

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



## **TESIS DOCTORAL**

Factores predictivos de toxicidad urinaria y rectal tras radioterapia externa conformada en el cáncer de próstata: correlación de parámetros clínicos, tumorales y dosimétricos con radioterapia radical y postoperatoria

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Carme María Martínez Arribas

DIRECTORES

Felipe Ángel Calvo Manuel Doctora  
María del Carmen González San Segundo



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN**

**EN CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS**



**TESIS DOCTORAL**

*Factores predictivos de toxicidad urinaria y rectal tras radioterapia externa conformada en el cáncer de próstata: correlación de parámetros clínicos, tumorales y dosimétricos con radioterapia radical y postoperatoria.*

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR:

**CARME MARÍA MARTÍNEZ ARRIBAS**

**DIRECTORES:**

Doctor Don Felipe Ángel Calvo Manuel

Doctora Doña María del Carmen González San Segundo

*Madrid, 2022*





*A mis niños, Santiago y Lúa.*

*A mi marido, Sergio.*

*A Carmen, por tanto.*

*A los que ya no están, pero estuvieron.*

*A los que algún día estarán.*



## **Agradecimientos**

*Al Profesor Felipe Calvo, por permitirme el lujo de disponer de la experiencia y sabiduría de un referente en la Oncología Radioterápica.*

*A la Dra. Carmen González, por ser mi hada madrina y mi ejemplo a seguir, por su rigor, minuciosidad y entusiasmo. Gracias por ser el timón que dirige el barco. Espero que, aunque esta travesía acabe, continúe acompañándome hacia nuevos rumbos. Mi agradecimiento y admiración hacia ella siempre serán eternos.*

*Al Profesor Eduardo Guibelalde, por acogerme en tiempos difíciles y hacerse cargo de este proyecto, sin poner nunca problemas para nada.*

*Al Dr. Pedro Cuesta, de la Unidad de Apoyo a la Investigación de esta Universidad, por su gran ayuda desinteresada en el análisis estadístico de los datos.*

*Al Dr. Santiago Méndez Rubio, por compartir sus conocimientos conmigo.*

*Al Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, donde me formé y en el que forjé buenas amistades y cómo no, también, a los otros profesionales de los demás Servicios de dicho Hospital por los que roté durante mi Residencia, por haber contribuido a ser quien soy como médica.*

*Al Centro Oncológico de Galicia de A Coruña, por haberme dado la oportunidad de volver a mi tierra, permitiéndome compatibilizar el ejercer de oncóloga radioterápica con ver el mar, lo cual es un lujo que en pocos Servicios se puede disfrutar. Y por supuesto, a mis compañeros, algunos de ellos ya amigos, de los que aprendo a diario.*

*A los Doctores de mi familia, destacando a mi hermano, por sus consejos.*

*A mi hijo mayor, Santiago, pues este Doctorado y él nacieron juntos. Y a mi hijita Lúa, que llegó en plena pandemia mundial para devolvernos la ilusión. Ahora que esta etapa parece concluir, espero seguir viéndolos crecer igual de maravillosos y, con el mismo amor, pero con más tiempo.*

*A Sergio, por su apoyo incondicional, su ayuda, soportar los ratos (y a los niños) en los que antepuse la tesis a él (y a ellos), por su paciencia y por ser mi compañero de viaje. Ojalá la vida nos permita recorrer todavía muchos más caminos (y países) juntos.*

*A mi madre, por inculcarme el espíritu de perseverancia y por, junto a mi padre, haberme educado y transmitido la mejor herencia: el interés por el conocimiento.*

*Al resto de mi familia (y muy especialmente a mi abuela) y amigos (destacando, cómo no, a Magdalena), porque todos son (o han sido) piezas importantes para que el rompecabezas de mi vida encaje.*

*A todos los que han contribuido a mi andadura como médica y oncóloga radioterápica, sin olvidar, cómo no, a los pacientes, nuestro motivo para intentar mejorar cada día.*

***Con todo mi afecto y gratitud.***



*“...La vida no es fácil, para ninguno de nosotros.  
Pero... ¡Qué importa! Hay que perseverar y, sobre todo, tener confianza en uno mismo.  
Hay que sentirse dotado para realizar alguna cosa y que esa cosa hay que alcanzarla,  
cueste lo que cueste”.*

