

MEMORIA DE TRABAJO DE FIN DE GRADO

Braquiterapia de baja tasa en el tratamiento del cáncer de próstata



Autores: Hildo Alberto Rodríguez Santos y Nieves Raquel López Plata
Tutor-Director del trabajo: Luis Fernando Otón Sánchez
Cotutor: Gonzalo Rodríguez Chimeno

ÍNDICE

Abstract	3
<i>Introduction</i>	3
<i>Methodology</i>	3
<i>Results</i>	3
<i>Conclusion</i>	3
<i>Keywords: prostate cancer, LDR brachytherapy, recurrence PSA</i>	3
Resumen	4
<i>Introducción</i>	4
<i>Metodología</i>	4
<i>Resultados</i>	4
<i>Conclusiones</i>	4
1. Introducción	5
1.1 Epidemiología del cáncer de próstata.....	5
1.2 Anatomía de la Próstata.....	6
1.3 Anatomía patológica.....	6
1.4 Diagnóstico.....	7
1.4.1 <i>Anamnesis y exploración física</i>	7
1.4.2 <i>Historia familiar</i>	7
1.4.3 <i>Pruebas de imagen</i>	7
1.4.4 <i>Pruebas de PSA en sangre</i>	8
1.5 Estadificación y clasificación pronóstica.....	9
1.6 Tratamiento.....	11
1.7 Braquiterapia.....	13
1.7.1 <i>¿Cómo se gestó la braquiterapia de próstata en España?</i>	13
1.7.2 <i>Procedimiento</i>	13
1.7.3 <i>Braquiterapia de alta tasa (HDR)</i>	14
1.7.4 <i>Braquiterapia de baja tasa (LDR)</i>	14
1.7.5 <i>Seguridad y tolerabilidad</i>	14
1.7.6 <i>Indicaciones y contraindicaciones</i>	15
1.7.7 <i>Resultados a nivel global</i>	15
1.8 Evolución y seguimiento.....	15
1.8.1 <i>Métodos de seguimiento</i>	15
1.8.2 <i>Definición de recidiva</i>	16
1.8.3 <i>Tratamiento de las recidivas del PSA tras la radioterapia</i>	16

2. Objetivos	17
2.1 Objetivo primario.....	17
2.2 Objetivo secundario.....	17
3. Material y métodos	17
3.1 Estudio.....	17
3.2 Pacientes.....	17
3.3 Tratamiento y seguimiento.....	18
3.4 Análisis Estadístico.....	18
4. Resultados	19
4.1 Distribución por edad, VACURG, PSA inicial, TNM, volumen, bloqueo hormonal previo, complicaciones y segundos tratamientos.....	19
4.2 Evolución.....	21
4.2.1 <i>Supervivencia global y causa específica</i>	21
4.2.2 <i>Curva de supervivencia libre de recidiva bioquímica</i>	21
4.2.3 <i>Curva de supervivencia libre de recidiva local</i>	22
4.2.4 <i>Curva de supervivencia libre de recidiva a distancia</i>	23
4.2.5 <i>Supervivencia libre de complicaciones</i>	23
4.3 Evolución del PSA tras el tratamiento Braquiterapia LDR.....	24
4.4 Relación entre el PSA inicial y recidivas bioquímica, local y a distancia.....	25
4.5 Relación entre VACURG y recidivas bioquímica, local y a distancia.....	25
4.6 Relación entre estadificación T y recidivas bioquímica, local y a distancia.....	26
4.7 Otras correlaciones.....	26
4.7.1 <i>Relación entre volumen prostático previo al tratamiento y recidivas bioquímica, local y a distancia</i>	26
4.7.2 <i>Relación entre nº de semillas implantadas y recidivas bioquímica, local y a distancia</i>	26
4.7.3 <i>Relación entre bloqueo hormonal previo y recidivas bioquímica, local y a distancia</i>	26
5. Discusión	27
5.1 Evolución del PSA.....	27
5.2 Resultados en supervivencia.....	28
5.3 Complicaciones.....	28
5.4 Factores pronósticos.....	29
5.5 Limitaciones.....	29
6. Conclusión	30
7. ¿Qué hemos aprendido de este trabajo?	31
8. Bibliografía	32

Abstract

Introduction

Low-rate brachytherapy is a very effective treatment alternative for localized prostate cancer. The main objective is to observe and describe the biochemical and oncological evolution of treated patients, and to check whether some of the variables are related to tumor recurrence.

Methodology

752 patients with localized prostate cancer received low-rate brachytherapy over a 14-year period (2005-2019). A retrospective analysis of demographic, oncological and therapeutic variables was performed, and prostate specific antigen (PSA) levels were monitored from treatment to 15 years later. The 2 ng/mL increase over the nadir in two subsequent determinations was used as a definition of biochemical recurrence.

Results

The mean age was 68,18 years and the mean initial PSA was 6,97 ng/mL. 86,3% of patients were low risk and 13,69% were intermediate risk. The mean follow-up of patients was 97,36 months (8,11 years).

Biochemical relapse-free survival at 5 years was 86,84%, local relapse 95,35% and distant 97. 24%. The most significant variables influencing were: initial PSA (biochemical relapse with $p=0,002$), Gleason (biochemical, local and remote relapse with $p=0,001$) and T staging (distant relapse with $p=0,023$).

Conclusion

Low-rate brachytherapy is an effective treatment in the long-term control of localized prostate cancer. It shows biochemical, local and remote control comparable in effectiveness and complications to other similar series.

Keywords: prostate cancer, LDR brachytherapy, recurrence PSA

Resumen

Introducción

La braquiterapia de baja tasa es una alternativa de tratamiento muy efectivo para el cáncer de próstata localizado.

El objetivo principal es observar y describir la evolución bioquímica y oncológica de los pacientes tratados, y, posteriormente, comprobar si algunas de las variables mantienen relación con la reaparición tumoral.

Metodología

752 pacientes con cáncer de próstata localizado fueron sometidos a braquiterapia de baja tasa en un período de 14 años (2005-2019). Se realizó un análisis retrospectivo de las variables demográficas, oncológicas y terapéuticas, además, los niveles del antígeno prostático específico (PSA) fueron monitorizados desde su tratamiento hasta 15 años posteriores. Se empleó como definición de recidiva bioquímica el aumento de 2 ng/mL sobre el nadir en dos determinaciones consecutivas.

Resultados

La edad media fue 68,18 años y el promedio de PSA inicial 6,97 ng/mL. El 86,3% de los pacientes eran de riesgo bajo y el 13,69% riesgo intermedio. La media de seguimiento de los pacientes fue 97,36 meses (8,11 años).

La supervivencia libre de recidiva bioquímica a los 5 años fue del 86,84%, de recidiva local 95,35% y a distancia 97,24%. Las variables más significativas que influyeron fueron: PSA inicial (recidiva bioquímica con $p=0,002$), Gleason (recidiva bioquímica, local y a distancia con $p=0,001$) y estadificación T (recidiva a distancia con $p=0,023$).

Conclusiones

La braquiterapia de baja tasa es un tratamiento efectivo en el control a largo plazo del cáncer de próstata localizado. Muestra un control bioquímico, local y a distancia comparable en efectividad y complicaciones a otras series similares.

Palabras clave: cáncer de próstata, braquiterapia LDR, recidiva, PSA.

1. Introducción y justificación

1.1 Epidemiología del cáncer de próstata

El cáncer de próstata se encuentra entre las cinco neoplasias malignas más frecuentes del mundo, siendo además el segundo más frecuente en el varón después del cáncer de pulmón ⁽¹⁾. En el año 2018 se diagnosticaron 1.276.000 casos nuevos y se produjo un total de 359.000 muertes ⁽²⁾. A causa del envejecimiento de la población, se considera que ambas cifras irán en aumento, con la estimación de que en el año 2040 habrá una elevación de 2,3 millones de casos nuevos y 740.000 muertes.

Con respecto a la incidencia, el cáncer de próstata presenta diferencias ampliamente variables a lo largo de toda la población. Dentro de Europa meridional, España es el segundo país con tasas de incidencia más altas. En Canarias es el cáncer más frecuente en varones con una incidencia de 21,7%. En el año 2019 se registraron 510 nuevos casos ⁽³⁾.

A pesar de su alta frecuencia, en España el coste que produce no es tan elevado como otras neoplasias como son mama, colorrectal u otras. En el año 2018, los tumores de próstata localizados presentaron un gasto de 5.321 euros por paciente, mientras que para los metastásicos fue de 14.129 euros ⁽⁴⁾.

Factores de riesgo

La edad avanzada es uno de los principales factores de riesgo, tan es así, que el 75% de estos tumores son diagnosticados en hombres mayores de 65 años. Del mismo modo, la raza es otro de los agentes fundamentales, con prevalencias mayores en raza negra, escandinavos y menores en asiáticos ⁽⁵⁾. Otro factor de riesgo con una relevancia creciente es la herencia (se desconoce con exactitud la causa que explique este riesgo mayor, aunque algunas hipótesis hablan de la participación del cromosoma X o de herencia autosómica recesiva) ⁽⁶⁾.

Existen otros factores de riesgo con menor relevancia, como son: niveles séricos elevados de IGF-1, Infecciones de Transmisión Sexual, obesidad, consumo de alcohol, andrógenos, dietas ricas en grasas saturadas y el tabaco ⁽⁵⁾. Algunos estudios también mencionan la vasectomía como posible factor causal, no obstante, en aquellos que se evidencia una pequeña relación, muchos de los datos se encontraban limitados por deficiencias metodológicas y posibles sesgos.

1.2 Anatomía de la Próstata

La próstata es una glándula que forma parte del aparato reproductor masculino. Presenta forma ovoide y consta de: una base (relacionada con la base de la vejiga), el ápex (que contacta con el músculo transverso profundo del abdomen), cara anterior, cara posterior (separada de la ampolla rectal por la fascia rectoprostática o de Denonvilliers y en relación con las vesículas seminales y el fondo de saco de Douglas) y dos caras laterales. Su tamaño es similar al de una nuez (aproximadamente 3x4x2 cm) y se encuentra atravesada por la primera parte de la uretra masculina (uretra prostática) ^(7, 3) (Figura 1).

