se dividen las toxicidades gastrointestinales y genitourinarias en 5 niveles (de 0 a 4), cuanto mayor es el nivel peor es la clínica presente. De tal forma que, en toxicidad aguda genitourinaria, el grado 0 corresponde a aquellos pacientes que no han presentado clínica alguna, grado 1 a pacientes con poliuria, nicturia (ya presente como antecedente), disuria, o incontinencia urinaria de urgencia (IUU) sin requerir medicación; grado 2, poliuria (12-16 veces/d), nicturia (5-8/noche), disuria, IUU, espasmo vesical requiriendo anestesia local; grado 3, poliuria >16/d, nicturia >8/noche, IUU requiriendo tratamiento, macrohematuria necesitando catéter permanente; grado 4, hematuria que requiere transfusión, obstrucción, ulceración o necrosis. A toxicidad genitourinaria aguda en el grado 1 pertenecen aquellos que presenten hematuria microscópica, atrofia del tejido epitelial, telangiectasia mínima, grado 2 disuria

moderada, hematuria requiriendo medicación, grado 3, nicturia >6/noche, hematuria, severa telangiectasia y grado 4, necrosis.²²

En lo que confiere a toxicidades agudas gastrointestinales, grado 0 representa los que no padecen clínica, grado 1 pacientes que presentan diarrea o rectorragia pero sin necesitar tratamiento; grado 2, diarrea, dolor abdominal o rectal que sí requiere de analgésicos para aliviar el dolor; grado 3, pacientes que presentan clínica tan intensa que sólo se alivia con tratamiento parenteral; y grado 4, tienen obstrucción, fístula o perforación. La toxicidad crónica gastrointestinal es similar a la aguda. Los resultados obtenidos se pueden observar en la siguiente tabla:

Toxicidades		Agudas		Crónicas	
	Grado	SBRT	HDR	SBRT	HDR
GU	0	6	9	No Valorable	6
	1	1	0		3
	2	0	0		0
	3	0	0		0
	4	0	0		0
GI	0	7	8		7
	1	0	1		2
	2	0	0		0
	3	0	0		0
	4	0	0		0
Cáncer		-			

Tabla 11. Grado de toxicidad aguda y crónica en la que se valora afección gastrointestinal y genitourinaria de los diferentes pacientes estudiados divididos según el tipo de técnica radioterápica empleada.. Además, número de pacientes que han presentado cáncer de otro tipo tras el tratamiento.

Como se aprecia ambas técnicas son bien toleradas en cuanto a toxicidad aguda tanto genitourinaria (GU) como gastrointestinal (GI), lo que sugiere que la ganancia que sin duda proporcionan en cuanto a control bioquímico no tiene impacto severo en la calidad de vida. En el caso del seguimiento a largo plazo cabe destacar que 3 pacientes de HDR presentaron un tumor de otra estirpe.

DISCUSIÓN

Como bien sabemos, estamos en la era de la información lo cual se asocia con la revolución digital. Este constante avance tecnológico se puede observar en múltiples áreas, entre ellos, en la oncología radioterápica. La incorporación de nuevas tecnologías en el campo de la radioterapia tiene como fin la optimización de los tratamientos disponibles para obtener beneficios en los resultados terapéuticos. Por ello, el desarrollo y uso de los tratamientos tanto extracraneales como de braquiterapia avanzada está en constante aumento y evolución.

La elección del tratamiento depende de factores como el grupo de riesgo, tamaño del tumor, la presencia de síntomas urinarios obstructivos, el volumen de la próstata, la edad y comorbilidades del paciente, la preferencia del paciente, experiencia del profesional y los recursos disponibles.

La SBRT sirve para tratar lesiones bien definidas de pequeño tamaño (inferiores a 5-7cm). Proporciona tasas de control local superior a la RT convencional, pero también, al irradiar el tumor, produce dosis biológicas más altas en el tejido sano que está próximo a dicho tumor, lo que hace que teóricamente pueda producir más daño. Es decir, al irradiar la neoplasia prostática, pueden producirse efectos no deseados en tejido sano más frecuentes de lo habitual.

Se han consultado diversos estudios ya realizados y publicados en revistas internacionales. Entre ellos, en uno²³ que recoge 38 series prospectivas únicas compuesto por 6.116 pacientes diagnosticados de cáncer de próstata con riesgo bajo, intermedio y alto; tratados mediante SBRT, que fueron seguidos entre doce y quince meses y se sacaron las siguientes conclusiones: La supervivencia libre de recaída bioquímica a 5 y 7 años fue del 95,3% (IC del 95%, 91,3-97,5%) y las tasas estimadas de toxicidad genitourinaria y gastrointestinal de grado tardío fueron del 2% (IC del 95%, 1,4-2,8%). Es decir, la SBRT en cáncer de próstata localizado tiene una clara evidencia prospectiva que respalda su uso con control tumoral favorable, calidad de vida y niveles de toxicidad demostrados.