*(Marie Curie).*



## Índice de contenidos

DECLARACIÓN DE AUTORÍA.....	5
DEDICATORIA.....	7
AGRADECIMIENTOS.....	9
ÍNDICE DE CONTENIDOS.....	13
ÍNDICE DE TABLAS.....	25
ÍNDICE DE FIGURAS.....	27
ABREVIATURAS Y SIGLAS.....	31
<b>I.INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>39</b>
<b>I.1.Anatomía y fisiología de la próstata.....</b>	<b>41</b>
<b>I.2.Órganos pélvicos del varón y su relación topográfica y funcional con la próstata.....</b>	<b>43</b>
I.2.1. Colon sigmoide.....	45
I.2.2. Recto.....	46
I.2.3. Vejiga.....	46
I.2.4. Bulbo del pene.....	49
I.2.5. Cabezas femorales.....	50
<b>I.3.Consideraciones generales sobre el cáncer de próstata.....</b>	<b>51</b>
I.3.1. Epidemiología del cáncer de próstata.....	51
I.3.2. Etiología y factores de riesgo para cáncer de próstata.....	52
I.3.2.1. Edad.....	52
I.3.2.2. Raza/grupos étnicos.....	52
I.3.2.3. Historia familiar.....	53
I.3.2.4. Hormonas.....	53

I.3.2.5. Estilo de vida.....	54
I.3.2.6. Patología prostática.....	54
I.3.2.7. Prevención.....	55
<b>I.3.3. Presentación clínica del cáncer de próstata.....</b>	<b>55</b>
<b>I.3.4. Diagnóstico del cáncer de próstata.....</b>	<b>56</b>
I.3.4.1. PSA como marcador para cáncer de próstata.....	56
I.3.4.2. Tacto rectal.....	59
I.3.4.3. Contribución radiológica al diagnóstico.....	59
I.3.4.4. Biopsia prostática.....	62
<b>I.3.5. Estadificación del cáncer de próstata.Sistema TNM.....</b>	<b>69</b>
I.3.5.1. Estadificación T.....	72
I.3.5.2. Estadificación N.....	72
I.3.5.3. Estadificación M.....	74
I.3.5.4. Contribución del PET-TC.....	75
<b>I.3.6. Pronóstico del cáncer de próstata.....</b>	<b>76</b>
I.3.6.1. Grupos de riesgo.....	76
I.3.6.2. Nomogramas.....	78
I.3.6.3. Supervivencia. Cifras en España.....	79
<b>I.4.Consideraciones generales sobre el tratamiento del cáncer de próstata.</b>	
<b>Indicaciones y resultados.....</b>	<b>79</b>
I.4.1. Vigilancia activa.....	80
I.4.2. Observación vigilante.....	82
I.4.3. Prostatectomía radical. Linfadenectomía.....	83
I.4.3.1. Indicaciones de prostatectomía radical.....	83

I.4.3.2. Abordajes de prostatectomía radical.....	84
I.4.3.3. Seguimiento tras prostatectomía radical .....	85
I.4.3.4. Linfadenectomía: indicaciones, tipos.....	85
I.4.4. Tratamientos radioterápicos.....	86
I.4.4.1. Esbozo histórico. Generalidades.....	86
I.4.4.2. Braquiterapia.....	88
I.4.4.3. Radioterapia Externa.....	91
I.4.5. Terapias emergentes para CaP localizado.....	109
I.4.5.1. Crioterapia.....	110
I.4.5.2. Ultrasonidos (HIFU).....	111
I.4.5.3. Protonterapia.....	111
I.4.6. Tratamientos sistémicos para el CaP .....	112
I.4.6.1. Hormonoterapia.....	112
I.4.6.2 Quimioterapia.....	115
I.4.6.3. Inmunoterapia.....	117
<b>I.5. Manejo de la recidiva tras tratamiento inicial.....</b>	<b>118</b>
I.5.1. Tipos de recidiva: conceptos, diagnóstico y abordaje.....	118
I.5.1.1. Recidiva tras prostatectomía radical.....	118
I.5.1.2. Recidiva tras tratamiento radioterápico.....	121
I.5.2. Tratamientos de rescate .....	123
I.5.2.1. Rescate tras cirugía: Radioterapia Postoperatoria.....	123
I.5.2.2. Rescate tras Radioterapia.....	128
I.5.2.3. Papel de la HT en la recidiva.....	130
I.5.3. Cáncer de Próstata Avanzado .....	131