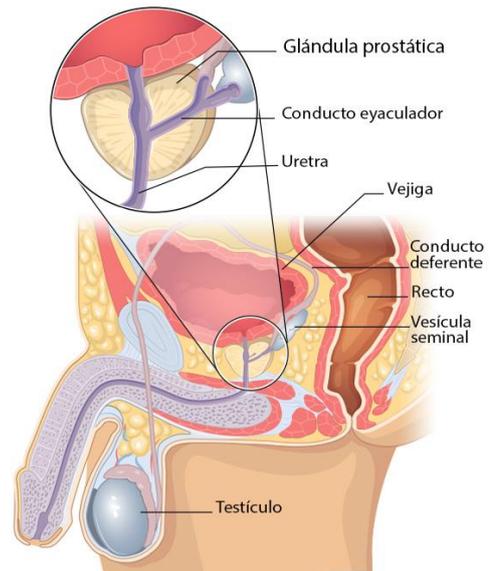


Figura 1. CDC. Ilustración anatomía de la próstata. ⁽¹⁰⁾

1.3 Anatomía patológica

El cáncer de próstata se caracteriza por un crecimiento anómalo y descontrolado de las células que forman parte del tejido prostático. La mayor parte de estos tumores malignos se corresponden con adenocarcinomas (un 95%) -desarrollado a partir de las células glandulares-, sin embargo, también existen otros subtipos mucho menos frecuentes, como los tumores de células pequeñas, carcinomas acinares intralobulares, carcinomas ductales, carcinomas de células claras, carcinomas mucinosos y sarcomas ⁽⁷⁾.

El Gleason Score es la clasificación histológica basada en la arquitectura o disposición de las células tumorales en su conjunto, así como el grado de diferenciación tumoral. Como se ha mencionado anteriormente, la próstata se trata de una glándula, de tal manera que cuanto menor apariencia glandular tengan las células tumorales, mayor será la puntuación, que va desde el 1 hasta el 5, siendo este último, el menos diferenciado.

El tumor de próstata no es uniforme, por ello, se suele realizar una biopsia con múltiples muestras para el diagnóstico (al menos 5 por lóbulo). Así, en un mismo cáncer pueden existir áreas de distinta diferenciación. Por este motivo, el Score siempre se representa mediante la suma de dos números: el primero representa el patrón predominante y el segundo el siguiente más común. Hay que destacar esta última aseveración, pues, por ejemplo, en un tumor con una puntuación de 7, pueden presentarse varias situaciones muy distintas entre sí. Una de ellas,

puede ser que el resultado del tumor sea 3+4, por lo que el patrón predominante es 3, y secundariamente, 4. Sin embargo, la otra posibilidad que se puede dar es que resulte ser 4+3, lo que conlleva un grado de malignidad mayor, a pesar de que sea también 7. Si todo el tumor tiene el mismo grado, por ejemplo 3, se informa como 3+3=6. En ocasiones, hay un patrón terciario, pero no suele informarse (a no ser que sea más del 10% de toda la próstata). Una puntuación de Gleason menor de 6, suele corresponderse con tumores indolentes y es menos probable que sea clínicamente significativo. Del mismo modo, un resultado de 7 indica que se trata de un cáncer moderadamente diferenciado. Por otro lado, un Score de 8 o mayor, se asocia con tumores pobremente diferenciados y conlleva un peor pronóstico ⁽⁸⁾.

1.4 Diagnóstico

Hasta el 95% de los casos diagnosticados se realizan en individuos asintomáticos. Únicamente un 5% de los pacientes presentan metástasis al diagnóstico. Los principales métodos de aproximación al cáncer de próstata son: la elevación del PSA en plasma sanguíneo y el tacto rectal, junto con pruebas de imagen ⁽⁹⁾. Dentro de estos test iniciales, podemos destacar:

1.4.1 Anamnesis y exploración física

En busca de hallazgos sugestivos de patología prostática. Algunos signos y síntomas que pueden orientar hacia el cuadro son dolor o ardor al orinar o eyacular, sangre en la orina o el semen, disfunción eréctil, dolor en huesos -caderas, costillas o columna vertebral- a causa del desarrollo metastásico, entre otros ⁽¹⁰⁾.

Dentro de la exploración física, el método más utilizado es el tacto rectal, pues, la contigüidad de la glándula con la cara anterior del recto, permite su palpación al introducir un dedo a través del mismo. Las anomalías que se pueden encontrar sugestivas de cáncer son:

- Alteraciones en la superficie prostática o de sus bordes, como nódulos.
- Elevación de la consistencia de forma localizada o difusa.

A pesar de que el examen no muestre hallazgos significativos, esto no es indicativo de ausencia de cáncer, ya que, en ocasiones, podemos encontrarnos ante un tumor de pocas dimensiones o localizado en regiones alejadas de la zona que se palpa.

1.4.2 Historia familiar

1.4.3 Pruebas de imagen

Las más utilizadas son:

- a. Tomografía Computarizada (TC) con o sin contraste.

- b. Imágenes de Resonancia Magnética (IMR): está indicada para la estadificación local, regional y a distancia. En aquellos casos en los que las biopsias iniciales son negativas y existe alta sospecha, se puede utilizar la RM para la detección o guía de una nueva biopsia. Además, se puede emplear como monitorización terapéutica ⁽¹¹⁾.
- c. Tomografía de Emisión de Positrones (PET).
- d. Gammagrafía Ósea: detección de metástasis óseas.
- e. Ecografía Transrectal (TRUS): observación de la extensión local del tumor, y principalmente como guía para la toma de biopsias.

1.4.4 Pruebas de PSA en sangre

El PSA es una proteína producida por pequeñas glándulas en el interior de la próstata. El valor normal de PSA es diferente según la edad y otras condiciones como el tamaño de la próstata, algunos medicamentos, hierbas o suplementos. Este valor también aumenta después de la eyaculación y del ejercicio enérgico.

Esta proteína puede encontrarse en su forma libre o bien unida a proteínas plasmáticas, siendo esta última fracción más frecuente cuando es producida por el tejido neoplásico; por ello, resulta de gran utilidad determinar el cociente PSA libre/PSA total, ya que, si el valor es <25%, es sugestivo de que se trate de una tumoración maligna. La unidad de medida para el PSA es el ng/mL y, a pesar de que el riesgo de cáncer aumenta a medida que el PSA asciende, no se ha hallado un valor límite claro a partir del cual se pueda establecer un diagnóstico fidedigno de cáncer de próstata. Las opiniones respecto a qué valor tomar como referencia son muy dispares, mientras que numerosos facultativos toman 4 ng/mL como referencia a partir de la que pedir más pruebas; otros tantos consideran que 2.5-3 ng/mL es suficiente para comenzar un estudio más exhaustivo ⁽¹²⁾. Habitualmente, los niveles en la población no suelen superar los 4 ng/mL, no obstante, este dato no es garantía absoluta de estar exento de cáncer. Con niveles entre 4 y 10, la probabilidad se sitúa en torno a un 25%, y si este valor supera los 10 ng/mL, el riesgo asciende en torno al 50%.

En función de los resultados de estas pruebas iniciales, puede ser preciso realizar otras pruebas para confirmarlo. De esta manera, el diagnóstico definitivo se realiza mediante una **biopsia**, que se puede obtener vía transrectal, es decir, a través de la pared anterior del recto, o transperineal, entre el escroto y ano. A pesar de disponer de ambas alternativas, varios estudios abogan por la vía transperineal, pues aporta mayor significancia clínica con los resultados obtenidos. Este procedimiento se monitoriza mediante un estudio por imagen de la próstata, ya

sea a través de una sonda ecográfica transrectal, resonancia magnética (MRI) o la fusión de ambas ⁽¹³⁾.

El principal objetivo que se persigue con la biopsia, además de confirmar el diagnóstico, es evaluar el Gleason Score en el material obtenido. Este sistema ha sido el más utilizado para evaluar el adenocarcinoma de próstata durante los últimos 50 años, impulsado por Donald F. Gleason.

Sin embargo, en los últimos años se ha detectado que el Gleason Score no es siempre el mejor método para definir la diferenciación tumoral debido a que se puede dividir en más de 3 grupos y su resultado puede hacer pensar al paciente que su grado tumoral es mayor, y, por lo tanto, más propenso a progresar y crecer, siendo realmente un tumor de bajo grado. Por esto, se han creado 5 grupos de grados en función del resultado del Gleason Score ⁽¹⁴⁾:

- Grupo de grado 1: Gleason menor o igual a 6.
- Grupo de grado 2: Gleason $3+4 = 7$.
- Grupo de grado 3: Gleason $4+3 = 7$.
- Grupo de grado 4: Gleason de 8.
- Grupo de grado 5: Gleason de 9 a 10.

En algunos casos seleccionados, pueden llevarse a cabo tests genéticos, con el fin de ahondar en la genómica del tumor. Se pueden usar dos tipos de test genéticos:

- Molecular Testing: se basa en buscar biomarcadores o proteínas específicas del tumor. Se estudia la inestabilidad de microsatélites (MSI), o errores en reparación del DNA (MMR).
- Germline Testing: el objetivo es buscar mutaciones en la línea germinal. Algunas mutaciones presentes en el cáncer de próstata son BRCA1, BRCA2, ATM, CHEK2, PALB2, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2.

1.5 Estadificación y clasificación pronóstica

Los factores de los cuales depende el pronóstico de cada paciente son:

- Extensión del tumor: a mayor extensión del tumor, peor pronóstico.
- Grado histológico: se observará con el Gleason Score tras la realización de la biopsia. Los tumores menos diferenciados son los que presentan peor pronóstico.
- Edad y estado de salud: se suele expresar también bajo el concepto de “Performance Status” (PS), el cual se puede valorar con dos escalas: ECOG y el Índice de Karnofsky.

- Valor del antígeno prostático específico (PSA): cuanto mayor sea el valor en el momento del diagnóstico, mayor es el riesgo de que se trate de una enfermedad metastásica o de progresión de la enfermedad posteriormente.
- Concentración sérica de fosfatasa ácida: se encuentra actualmente en desuso.