Otras investigaciones muestran que hay disminución transitoria en los tres primeros meses en clínica genitourinaria y gastrointestinal con recuperación de los valores basales o menores a partir del sexto mes y manteniéndose en el tiempo. El patrón es común con independencia de la puntuación basal. También se indica disminución de calidad de vida en cuanto a la función sexual en los primeros nueve meses, que se estabiliza y vuelve a decrecer por el envejecimiento. La edad y la terapia de privación androgénica no tiene impacto en calidad de vida urinarios, digestivos ni sexuales. En cuanto a temas de coste-efectividad, la SBRT ofrece un ahorro económico

frente a otros tratamientos.²⁴ También presenta comodidad y cargas de trabajo departamentales reducidas.

Es cierto que los esquemas de SBRT son aún más largos que los de monoterapia HDR y que además pueden presentar un pequeño aumento de toxicidad gastrointestinal aguda con tratamientos más breves, quizá no en toxicidades gastrointestinales ni genitourinarias tardías. Precisamente en este estudio hemos encontrado para la SBRT dosis más alta equivalente en recto, al nivel de 2 cm³, lo que está relacionado con la toxicidad.

La braquiterapia HDR se lleva utilizando para el tratamiento de cáncer de próstata desde hace más de 40 años. En la actualidad, se ha aplicado a distintos tipos de pacientes con cáncer de próstata localizado y distintas categorías de riesgo. Se han descrito muchos estudios en los que confirman muy buenos resultados en lo que se refiere a seguridad y efectividad en tumores de bajo riesgo. Algunos autores indican que también es adecuada para pacientes de cáncer de próstata de riesgo intermedio y alto porque la HDR permite irradiar lesiones extracapsulares; sin embargo, no hay suficientes estudios que corroboren dicha afirmación por lo que no es concluyente.

De acuerdo con la evidencia científica actual, la HDR-BT como monoterapia constituye un procedimiento seguro con una toxicidad baja en pacientes de riesgo bajo e intermedio. Aunque no es posible analizar la relación entre dosis de radiación y complicaciones, no parece haber un aumento en las complicaciones gastrointestinales y genitourinarias graves usando altas dosis de radiación.

Sí podrían verse aumentadas con el uso asociado de RT externa (aunque igualmente es aceptable), pero no es el caso del presente estudio. Existirían limitaciones por las diferencias en dosis de tratamiento, escalas empleadas para medir complicaciones y no hay bastantes datos sobre las posibles afecciones GU y GI a largo plazo, puesto que no hay suficientes investigaciones en las que se valoren toxicidades tardías (pasados 5 años tras el tratamiento con HDR). Por ello, un aspecto interesante sería potenciar la investigación para obtener una evaluación más extensa de la eficacia y seguridad de ese tipo de tratamientos.²⁵

Como ventajas por el uso de la HDR-BT encontramos una mayor protección de los órganos de riesgo por la rápida caída de dosis, así como la posibilidad de planificación inversa, lo que nos permite corregir la posición de las agujas, logrando así, una alta conformación y modulación de la dosis con respecto al tumor.

En el estudio aquí presentado se ha visto que el volumen a tratar es en general más pequeño con HDR y que las toxicidades en recto deberían ser menores que con radioterapia externa.

Además la dosis equivalente que se puede dar es siempre más alta que con otras técnicas, gracias al hipofraccionamiento extremo (base de la escalada de dosis en el CP localizado).

Añadido a esto, se minimizan los movimientos de la próstata y no son necesarios márgenes añadidos.

Gracias a la planificación basada en la ecografía transrectal se minimiza o incluso se elimina la necesidad de mover al paciente entre la inserción de las agujas, la planificación y administración del tratamiento, lo que garantiza una alta precisión y reproducibilidad del tratamiento.

Con respecto a las semillas de baja tasa, la HDR es sabido que presenta ventajas de protección radiológica y el uso de una fuente reutilizable presenta beneficios económicos.

No existe límite de edad superior o inferior para esta técnica.

El emplear dosis altas, hace que el tiempo de tratamiento sea corto, además, el no requerir hospitalización (algo que también ocurre en la SBRT), proporciona comodidad al paciente.²⁶

En cuanto a inconvenientes estaría la dificultad de la técnica para la realización del implante (requiere adiestramiento y experiencia, además de los pocos ensayos clínicos publicados que hay), posibles desplazamientos de las agujas durante el tratamiento (aunque se minimiza con la técnica en tiempo real que se usa en HCUZ), sangrado o edema por la inserción de las agujas obligando así a cambios en el plan de tratamiento o en fracciones posteriores.