Los pacientes se dividen en **grupos de riesgo** siguiendo la clasificación de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de 2019 ⁽¹⁵⁾ en función de los siguientes criterios (Tabla 1):

- TNM
- Gleason Score
- PSA y su densidad
- Resultados de la biopsia

Muy bajo	Debe tener todos los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> - T1c. - Gleason menor a 6. - PSA menor de 10 ng/ml. - Menos del 50% de biopsias positivas. - Densidad del PSA menor a 0,15 ng/ml/g. 		
Bajo	Debe tener todos los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> - T1 a T2a. - Gleason menor a 6. - PSA menor a 10 ng/ml. 		
Intermedio	Debe tener todos los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> - No características de los grupos de alto y muy alto riesgo. - 1 o más de los siguientes factores: <ul style="list-style-type: none"> • T2b o T2c. • Gleason 7. • PSA de 10 a 20 ng/ml. 	Favorable	Debe tener todos los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> - 1 factor de riesgo intermedio. - Gleason 6 o 7. - Menos del 50% de las biopsias positivas.
		Desfavorable	Debe tener una o más de las siguientes: <ul style="list-style-type: none"> - 2 o más factores de riesgo intermedio. - Gleason 7. - Más del 50% de las biopsias positivas.
Alto	Debe tener una de las siguientes: <ul style="list-style-type: none"> - T3a. - Gleason igual o mayor a 8. - PSA mayor de 20 ng/ml. 		
Muy alto	Debe tener una de las siguientes: <ul style="list-style-type: none"> - T3b o T4. - Patrón predominante en el Gleason Score de 5. - Más de 4 biopsias con Gleason igual o mayor a 8. 		

Tabla 1. Clasificación de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de los grupos de riesgo del cáncer de próstata.

1.6 Tratamiento

El tratamiento dependerá del grupo de riesgo en el que se encuentre el paciente ⁽⁸⁾ (Tabla 2).

Grupo muy bajo riesgo		EV menor a 10 años	Observación
		EV de 10 a 20 años	Vigilancia activa
		EV mayor a 20 años	Vigilancia activa (preferible) EBRT o braquiterapia Prostatectomía radical
Grupo bajo riesgo		EV menor a 10 años	Observación
		EV igual o mayor a 10 años	Vigilancia activa EBRT o braquiterapia Prostatectomía radical
Grupo riesgo intermedio	Favorable	EV menor a 10 años	Observación EBRT o braquiterapia sola
		EV igual o mayor a 10 años	Vigilancia activa EBRT o braquiterapia sola Prostatectomía radical con o sin PLND
	Desfavorable	EV menor a 10 años	Observación (preferible) EBRT EBRT con 4 meses de ADT EBRT con braquiterapia EBRT con braquiterapia y 4 meses de ADT
		EV igual o mayor a 10 años	Prostatectomía radical con o sin PLND EBRT EBRT con 4 meses de ADT EBRT con braquiterapia EBRT con braquiterapia y 4 meses de ADT
Grupo alto y muy alto riesgo		EV de 5 años o asintomático	Observación ADT EBRT
		EV mayor a 5 años o sintomático	EBRT con 18 meses-3 años de ADT EBRT y braquiterapia con 1-3 años de ADT Prostatectomía radical con PLND

EV: Esperanza de vida; EBRT: External Beam Radiation Therapy; PLND: Pelvic Lymph Node Dissection; ADT: Androgen Deprivation Therapy

Tabla 2. Algoritmo de tratamiento del cáncer de próstata en función del grupo de riesgo.

1.6.1 Observación: esta opción está indicada en pacientes en los que el cáncer es asintomático, pero presentan otros problemas de salud graves. Durante la observación se realizan pruebas de forma regular, las cuales incluyen PSA y tacto rectal cada 6 meses. Cuando se manifiesten los síntomas del cáncer se puede administrar terapia de deprivación androgénica (TDA) de forma paliativa.

1.6.2 Vigilancia activa: se lleva a cabo una serie de pruebas con el fin de tener controlada la enfermedad a expensas de comenzar el tratamiento. Las pruebas que se realizan son:

- PSA cada 6 meses o cuando sea necesario.
- Tacto rectal cada 12 meses o cuando sea necesario.
- Repetir la biopsia cada 12 meses o cuando sea necesario.
- Repetir la mpMRI (imagen de RM multiparamétrica) cada 12 meses o cuando sea necesario.

1.6.3 Cirugía: tiene como objetivo la curación del cáncer y se lleva a cabo en pacientes cuyo tumor esté localizado de forma exclusiva en la glándula prostática. Se realiza una prostatectomía radical bajo anestesia general, que consiste en la extirpación total de la glándula junto a las vesículas seminales y, en algunas ocasiones, los ganglios linfáticos pélvicos. Posteriormente, se unirán la vejiga y la uretra previamente separadas.

1.6.4 Hormonoterapia: el cáncer de próstata es un tumor hormonodependiente, ya que los andrógenos son capaces de estimular la proliferación de sus células. Está indicada en aquellos casos en los que la enfermedad está diseminada, en recaídas o como complemento de otro tratamiento local. Su acción se basa en disminuir los niveles de andrógenos, lo cual se puede hacer mediante cirugía (orquiectomía) o fármacos (antiandrógenos y análogos o antagonistas de la LHRH). Entre estos, los más utilizados son la abiraterona y enzalutamida. Sin embargo, la efectividad del tratamiento no es total, pues con el tiempo pueden proliferar células tumorales resistentes a la castración hormonal, por lo que sería necesario recurrir a otra terapia. En ocasiones, se emplea antes de aplicar la braquiterapia con el objetivo de reducir el volumen tumoral.

1.6.5 Quimioterapia: está indicada en enfermedad metastásica y sobre todo cuando el tumor deja de presentar respuesta al bloqueo hormonal. Consigue reducir el dolor y el crecimiento del cáncer de próstata precoz. Los fármacos aprobados son Taxotere y Cabazitaxel ⁽⁸⁾.

1.6.6 Radioterapia: es un tratamiento muy eficaz. Sus indicaciones son:

- Curativa para tumores localizados o que hayan sobrepasado la cápsula de la próstata.
- Controlar el tumor y mejorar la calidad de vida del paciente para tumores localmente avanzados a vejiga o recto.

- Tras la cirugía en tumores que invaden la cápsula o las vesículas seminales, cuando los bordes están afectos o cuando no se consigue una disminución del PSA postquirúrgico.
- Disminuir el dolor y las complicaciones de las metástasis óseas.

Para el tratamiento de la enfermedad local se utilizan dos modalidades:

- Radioterapia externa o Teleterapia: actualmente se utilizan técnicas que permiten mayor precisión con el fin de aumentar la dosis de radiación en la próstata y disminuirla en los tejidos sanos circundantes. Con esto se consigue mayor probabilidad de curación y menos efectos secundarios. Por ejemplo: IMRT.
- Braquiterapia.

1.7 Braquiterapia

1.7.1 ¿Cómo se gestó la braquiterapia de próstata en España?

La primera braquiterapia tipo intersticial que se realizó en España se llevó a cabo en el Hospital General de Asturias en 1981, por vía retropúbica utilizando Au¹⁹⁸. Sin embargo, el desarrollo de la técnica se detuvo debido a la distribución desigual y dosificación desregulada. Fue en 1998 cuando se administró la primera braquiterapia de alta tasa y en 1999 se aplicó por primera vez, de nuevo en el Hospital General de Asturias, la braquiterapia con semillas de I¹²⁵ [\(16\)](#).

1.7.2 Procedimiento

“Braquiterapia” procede de la palabra griega *brachys*, que significa “corto”, por la corta distancia que existe entre la zona a tratar y la fuente radioactiva [\(17\)](#).

Gracias a esta técnica, es posible aumentar la dosis de radiación de forma segura y efectiva en la zona tumoral, por lo que los tejidos adyacentes se conservan mejor que con el resto de opciones terapéuticas. Además, cuenta con la ventaja de que la duración del tratamiento es menor, permitiendo así una reducción de los costes en la atención médica.

Los requisitos que deben cumplirse para su utilización como tratamiento en monoterapia son:

- Confirmación histológica del cáncer (T1 y T2a).
- Ausencia de metástasis.
- Gleason 2-6.
- PSA menor de 10 ng/ml.

- Volumen prostático menor a 50 cc.
- IPSS (International Prostate Specific Score) menor a 18.
- Posibilidad de adoptar posición de litotomía y ausencia de contraindicaciones para la anestesia.

1.7.3 Braquiterapia de alta tasa (HDR)

La braquiterapia de alta tasa (HDR) emplea como fuentes radiactivas Iridio¹⁹² o Cobalto⁶⁰, que se introducen mediante agujas transperineales con imagen por ecografía transrectal, durante un determinado tiempo, generalmente 30 minutos, y posteriormente se retiran, repitiendo este proceso hasta 4 veces a lo largo de 1 o 2 días [\(16,18\)](#). Cabe destacar su eficacia y utilidad en los grupos de pacientes de riesgo bajo e intermedio.

Las dosis comúnmente empleadas son de 9 y 10 Gy, reduciendo el número de fracciones, es decir, se busca dar mucha dosis en pocas fracciones; sin embargo, la dosis total va a depender de cada paciente. Cabe destacar que aún no existe evidencia suficiente de que sus resultados a largo plazo sean comparables a la LDR.

1.7.4 Braquiterapia de baja tasa (LDR)

En la braquiterapia de baja tasa o LDR se emplean semillas radioactivas con tasa ≤ 2 Gy/h. en la próstata de forma permanente. Esta modalidad permite realizar el procedimiento en una única intervención en la que se realiza el implante también guiado mediante ecografía transrectal, para posteriormente administrar la dosis prescrita mediante la desintegración radiactiva de los radioisótopos correspondientes. Las fuentes más empleadas son el Yodo¹²⁵ y el Paladio¹⁰³.

Esta técnica es empleada comúnmente en forma de monoterapia para aquellos pacientes de bajo riesgo, aunque, para aquellos con un riesgo intermedio o mayor, existen diversos estudios que avalan el beneficio que aporta al combinarla con EBRT, o braquiterapia “de sobreimpresión”. La fuente puede ser administrada en forma de semillas individuales o en cadenas, aunque se ha demostrado que la forma individual consigue mayor cobertura de dosis inicial y a largo plazo. [\(18\)](#)

1.7.5 Seguridad y tolerabilidad

A pesar de que todos los tratamientos suponen un riesgo de generar efectos secundarios, la braquiterapia presenta mayor tolerancia y menor riesgo de alteraciones urinarias, digestivas y de la función sexual con respecto a otros tratamientos.