Existen contraindicaciones tanto absolutas como relativas. Dentro de las contraindicaciones absolutas encontramos: metástasis, ausencia de recto, síndromes de sensibilidad a la radiación (ataxia-telangiectasia), no tolerantes de anestesia. En las contraindicaciones relativas: obstrucción urinaria grave, irradiación previa de la pelvis, resección transuretral previa, volúmenes prostáticos >50ml y enfermedad inflamatoria intestinal, hematuria recurrente y esperanza de vida de menos de 5 años.²⁷

CONCLUSIONES

Ambos tratamientos son opciones altamente cualificadas como tratamiento del adenocarcinoma de próstata de riesgo bajo o intermedio. Se han encontrado diferencias significativas entre ambos tipos de tratamiento, sobre todo que la monoterapia HDR da más dosis equivalente al tumor lo que podría tener implicaciones positivas con respecto al control bioquímico.

Las dosis equivalentes gastro intestinales son menores con monoterapia HDR, siendo intrínsecamente más alta la dosis en uretra y pudiendo esperarse mayor toxicidad genitourinaria.

El volumen tratado con HDR siempre es inferior y los márgenes no son necesarios.

La SBRT es más cómoda, la alta tecnología permite darla con mucha seguridad y el equipo humano implicado es menor, por lo que el coste por paciente es posiblemente inferior.

Aunque son necesarios más estudios dado el escaso seguimiento de la SBRT hasta el momento actual, parece ser bien tolerada y podría tener niveles equivalentes de control bioquímico si se impartieran dosis más altas, lo que será objeto de estudios posteriores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Muir, C. S., Nectoux, J., & Staszewski, J. (1991). The epidemiology of prostatic cancer. Geographical distribution and time-trends. *Acta Oncologica (Stockholm, Sweden)*, 30(2), 133–140. <https://doi.org/10.3109/02841869109092336>
2. (S/f-b). Sergas.es. Recuperado el 17 de mayo de 2022, de <https://www.sergas.es/docs/Avalia-t/avalia-t201403SBRT.pdf>
3. (S/f-c). Unizar.es. Recuperado el 17 de mayo de 2022, de <https://zaguan.unizar.es/record/111263/files/TAZ-TFG-2021-719.pdf>
4. Revistasau.org. [citado el 29 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.revistasau.org/index.php/revista/article/viewFile/4017/3482>
5. Alonso-Sandoica, E., Jara-Rascón, J., Martínez-Salamanca, J. I., & Hernández-Fernández, C. (2006a). Validez diagnóstica del tacto rectal en la era del antígeno específico de la próstata. *Atencion primaria*, 37(1), 9–14. <https://doi.org/10.1157/13083938>
6. Valdivia Infantas, I., Quiroa Vera, F., Aguirre Castañeda, R., Alarcón Isidro, E., Del Castillo Mory, A., García Vera, J., Paucar Zapata, A., Loza Munárriz, C., Medina Ninacondor, R., Melgarejo Zevallos, W., & Zegarra Montes, L. (2002). Eficacia del examen digital rectal de la próstata y antígeno prostático específico en la detección del cáncer de próstata. *Revista medica herediana : organo oficial de la Facultad de Medicina "Alberto Hurtado", Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Peru*, 13(4) 125–130. http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2002000400002
7. García González, R., & Mayayo Dehesa, T. (2006). Cancer de próstata: sobretratamiento y sobrediagnóstico. *Archivos espanoles de urologia*, 59(6), 563–569. <https://doi.org/10.4321/s0004-06142006000600001>
8. Sotelo-Martínez L Y Sánchez-Luna, C. (2014). Cáncer de próstata: guía radiológica de diagnóstico y estadificación. *Anales de Radiología México*, 13, 230–245.
9. Bolaños Morera, P., & Chacón Araya, C. (2017). Escala patológica de Gleason para el cáncer de prostata y sus modificaciones. *Medicina legal de Costa Rica*, 34(1), 237–243. https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152017000100237