1.7.6 Indicaciones y contraindicaciones

La braquiterapia está indicada en:

- Tratamiento exclusivo del cáncer de próstata de riesgo bajo e intermedio favorable.
- Tratamiento de sobreimpresión asociada a radioterapia externa con bloqueo hormonal en cáncer de próstata de alto riesgo.

Las contraindicaciones absolutas son:

- Corta expectativa de vida.
- Ausencia de recto.
- Situaciones que contraindiquen la radioterapia por radiosensibilidad aumentada, como, por ejemplo, el síndrome de ataxia telangiectasia.

Estas indicaciones están basadas en diversas guías de la Sociedad Americana de Braquiterapia, cuyo objetivo persigue determinar el riesgo de enfermedad extraprostática ⁽¹⁹⁾. Por ello, a día de hoy, se dispone de una serie de herramientas matemáticas con las que poder realizar una estimación de este riesgo. Entre ellas podemos destacar la Fórmula de Roach ⁽²⁰⁾, que estima el % riesgo de enfermedad ganglionar tomando los datos del PSA y la puntuación de Gleason del paciente, previos al tratamiento. De este modo la fórmula es:

$$N+ = (2/3*PSA) + (GS - 6) X 10$$

1.7.7 Resultados a nivel global

La comparación de los resultados obtenidos con la braquiterapia y los de otros tratamientos como cirugía o radioterapia de haz externo demuestran un éxito análogo. A los 10 años del tratamiento, la supervivencia general, las metástasis a distancia y la mortalidad causa específica presentan, respectivamente, unos índices mayores del 85%, menor del 10% y menor del 5%.

Además, la LDR, en contraposición con el resto de opciones terapéuticas, se ha observado que aporta una calidad de vida sustancialmente mayor, en concreto, la toxicidad de grado 3 o 4 secundaria a la braquiterapia es inusitada, pues ocurre en < 4% de los pacientes ⁽²¹⁾.

1.8 Evolución y seguimiento

1.8.1 Métodos de seguimiento

Entre los diversos métodos para seguir la evolución del paciente el más utilizado es el control del PSA. Como se menciona anteriormente, esta proteína tiene importante valor

pronóstico y predictivo de la respuesta al tratamiento. De este modo, los estudios más recientes señalan que los pacientes cuyo valor de PSA sérico es $< 0,2$ ng/ml obtienen mayores ratios de supervivencia en relación con los que presentan valores superiores.

Además, son múltiples las guías que recomiendan llevar a cabo un control del PSA de manera continuada en pacientes asintomáticos, pues una elevación de la concentración sérica puede suponer el heraldo del comienzo de síntomas clínicos en los meses posteriores. Por este motivo, la vigilancia periódica de la proteína posibilita la temprana detección del escape bioquímico. Junto con la determinación analítica sería recomendable realizar tacto rectal en el seguimiento posterior a la LDR.

No obstante, se han descrito varios casos de recurrencia de la enfermedad con aparición de síntomas con cifras normales de PSA. Por este motivo, ante una elevación del PSA o aparición de nuevos síntomas, se realizarán pruebas de imagen.

1.8.2 Definición de recidiva bioquímica

Se define recidiva bioquímica un valor del PSA $> 0,2$ ng/ml tras la prostatectomía en dos determinaciones consecutivas y un valor del PSA de 2 ng/ml por encima del nadir según los criterios Phoenix ⁽²²⁾.

El nadir es valor más bajo obtenido tras el tratamiento, considerándose un buen indicio de su eficacia.

1.8.3 Tratamiento de las recidivas del PSA tras la radioterapia

En aquellos pacientes que no han recibido tratamiento de rescate, el tiempo que transcurre desde la progresión bioquímica hasta la aparición de los primeros síntomas clínicos es de unos 3 años. En estos casos, las posibilidades terapéuticas a las que puede ser sometido el paciente son: terapia de deprivación androgénica, crioterapia, radioterapia de tipo intersticial o prostatectomía retropúbica radical (PRR). Sin embargo, la PRR no presenta una gran acogida debido a los efectos secundarios que puede presentar, entre los que destacan: incontinencia o recidivas locales; por lo que debe aplicarse en un grupo de pacientes selectos.

En una revisión que empleó los datos del estudio CaPSURE (Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor) se observó que hasta un 92% de los pacientes cuyo tratamiento inicial fue la radioterapia, tras la recidiva bioquímica, se utilizó la terapia de deprivación androgénica como tratamiento de rescate ⁽²³⁾.

La razón de nuestro estudio es verificar la efectividad de la braquiterapia de baja tasa para el tratamiento del cáncer de próstata, por su buen control bioquímico y oncológico.

2. Objetivos

2.1 Objetivo primario

Describir la evolución bioquímica y oncológica de los pacientes sometidos a braquiterapia de baja tasa por cáncer de próstata en el servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario de Canarias.

2.2 Objetivo secundario

- Describir la población de nuestro estudio en base a las variables oncológicas, terapéuticas y demográficas.
- Describir las complicaciones derivadas del tratamiento con braquiterapia de baja tasa.
- Identificar los factores oncológicos que influyen en el control bioquímico, local, a distancia y en la supervivencia.

3. Material y métodos

3.1 Estudio

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional y unicéntrico, con el análisis del PSA en pacientes con cáncer de próstata tratados con braquiterapia de baja dosis como variable principal. Las variables secundarias obtenidas son: edad, Gleason, volumen, número de semillas, bloqueo hormonal previo, estadio TN, segundo y tercer tratamiento, y tratamiento oncológico previo. El listado de pacientes y las variables extraídas se obtienen de una base de datos, así como del SAP pertenecientes al servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario de Canarias. Este estudio ha sido supervisado y aprobado por el Comité Ético del Hospital. La hoja con los datos de este estudio está custodiada y es solo accesible mediante una clave de seguridad que solo poseen los investigadores.

3.2 Pacientes y seguimiento

Los criterios de inclusión de este estudio son: paciente varón afecto de cáncer de próstata (localizado), tratado con braquiterapia de baja dosis como tratamiento primario con/sin terapia de deprivación androgénica previa.

Los criterios de exclusión son los siguientes: tratamiento con braquiterapia de baja dosis como sobreimpresión tras radioterapia externa, ausencia de registro en el SAP, interrupción temprana sin posibilidad de seguimiento del paciente (fallecimiento, control en otra provincia). A lo largo de este proyecto se analizaron un total de 930 pacientes incluidos en la base de datos, de los que han cumplido los criterios de inclusión 752 y 178 han sido excluidos. La media de seguimiento fue de 97,36 (12-180) meses y una mediana de 96,55 meses.

3.3 Tratamiento

Fueron implantadas entre 22 y 92 semillas de I¹²⁵ en función del volumen. (Figura 2). El implante se realizó mediante vía transperineal guiado por ecografía transrectal en directo. El procedimiento se llevó a cabo mediante régimen de hospitalización ambulatoria (CMA) con dos noches de ingreso como máximo.

Tras el tratamiento, todos los pacientes recibieron seguimiento del valor del PSA cada 3 meses hasta cumplir 1 año, posteriormente cada 6 meses hasta los 4 años y, a continuación, anualmente. Se empleó la definición de Phoenix para diagnosticar una posible recidiva bioquímica (Nadir PSA + 2ng/dl).

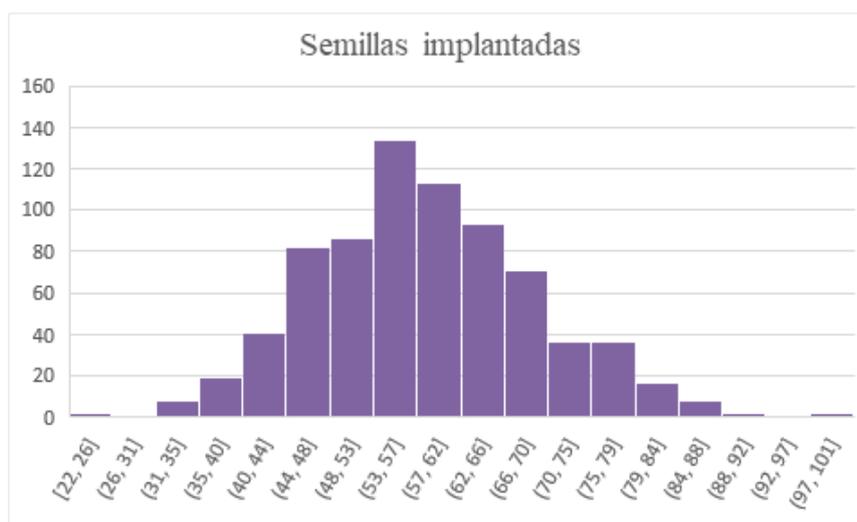


Figura 2. Distribución del número de semillas implantadas.

3.4 Análisis Estadístico

El análisis de la supervivencia libre de recidiva bioquímica, local o a distancia, y la supervivencia global y libre de complicaciones se realizó mediante curvas de Kaplan Meier.

Por otro lado, las posibles relaciones entre el PSA inicial, Gleason, número de semillas implantadas y volumen prostático previo al tratamiento, con respecto a la aparición de recidiva bioquímica, local o a distancia se llevaron a cabo empleando la prueba T de Student.

La relación entre la estadificación T y el empleo de bloqueo hormonal previo y la aparición de recidiva bioquímica, local o a distancia se llevó a cabo mediante la prueba Chi-cuadrado de Pearson.

Se consideraron relaciones significativas aquellas que presentaron una $p < 0,05$.

4. Resultados

4.1 Distribución por edad, Gleason, PSA inicial, TNM, volumen, bloqueo hormonal previo, complicaciones y segundos tratamientos.

En este estudio se incluyen un total de 752 pacientes varones tratados desde el 26/10/2005 hasta el 19/12/2019 (*Figura 3*). El promedio de edad es de $68 \pm 7,8$ (38-85), con una mediana de 69 años (*Figura 4*).

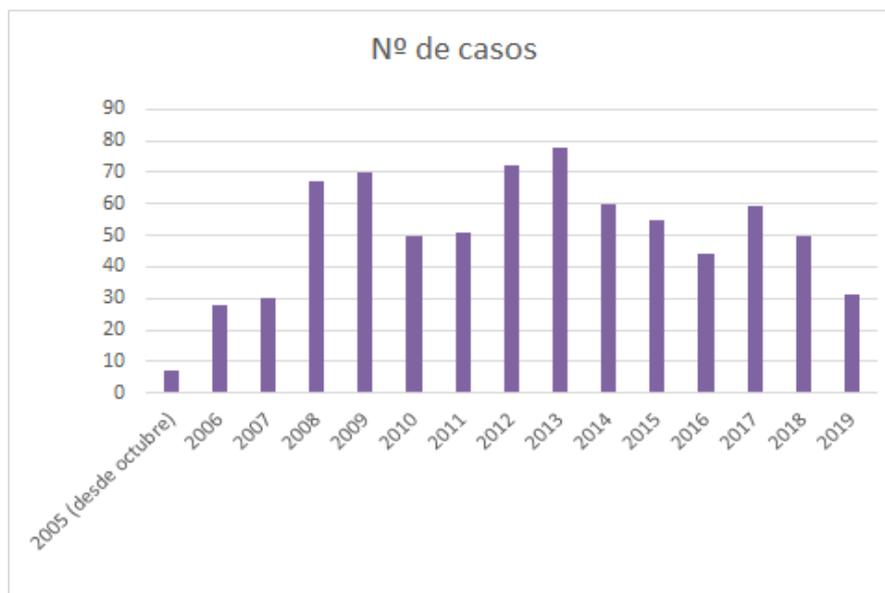


Figura 3. Distribución de los pacientes por año de tratamiento.

El Gleason presenta una media de $6,03 \pm 0,58$. Su distribución es: 652 menor o igual a 6 (86,71%), 98 con un valor de 7, bien sea 3+4 o 4+3 (13,03%), 1 con valor de 8 (0,13%) y otro de 10 (0,13%).

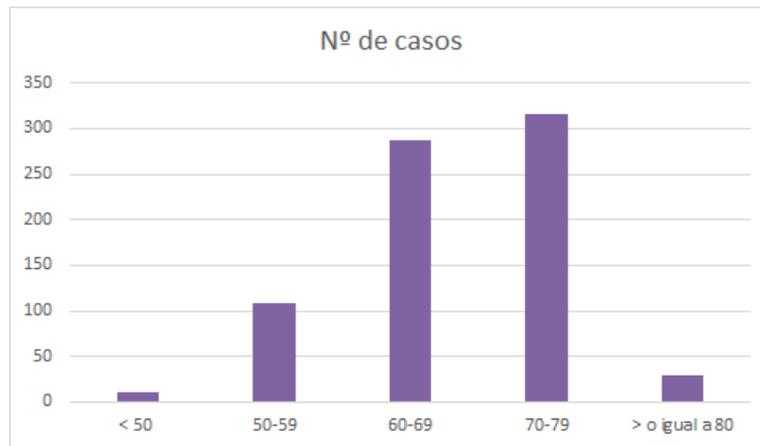


Figura 4. Distribución de los pacientes por edad.

Los pacientes presentaron un estadiaje inicial T1c-T3a, sin metástasis en los ganglios linfáticos verificadas (N0 y Nx) y sin metástasis óseas verificadas (M0 y Mx). El promedio de PSA inicial es de 6,97 +/- 2,93 (1,23-36), con una mediana de 6,29. (Tabla 3)

PSA \ TNM	< 4	4-8	8-10	>10	TOTAL
T1c	34	387	92	70	583
T2a	16	81	23	23	143
T2b	3	15	4	4	26
TOTAL	53	483	119	97	752

Tabla 3. Distribución de pacientes según PSA inicial y TNM.

Siguiendo los criterios de NCCN 2019, un 13,7% son de riesgo intermedio, 86,17% se corresponden con riesgo bajo y 0,13% con riesgo alto. (Anexo I)

El volumen prostático promedio es de 36 +/- 1 (10-89) cc. (Figura 5)

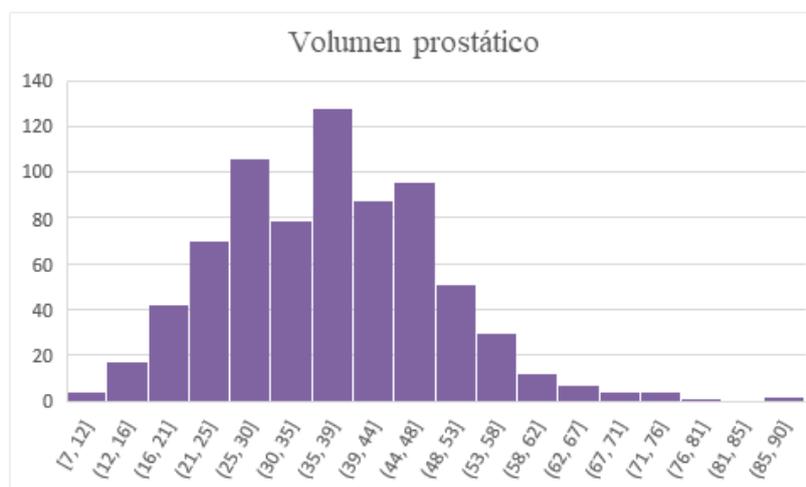


Figura 5. Número de casos según volumen prostático previo al tratamiento.

En cuanto al uso de terapia de deprivación androgénica previa, 99 pacientes la recibieron (13,17%) y 654 no (86,83%).

Para los pacientes que sufrieron una recidiva bioquímica y/o tumoral, se emplearon diferentes tipos de segundos tratamientos, siendo el más común la terapia de deprivación androgénica con o sin radioterapia externa (SBRT). Además, debido a la progresión continua de la enfermedad, 20 pacientes fueron tratados con una tercera línea terapéutica, siendo también la más destacada la hormonoterapia. (*Anexo 2*)

4.2 Evolución

4.2.1 Supervivencia global y causa específica

Dentro de nuestra muestra de 752 pacientes, se han producido 169 fallecimientos, que se traduce en el 22,47% del total de casos estudiados. Del mismo modo, del total de fallecimientos acontecidos, 11 son atribuibles al cáncer de próstata, lo que corresponde con el 1,46% del total de pacientes incluidos en el estudio y 6,51% con respecto al total de fallecidos.

El promedio de tiempo transcurrido entre la intervención curativa y el fallecimiento es muy variable entre los casos, observándose una media de 66 meses, lo que corresponde con 5 años y medio.

La supervivencia global a los 5 años es de 89,1%, a los 10 años 81,12% y a los 15 años del 77,53%; si consideramos solo los que tenían Gleason ≤ 6 el resultado es 89,42%, 81,44% y 77,91%.

Sin embargo, la supervivencia causa específica a los 5 años es de 99,47%, a los 10 años del 98,8% y a los 15 del 98,54% y, para el grupo de Gleason ≤ 6 es 99,54%, 99,08% y 98,77% respectivamente.

4.2.2 Curva de supervivencia libre de recidiva bioquímica

141 pacientes sobre los 752 analizados presentaron este evento, lo que supone el 18,75%, con un promedio de $4 \pm 2,58$ años desde el tratamiento hasta la aparición de la misma. (*Figura 6A*).

Si agrupamos el número de casos con respecto a los años transcurridos hasta la aparición de la recaída, podemos observar que 99 pacientes desarrollaron recidiva bioquímica

dentro de los primeros 5 años, 38 a los 10 años y 4 a los 15 años, es decir, la supervivencia libre de recidiva bioquímica es del 86,84%, 81,78% y 81,25% respectivamente (*Anexo 3*).

Para el grupo con Gleason ≤ 6 los resultados fueron 89,57% a los 5 años, 84,36% a los 10 años y 84% a los 15 años.

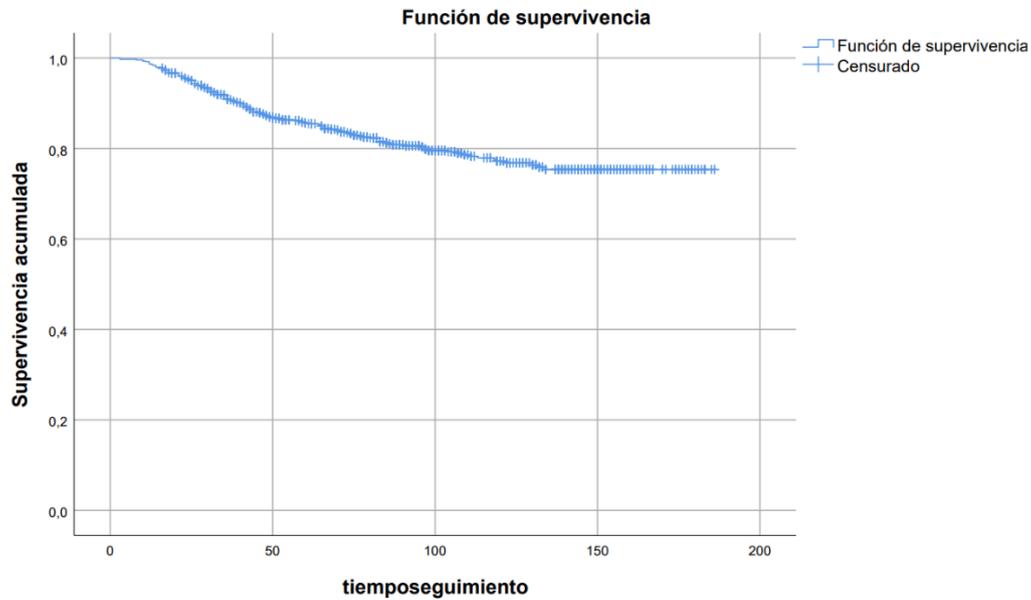


Figura 6A. Curva actuarial de supervivencia libre de recidiva

4.2.3 Curva de supervivencia libre de recidiva local

De los 752 pacientes de la muestra, 67 casos presentaron recidiva local, que se corresponde con el 8,91%, con un promedio de $5,05 \pm 2,78$ años desde el tratamiento hasta la recidiva. (*Figura 6B*)

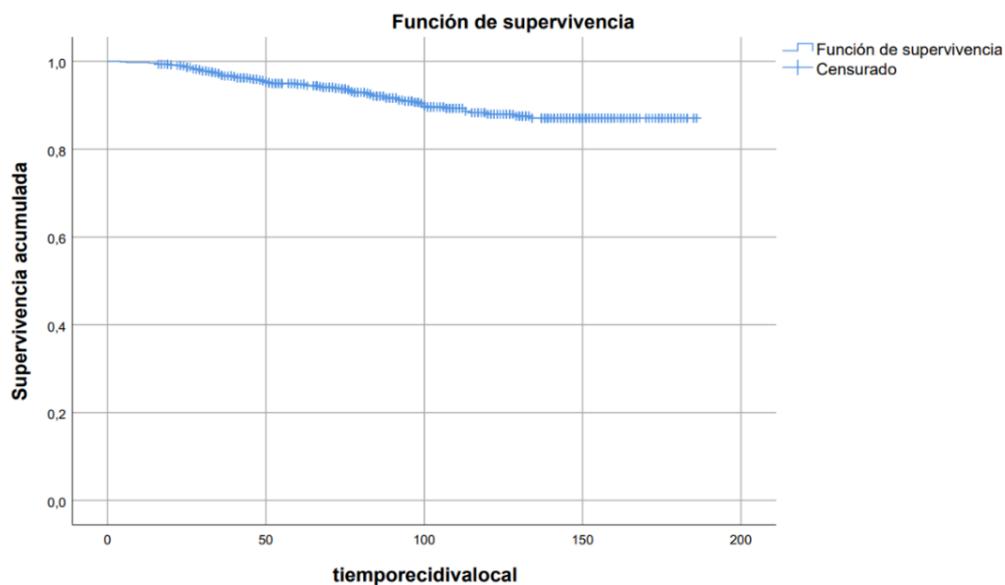


Figura 6B. Curva actuarial de supervivencia libre de recidiva local.