10. Fuentes JMB. Últimas tendencias en el tratamiento del cáncer de próstata. [Zaragoza]: Universidad de Zaragoza; 2016. Disponible en: <https://zaguan.unizar.es>
11. Tasas de supervivencia del cáncer de próstata [Internet]. Cancer.org. [citado el 29 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-prostata/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/tasas-de-supervivencia.html>
12. Trigo FP. LQlab, una solución informática para el análisis y mejora de los tratamientos en radioterapia desde un punto de vista radiobiológico [Internet]. [Zaragoza]: Universidad de Zaragoza; 2015. Disponible en: <https://zaguan.unizar.es>
13. Francisco Rafael Lozano Martínez^{1,*}, Alejandro Prado Barragan¹, Paz García Acilu², Eduardo Cabello Murillo³, Luis Carlos Martínez Gómez. (2017). Influence of beam energy on prostate cancer treatment dosimetry using VMAT. *Rev Fis Med* , 18(2), 177–186.
14. Haque, W., Butler, E. B., & Teh, B. S. (2017). Stereotactic body radiation therapy for prostate cancer-a review. *Chinese Clinical Oncology*, 6(Suppl 2), S10. <https://doi.org/10.21037/cco.2017.06.05>
15. Mitin, T., Henry, A., Choudhury, A., Chen, R. C., Pinkawa, M., & Spratt, D. E. (2019). SBRT for localized prostate cancer: Is it ready for take-off? *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 105(3), 618–620. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.07.008>
16. Jackson WC, Silva J, Hartman HE, Dess RT, Kishan AU, Beeler WH, et al. Stereotactic body radiation therapy for localized prostate cancer: A systematic review and Meta-analysis of over 6,000 patients treated on prospective studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2019;104(4):778–89. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.03.051>
17. Crook, J., Marbán, M., & Batchelar, D. (2020). HDR prostate brachytherapy. *Seminars in Radiation Oncology*, 30(1), 49–60. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2019.08.003>
18. Domínguez Rodríguez, M., & NPunto. (2021). Braquiterapia de alta tasa de dosis en cáncer de próstata localizado, 0(0), 1–0. <https://www.npunto.es/revista/34/braquiterapia-de-alta-tasa-de-dosis-en-cancer-de-prostata-localizado>

19. Mo PCAMG-A. Braquiterapia de alta tasa de dosis [Internet]. 2 de septiembre 2001. Disponible en: <https://www.fundacionsigno.com/archivos/publicaciones/30.pdf>
20. van Leeuwen, C. M., Oei, A. L., Crezee, J., Bel, A., Franken, N. A. P., Stalpers, L. J. A., & Kok, H. P. (2018). The alfa and beta of tumours: a review of parameters of the linear-quadratic model, derived from clinical radiotherapy studies. *Radiation Oncology (London, England)*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/s13014-018-1040-z>
21. Acosta N, Varela R, Mesa JA, Serrano López ML, Cómbita AL, Sanabria-Salas MC. Biomarcadores de pronóstico en pacientes con cáncer de próstata localizado. *Rev colomb cancerol* [Internet]. 2017 [citado el 29 de mayo de 2022];21(2):113–25. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-90152017000200113
22. Stanković, Vesna & Džamic, Z. & Pekmezovic, Tatjana & Kisic Tepavcevic, Darija & Dozic, M. & Saric, Milan & Vuckovic, S. & Marina, Nikitović. (2016). Acute and Late Genitourinary Toxicity after 72 Gy of Conventionally Fractionated Conformal Radiotherapy for Localised Prostate Cancer: Impact of Individual and Clinical Parameters. *Clinical Oncology*. 28. 10.1016/j.clon.2016.04.041.
23. Jackson WC, Silva J, Hartman HE, Dess RT, Kishan AU, Beeler WH, et al. Stereotactic body radiation therapy for localized prostate cancer: A systematic review and Meta-analysis of over 6,000 patients treated on prospective studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2019;104(4):778–89. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.03.051>
24. Maceira Rozas MC, Salvador Garrido N. Revisión de las indicaciones de la radioterapia estereotáxica corporal (SBRT) en pacientes con tumores primarios y oligometástasis. *Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia*; 2014. Informes de evaluación de tecnologías sanitarias
25. SÁNCHEZ GÓMEZ L.M, POLO DE SANTOS M.M, LUENGO MATOS S. «Eficacia y seguridad de la braquiterapia de alta tasa de dosis como monoterapia en el tratamiento del cáncer de próstata» IPE 2016/73. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) - Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad. Madrid. 2016
26. <https://www.brachyacademy.com/wp-content/uploads/2014/05/888.00175ES-MKT01-Patient-Guide-Prostate.pdf>

27. Méndez LC, Morton GC. Braquiterapia de alta tasa de dosis en el tratamiento del cáncer de próstata. *Transl Androl Urol*. 2018 Jun;7(3):357-370. doi: 10.21037/tau.2017.12.08. PMID: 30050796; PMCID: PMC6043748
28. Samson, N., Khanolkar, R. A., Quirk, S., Quon, H., Roumeliotis, M., Balogh, A., Sia, M., Thind, K., Husain, S., & Martell, K. (2021). Clinical outcomes from dose-reduced radiotherapy to the prostate in elderly patients with localized prostate cancer. *Current Oncology (Toronto, Ont.)*, 28(5), 3729–3737. <https://doi.org/10.3390/curroncol28050318>