Siguiendo la metodología empleada en el apartado anterior, al clasificar estas recidivas encontradas en función del tiempo acontecido se aprecia lo siguiente: la supervivencia libre de recidiva local a los 5 años es del 95,35%, a los 10 años del 91,49%, y a los 15 años del 91,09%. El número de recidivas en cada intervalo fue de 35, 64 y 67 respectivamente (*Anexo 3*). Si consideramos solo los que tenía Gleason ≤ 6 el resultado es 96,32%, 92,95% y 92,64%.

4.2.4 Curva de supervivencia libre de recidiva a distancia

Se observó un total de 31 pacientes que desarrollaron este evento, lo que supone un 4,12% de la muestra. El promedio de recidiva fue de $5,01 \pm 3,23$ años (*Figura 6C*).

20 pacientes desarrollaron recidiva a distancia dentro de los primeros 5 años, 29 a los 10 años y 31 a los 15 años, es decir, la supervivencia libre de recidiva a distancia es del 97,34%, 96,14% y 95,88% respectivamente (*Anexo 3*). Si consideramos solo los que tenía Gleason ≤ 6 el resultado es 98,31%, 97,55% y 97,24%.

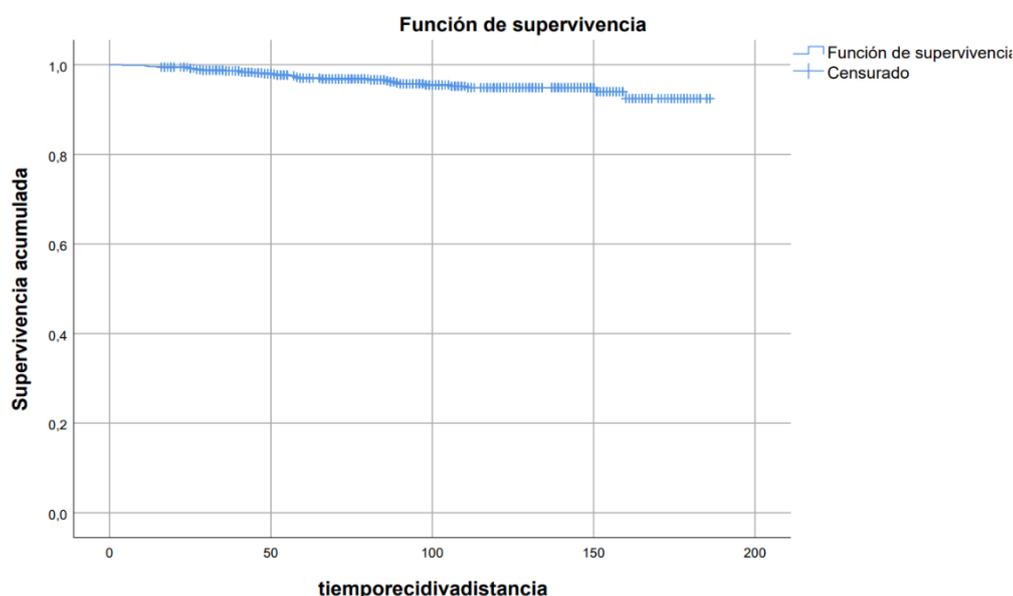


Figura 6C. Curva actuarial de supervivencia libre de recidiva a distancia.

4.2.5 Complicaciones

Como se menciona en la introducción, la braquiterapia es una herramienta terapéutica bastante segura, pero, aun así, no está exenta de efectos adversos. 150 pacientes presentaron complicaciones tras el tratamiento, el 19,95% sobre el total.

La complicación más observada fue la disfunción eréctil, con 93 casos constatados. Los efectos hallados a continuación fueron la proctitis actínica con 30 eventualidades y la retención aguda de orina con 26. Únicamente se registró 1 caso de cistitis actínica. El promedio de tiempo

transcurrido desde el tratamiento hasta la aparición de complicaciones es de $2,01 \pm 2,09$ años (Tabla 4).

La supervivencia libre de complicaciones a los 5 años es del 82,58%, a los 10 años es del 80,45%, y del 80,05% a los 15 años.

Tipo de complicación	Porcentaje de casos
Disfunción eréctil	12,37%
Proctitis actínica	3,99%
Retención aguda de orina	3,46%
Cistitis actínica	0,13%

Tabla 4. Distribución por tipo de complicación

4.3 Evolución del PSA tras el tratamiento con Braquiterapia LDR

Se ha podido observar una serie de acontecimientos reseñables. En primer lugar, cabe destacar un ligero aumento de esta variable al mes del tratamiento, posiblemente en relación con el procedimiento radioterápico y la manipulación de la próstata. En segundo lugar, se puede apreciar una reducción del 66,67% con respecto a la media inicial (de 6 ng/mL a 2 ng/mL) a los 3 meses del régimen terapéutico. A continuación, se deduce una cierta “estabilización” del PSA desde los 3 meses hasta los 2 años.

No obstante, esta meseta precede una elevación progresiva de la variable, siendo más notoria a partir de los 3 años y alcanzando valores máximos en torno a los 6 años (4,6 ng/mL

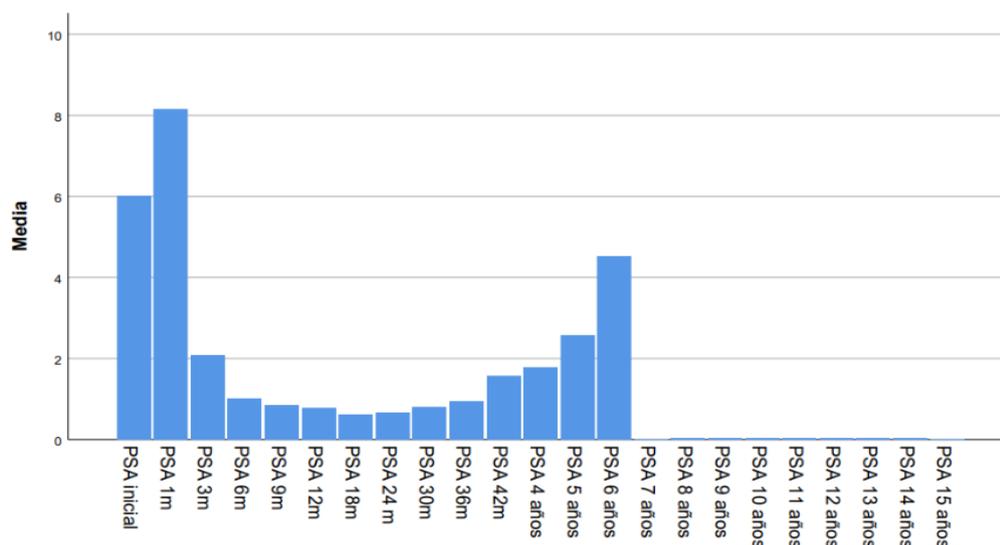


Figura 7. Gráfico evolución PSA post-braquiterapia LDR.

de media); probablemente en relación con los casos de recidiva anteriormente descritos. Asimismo, se observa una acusada caída en los valores del PSA del séptimo año en adelante, con valores inferiores a 1 ng/mL, a raíz de la respuesta a segundos tratamientos instaurados. (Figura 7)

4.4 Relación entre el PSA inicial y recidivas bioquímica, local y a distancia.

El grupo de pacientes con recidiva bioquímica (n=141) presentó un promedio de PSA inicial de 7,66 ng/mL; en contrapartida con el grupo libre de recidiva bioquímica (n=611), cuyo PSA inicial medio fue de 6,81 ng/mL. De este modo, se registró una relación estadísticamente significativa entre el PSA inicial y el riesgo de recidiva bioquímica ($p=0,002$ con Prueba T para igualdad de medias).

Por otro lado, se observó que no existe relación estadísticamente significativa entre el PSA inicial y el riesgo de recidiva local ($p=0,076$) y a distancia ($p= 0,544$).

4.5 Relación entre Gleason y recidivas bioquímica, local y a distancia.

Se observa que existe una relación estadísticamente significativa entre aquellos pacientes con Gleason mayor de 6 y la aparición de recidivas bioquímica, local y a distancia ($p=0,001$), presentando, por lo tanto, mayor riesgo de recidivas que los pacientes con Gleason menor o igual a 6. (Tabla 5).

Si se tiene en cuenta la recidiva con el número total de pacientes pertenecientes a cada grupo, se observa que el 26,84% del grupo menor o igual a 6 experimentó algún tipo de recidiva, mientras que para el grupo con Gleason mayor de 6 es del 64%.

Gleason	Recidiva bioquímica (p valor = 0,001)	Recidiva local (p valor = 0,01)	Recidiva a distancia (p valor = 0,001)	Total
≤ 6	107 (16,41%)	49 (7,52%)	19 (2,91%)	175 (26,84%)
> 6	34 (34%)	18 (18%)	12 (12%)	64 (64%)
Total	141	67	31	239

Tabla 5. Relación entre Gleason y recidiva. Entre paréntesis, el % de eventos respecto al n° total de pacientes del grupo.

4.6 Relación entre estadificación T y recidivas bioquímica, local y a distancia.

Se encontró que no existe significación estadística entre el estadio T y la recidiva bioquímica ($p=0,473$), al igual que tampoco existe relación con la recidiva local ($p=0,505$).

No obstante, sí se observa una relación estadísticamente significativa entre la recidiva a distancia y el estadio T previo al tratamiento ($p=0,023$).

4.7 Otras correlaciones

4.7.1 Relación entre volumen prostático previo al tratamiento y recidivas bioquímica, local y a distancia.

Del conjunto de recidivas bioquímicas ($n=141$), locales ($n=67$) y a distancia ($n=31$), se observó que la media de volumen para cada grupo de pacientes fue de 37,31cc, 36,74cc y 34,48cc respectivamente.

Tras el estudio de los datos, se advirtió que no existe relación estadísticamente significativa entre el volumen de la próstata y la manifestación de recidivas bioquímica ($p=0,381$), local ($p=0,188$) y a distancia ($p=0,802$).

4.7.2 Relación entre n° de semillas implantadas y recidivas bioquímica, local y a distancia.

Del total de recidivas bioquímicas, locales y a distancia, la media de semillas implantadas en cada grupo de pacientes es de 58, 59 y 56 respectivamente. Por ello, tras el análisis estadístico se evidencia que no existe relación estadísticamente significativa entre el número de semillas implantadas y el riesgo de recidiva bioquímica ($p=0,899$), local ($p=0,733$) o a distancia ($p=0,392$).

4.7.3 Relación entre bloqueo hormonal previo y recidivas bioquímica, local y a distancia.

Un 13,2% ($n=99$) de los pacientes recibieron bloqueo hormonal previo de los cuales el 20,2% ($n=20$) desarrollaron recidiva bioquímica, 10,1% ($n=10$) recidiva local y 5,1% ($n=5$) recidiva a distancia (*Anexo 4*).

Sin embargo, no se observó relación estadísticamente significativa entre el bloqueo hormonal previo y la aparición de recidiva bioquímica ($p=0,691$), local ($p=0,655$) o a distancia ($p=0,618$).

5. Discusión

Incluyendo los 752 pacientes evaluados, este estudio retrospectivo unicéntrico constituye una de las series más grandes en España en el seguimiento a largo plazo de pacientes tratados con braquiterapia de baja tasa para cáncer de próstata.

5.1 Evolución del PSA

Uno de los objetivos de este estudio se basa en describir la evolución del PSA en los 752 pacientes. Tras el análisis e interpretación de los datos se observa una tendencia clara en la distribución del PSA de estos pacientes a lo largo de su seguimiento.

Partiendo del PSA inicial, se observa un evento sumamente llamativo y que se manifiesta de manera casi constante en nuestra muestra: hay un ascenso de más de 2 ng/mL de las cifras de la proteína al mes de la braquiterapia. A pesar de todo, esta elevación tan notoria parece ser secundaria a la intervención, a causa del traumatismo sobre la glándula al insertar las semillas o por la propia manipulación durante las técnicas de imagen. Es por ello que es conveniente plantear si la medición del PSA en el mes posterior a la braquiterapia proporciona utilidad para el control post tratamiento de este tipo de pacientes. Tal es así, que en la determinación analítica 2 meses posteriores a la elevación, las cifras de PSA se reducen un 75%. Por este motivo, parece razonable realizar el primer control post tratamiento a los 3 meses, de tal forma que se evita programar una prueba que carece de valor clínico y cuya fiabilidad es mínima.

Tras cualquier tipo de régimen terapéutico, los pacientes con cáncer de próstata suelen alcanzar el nadir. En este trabajo, el promedio de nadir se alcanzó a los 16 meses. Este dato se sustenta en otros resultados obtenidos de series semejantes. Por ejemplo, Freiburger et al. [\(24\)](#), analizó una cohorte de 295 pacientes, cuyo nadir se alcanzó dentro de los tres años posteriores a la radioterapia, concretamente después de los 32 meses con LDR-BT y 19 meses con EBRT. A pesar de esta diferenciación en el tiempo con respecto a ambas modalidades terapéuticas, la braquiterapia logra niveles más bajos de nadir con respecto a la radioterapia externa. Esto se explica por dos motivos: en primer lugar, la inserción de la fuente radioactiva en el lecho tumoral permite alcanzar dosis biológicamente efectivas más altas y, en segundo lugar, a causa de esto último, se eliminan tanto células malignas como benignas (en estas últimas la muerte celular lleva más tiempo a condición de su ciclo celular más duradero).

Por otro lado, a lo largo del seguimiento bioquímico de los pacientes se advirtió un fenómeno igualmente llamativo: algunos casos mostraron elevaciones aisladas del PSA que no cumplían los criterios Phoenix, y que posteriormente descendían de forma espontánea. Este dato puede parecer alarmante y sugestivo de recidiva bioquímica, sin embargo, se trata de un fenómeno denominado “spikes”, que acontece en torno a los 2 años del tratamiento. Debe tenerse en cuenta ya que, por lo general, no es necesario iniciar intervención de rescate inmediata, sino vigilancia.

5.2 Resultados en supervivencia

En comparación con los datos disponibles sobre tasas de supervivencia a largo plazo del cáncer de próstata, la braquiterapia-LDR se postula como una alternativa eficaz en el control de las variables oncológicas con una supervivencia libre de recidiva bioquímica a los 15 años del 81,25%, y supervivencia libre de enfermedad local y a distancia del 91,09% y 95,88% respectivamente. No obstante, al analizar los resultados del grupo con indicación protocolizada (Gleason ≤ 6), se observa que las tasas de supervivencia son aún mayores (84%, 92,64% y 97,24%). Por ello, se deduce que el grupo con indicación forzada (Gleason > 6) muestra tasas de supervivencia inferiores que afectan al total de la muestra.

Al contrastar estos datos con la literatura disponible sobre seguimiento a largo plazo de pacientes tratados con BT-LDR, por ejemplo, Lazarev et al. ⁽²⁵⁾, se objetivan resultados similares. En su trabajo, siguió a los pacientes tratados con LDR a lo largo de 17 años, obteniendo los siguientes datos: supervivencia libre de recidiva bioquímica 79%, libre de enfermedad a distancia 97%, supervivencia específica del cáncer de próstata 97% y supervivencia global del 72%.

De nuestra cohorte de 752 pacientes, la mortalidad a los 5 y 10 años ha sido extremadamente baja (1,46%). Estos resultados son comparables a otras series publicadas, por ejemplo E. M. Langley et al. ⁽²⁶⁾, donde describen una mortalidad asociada al cáncer de próstata del 2,17%.; o Lazarev et al. ⁽²⁵⁾, cuyo estudio relata 1,5%.

5.3 Complicaciones

En nuestro proyecto observamos que, de los 752 pacientes estudiados, un total de 150 presentaron una o más complicaciones, siendo la más frecuente la disfunción eréctil, seguida de proctitis actínica y síntomas urinarios, destacando la retención aguda de orina.

Sin embargo, esta correlación no es la más común entre la literatura actual, tal y como se puede observar en series como la de Salvador Arlaráais et al. ⁽²⁷⁾, donde afirma que la complicación más observada tras el tratamiento con braquiterapia son las alteraciones urinarias, principalmente durante el primer año post-tratamiento. Además, refiere una incidencia de complicaciones digestivas baja (2%), mientras que en nuestro estudio la incidencia observada es del 3,99% del total de pacientes.

5.4 Factores pronósticos

Uno de los objetivos de nuestro estudio se basa en estudiar y describir la evolución oncológica de nuestros pacientes. Podemos observar que el periodo libre de enfermedad oncológica tras el tratamiento con braquiterapia de baja tasa presenta altos porcentajes, confirmando así la efectividad del procedimiento en relación con otros tratamientos.

En cuanto a los factores oncológicos que influyen en la aparición de recidivas bioquímica, local y a distancia, en este estudio se evidencia que el PSA inicial, el Gleason y la estadificación T presentan una relación estadísticamente significativa con respecto a la aparición de recidivas. Viktorin-Baier et al. ⁽²⁸⁾ relata ciertas similitudes en su análisis de 1291 pacientes, coincidiendo en que el PSA inicial actúa como factor influyente en el riesgo de recidiva ($p=0,01$). Sin embargo, en su trabajo objetiva que, a pesar de que los pacientes con Gleason > 6 presentan una mayor tendencia a la recidiva, no se observa relación estadísticamente significativa con el Gleason score ($p=0,21$) y el estadio T ($p=0,31$).

Nuestro resultado sobre la relación entre el volumen prostático y las recidivas es contradictorio con respecto a otras series. Richard G. Mount et al. ⁽²⁹⁾ en su estudio comenta que el volumen de la próstata presenta una relación estadísticamente significativa con la incidencia de recidiva bioquímica ($p=0,01$), en contrapartida con los resultados extraídos en este trabajo ($p=0,381$).

5.5 Limitaciones

Se trata de un estudio retrospectivo, con las limitaciones inherentes a ello. Especialmente cuando se quieren comparar resultados con otras modalidades terapéuticas. En esta comparación, también debe considerarse un doble sesgo. Por una parte, es de suponer que el urólogo que remite al paciente para tratamiento con radioterapia, tiende a desestimar los peores candidatos quirúrgicos. Por otra, la braquiterapia, a diferencia de la cirugía, no ofrece un resultado anatomopatológico definitivo. Está bien documentado que hasta un 26 % de los

pacientes aumentan de estadio en la AP definitiva respecto al estudio preoperatorio. Por tanto, es muy probable que nuestro porcentaje de riesgos intermedios sea mucho mayor que lo recogido ⁽³⁰⁾.

Es necesario también señalar nuestras fortalezas, como son una serie con un elevado número de pacientes, lo que proporciona subgrupos significativos y un seguimiento largo y bastante exhaustivo.

6. Conclusión

- La braquiterapia de baja tasa logra un control bioquímico, local y a distancia en un número muy elevado de pacientes (superior al 80% a largo plazo). Si bien el número de recidivas es a tener en cuenta, la instauración de segundos tratamientos consigue un control muy eficaz del número de casos recidivados. Por otra parte, se confirma el intervalo predominante en el que se desarrolla la recidiva bioquímica, entre los 4 y 6 años.
- Los resultados de la braquiterapia obtenidos son comparables en efectividad y complicaciones a otras series similares.
- La edad media se corresponde con el pico de diagnósticos de cáncer de próstata en estos estadios. Se observa un predominio de los pacientes con indicación de referencia (bajo riesgo), si bien es significativo el porcentaje de riesgo intermedio (13,7%) principalmente por Gleason >6.
- El número de efectos adversos es menor del esperado, así como el tipo de complicación, siendo estas de poca entidad. Además, no se ha registrado mortalidad asociada al tratamiento.
- El PSA inicial parece influir en la aparición de recidiva bioquímica, así como el Gleason en relación con el riesgo de recaída bioquímica, local y a distancia. El estadio T sugiere tener relación con la recurrencia extraprostática, pero no con el control bioquímico o local. Por otro lado, parece que tanto el volumen como el uso de bloqueo hormonal previo no se relaciona con el desarrollo de este tipo de eventos.

7. ¿Qué hemos aprendido de este trabajo?

- Recogida y manejo de los datos: analizamos un total de 930 historias clínicas. Formalizar el uso de Excel y creación de una tabla en la que, de manera metódica, añadir los datos. Tras recoger los datos, comenzamos a realizar la estadística descriptiva.
- Manejo y estudio analítico de los datos mediante el SPSS. Elaboración de curvas de supervivencia y aplicación de pruebas estadísticas para establecer relaciones significativas.
- Hemos aprendido la relevancia de la braquiterapia dentro del tratamiento del cáncer de próstata, considerándose una alternativa terapéutica muy efectiva y segura en comparación con otras opciones.
- La importancia de la investigación y los estudios retrospectivos y su utilidad para verificar la posible relación entre diferentes factores y el desarrollo de un determinado evento, en nuestro caso, la posible relación entre las variables del paciente y el desarrollo de recidivas.
- Adquisición de mayor conocimiento científico en cuanto a la investigación, estadística y medicina, aumentando la capacidad de razonamiento, lógica y habilidad. La aplicación, de manera práctica, del método científico a un estudio. Familiarización con bases de datos y revistas científicas, tanto en la búsqueda como en la comparación de resultados.

8. Bibliografía

1. Olmedo R, Lozano M, Salcedo I, Jiménez A, Vázquez F, García M, Sánchez M, Jiménez J. Compliance with the 2018 World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Cancer Prevention Recommendations and Prostate Cancer. *Nutrients*. 2020 Mar; 12(3): 768 (4).
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424.
3. Carballo Quintá, M. Concepto de HBP. Anatomía y fisiología de la próstata. *Gallegadeurologia.es*. [Internet] 2012. [citado el 13 abril 2020]. Disponible en: http://www.gallegadeurologia.es/descargas/XII_Sesion_URO-MIR_2012/Dr%20Manuel%20Carballo.pdf
4. El cáncer en España, datos y estadísticas. *Epdata.es*. [Internet]. 2020. [citado el 13 abril 2020]. Disponible en: <https://www.epdata.es/datos/cancer-espana-datos-estadisticas/289>
5. Perdana NR, Mochtar CA, Umbas R, Hamid ARA. The risk factors of prostate cancer and its prevention: A literature review. *Acta Med Indones*. 2016;48(3):228–38.
6. PDQ Cancer Genetics Editorial Board. Genetics of prostate cancer (PDQ®): Health professional version. PDQ Cancer Information Summaries. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2021.
7. ¿Qué es el cáncer de próstata? American Cancer Society. *Cancer.org*. [Internet]. [citado el 13 abril 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-prostata/acerca/que-es-cancer-de-prostata.html>
8. Tratamiento del cáncer de próstata. NIH. Instituto Nacional del Cáncer. *Cancer.gov*. [Internet]. [citado el 20 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/prostata/paciente/tratamiento-prostata-pdq>
9. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(1):CD004720.
10. What Is Prostate Cancer? CDCBreastCancer. *Cdc.gov*. [Internet]. 2020. [citado el 20 de abril de 2020]. Disponible en: https://www.cdc.gov/spanish/cancer/prostate/basic_info/what-is-prostate-cancer.htm
11. Vilanova JC, Comet J, Garcia-Figueiras R, Barceló J, Boada M. Utilidad de la resonancia magnética en el cáncer de próstata. *Radiología*. 2010;52(6):513–24.

12. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*. March 26, 2009;360(13):1320–8.
13. Pepe, Pietro et al. Transperineal Versus Transrectal MRI/TRUS Fusion Targeted Biopsy: Detection Rate of Clinically Significant Prostate Cancer. *Clinical Genitourinary Cancer*, Volume 15, Issue 1, e33 - e36.
14. Leslie SW, Soon-Sutton TL, Sajjad H, et al. Prostate Cancer. [Actualizado 2021 May 4]. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publicado; 2021 Jan-. [citado el 20 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470550/>
15. Xu H, Zhu Y, Dai B, & Ye DW. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) risk classification in predicting biochemical recurrence after radical prostatectomy: a retrospective cohort study in Chinese prostate cancer patients. *Asian journal of andrology*, (2018) 20(6), 551–554.
16. Abascal Junquera JM, Hevia Suárez M, Abascal García JM, Abascal García R, González Suárez H, Alonso A, et al. Braquiterapia en el cáncer de próstata localizado. *Actas Urol Esp*. 2007;31(6):617–26.
17. Pérez Casas AM, García-Aranda Pez MO. Braquiterapia de alta tasa de dosis. Aula de apoyo a la gestión. Septiembre 2001/ Vol. 2 / Núm. 2.
18. Braquiterapia: El mejor modo de tratar el cáncer de próstata. 1th. Brachyacademy.com; [Internet] 2014. [citado el 23 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.brachyacademy.com/wp-content/uploads/2014/05/888.00173ES-MKT01-White-Paper-Prostate.pdf>
19. Aguiló Lucia F, Suárez Novo JF, Guedea F, Pera J, Cinos C, Oliva G, & Serrallach Milá N. Indicaciones y técnica de la braquiterapia prostática. *Actas Urológicas Españolas*, (2002) 26(1), 24–28.
20. Rahman S, Cosmatos H, Dave G, Williams S, Tome M. Predicting pelvic lymph node involvement in current-era prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(2):906-910.
21. Zaorsky NG, Davis BJ, Nguyen PL, et al. The evolution of brachytherapy for prostate cancer. *Nat Rev Urol*. 2017;14(7):415-439.
22. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N, et al. Guía clínica sobre el cáncer de próstata Uroweb.org. [Internet]. [citado el 25 de abril de 2020].

23. Danila DC, Morris MJ, de Bono JS, Ryan CJ, Denmeade SR, Smith MR, et al. Phase II multicenter study of abiraterone acetate plus prednisone therapy in patients with docetaxel-treated castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(9):1496–501.
24. Freiburger, C., Berneking, V., Vögeli, TA. *et al.* Long-term prognostic significance of rising PSA levels following radiotherapy for localized prostate cancer – focus on overall survival. *Radiat Oncol* 12, 98 (2017).
25. Stanislav Lazarev, Marcher R. Thompson, Nelson N. Stone and Richard G. Stock. Low-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: outcomes at >10 years of follow-up. *BJU Int* 2018; 121: 781–790.
26. Stephen E. M. Langley, Ricardo Soares, Jennifer Uribe, Santiago Uribe-Lewis, Julian Money-Kyrle, Carla Perna, Sara Khaksar and Robert Laing. Long-term oncological outcomes and toxicity in 597 men aged ≤ 60 years at time of low-dose-rate brachytherapy for localised prostate cancer. *BJU Int* 2018; 121: 38–45.
27. Arlaríais Guzmán S, Bonillo García MÁ, Broseta Rico E. Disfunción miccional post-braquiterapia en el cáncer prostático. *Arch Esp Urol.* 2009;62(10):826–37.
28. Pascal Viktorin-Baier, Paul M. Putora, Hans-Peter Schmid et al. Long-term oncological and functional follow-up in low-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: results from the prospective nationwide Swiss registry. *BJU Int* 2020.
29. Richard G. Stock, M.D., Nelson N. Stone, M.D., y Jaime A. Cesaretti, M.D. Prostate-specific antigen bounce after prostate seed implantation for localized prostate cancer: descriptions and implications. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2003 Vol. 56, No. 2, pp. 448–453.
30. Xiaoyu Li, Youling Gong, Dan Li, et al. Low-Dose Radiation Therapy Promotes Radiation Pneumonitis by Activating NLRP3 Inflammasome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;107(4):804-814.

ANEXO

Anexo 1

RIESGO	Nº CASOS
Bajo	648 (86,17%)
Intermedio	103 (13,7%)
Alto	1 (0,13%)
TOTAL	752

Anexo 2

	Segundo tratamiento	Tercer tratamiento
Terapia de deprivación androgénica	65	7
Radioterapia externa	1	5
Hormonoterapia + RT externa	32	2
Prostatectomía	14	1
Quimioterapia	1	3
Combinaciones	1	2
TOTAL	114	20

Anexo 3

Recidiva bioquímica	Nº de casos	Recidiva local	Nº de casos	Recidiva a distancia	Nº de casos
< 5 años	99	< 5 años	35	< 5 años	20
5-10 años	38	5-10 años	29	5-10 años	9
> 10 años	4	> 10 años	3	> 10 años	2
TOTAL	141	TOTAL	67	TOTAL	31

Anexo 4

Hormonoterapia previa	Nº de casos	Recidiva bioquímica	Recidiva local	Recidiva a distancia
Sí	99	20 (20,2%)	10 (10,1%)	5(5,05%)
No	653	121 (18,53%)	57(8,72%)	26(3,98%)

Anexo 5

	Años	Gleason ≤ 6	Gleason > 6
Sup. global	5	89,42%	87%
	10	81,44%	79%
	15	77,91%	75%
Sup. Específica cáncer de próstata	5	99,54%	99%
	10	99,08%	97%
	15	98,77%	97%
Sup. Libre recidiva BQ	5	89,57%	69%
	10	84,36%	65%
	15	84%	65%
Sup. Libre recidiva local	5	96,32%	89%
	10	92,95%	82%
	15	92,64%	81%
Sup. Libre recidiva a distancia	5	98,31%	91%
	10	97,55%	87%
	15	97,24%	87%