I.5.3.1. CaP hormonosensible metastásico.....	131
I.5.3.2. CaP resistente a castración.....	132
I.5.3.3. Manejo de la enfermedad diseminada.....	134
<b>I.6.Toxicidad de los tratamientos del cáncer de próstata.....</b>	<b>137</b>
I.6.1. Toxicidad de la Prostatectomía.....	137
I.6.2. Toxicidad de la Crioterapia e HIFU.....	140
I.6.3. Toxicidad de los tratamientos sistémicos para CaP.....	141
I.6.3.1. Toxicidad de la Hormonoterapia.....	141
I.6.3.2. Toxicidad de la Quimioterapia.....	143
I.6.3.3. Toxicidad de los fármacos para la enfermedad ósea.....	143
I.6.4. Toxicidad de los tratamientos radioterápicos: .....	144
I.6.4.1. Tipos de toxicidad.....	144
I.6.4.2. Validación de la toxicidad. Escalas.....	144
I.6.4.3. Formas clínicas de toxicidad por RT.....	149
I.6.4.4. Toxicidad de la braquiterapia.....	153
I.6.4.5. Toxicidad de la radioterapia externa. Factores predictivos de toxicidad.....	155
I.6.4.6. Secuelas de los tratamientos radioterápicos.....	161
I.6.4.7. Manejo terapéutico de la toxicidad radioinducida .....	163
I.6.4.8. Estrategias de prevención de la toxicidad radioinducida.....	167
I.6.4.9. Segundos tumores/tumores radioinducidos.....	168
<b>II.OBJETIVOS.....</b>	<b>173</b>
<b>II.1. Justificación.....</b>	<b>175</b>

<b>II.2. Objetivo principal.....</b>	<b>175</b>
<b>II.3. Objetivos secundarios.....</b>	<b>175</b>
<b>III. MATERIAL Y MÉTODO .....</b>	<b>177</b>
<b>III.1 Diseño del estudio: tipo de estudio, justificación y selección temporal.....</b>	<b>179</b>
<b>III.2. Sujetos a estudio.....</b>	<b>179</b>
III.2.1. Criterios de inclusión.....	179
III.2.2. Criterios de exclusión.....	180
<b>III.3. Características del tratamiento radioterápico.....</b>	<b>181</b>
III.3.1. Simulación.....	181
III.3.2. Definición y delimitación de volúmenes de irradiación.....	181
III.3.3. Prescripción de dosis y fraccionamiento .....	182
III.3.4. HDV y criterios de restricción .....	183
III.3.5 Técnica de tratamiento.....	183
III.3.6. Unidad de tratamiento.....	183
III.3.7. Verificación y control de calidad.....	184
<b>III.4. Metodología aplicada del estudio.....</b>	<b>184</b>
III.4.1. Identificación de los pacientes .....	184
III.4.2. Revisión de historias clínicas.....	184
III.4.3. Diseño de la base.....	185
III.4.4. Confidencialidad y principios éticos.....	185
III.4.5.Cuestionarios.....	185
III.4.5.1. Citación de los cuestionarios.....	185

III.4.5.2. Cuestionarios empleados.....	186
III.4.6. Obtención y manejo de los datos .....	187
III.4.7. Datos y variables a estudio registradas.. .....	188
III.4.7.1. Datos de los pacientes.....	188
III.4.7.2. Variables clínicas.....	188
III.4.7.3. Variables tumorales .....	193
III.4.7.4. Variables terapéuticas.....	197
III.4.7.5. Variables dosimétricas.....	198
III.4.7.6. Variables de toxicidad por RT.....	200
III.4.7.7. Variables principales y secundarias .....	204
<b>III.5. Seguimiento del estudio.....</b>	<b>204</b>
<b>III.6. Análisis estadístico .....</b>	<b>205</b>
<b>IV. RESULTADOS .....</b>	<b>207</b>
<b>IV.1 Variables clínicas.....</b>	<b>209</b>
IV.1.1. Edad.....	209
IV.1.2. Factores de riesgo cardiovascular.....	209
IV.1.3. Consumo de anticoagulantes y antiagregantes.....	210
IV.1.4. Clínica urinaria previa .....	211
IV.1.5. Enfermedades autoinmunes previas.....	211
IV.1.6. Antecedentes de enfermedad diverticular.....	211
IV.1.7. Patología anorrectal previa.....	211
IV.1.8. RTU y otras cirugías urológicas previas.....	212
IV.1.9. Incontinencia urinaria y disfunción eréctil previas.....	212

IV.1.10. Tumores previos a la radioterapia.....	213
<b>IV.2. Variables tumorales.....</b>	<b>213</b>
IV.2.1. Valor de PSA (ng/ml) al diagnóstico.....	213
IV.2.2. Grupo de riesgo (D'Amico).....	214
IV.2.3. Tacto rectal al diagnóstico.....	214
IV.2.4. <i>Score</i> Gleason en la biopsia diagnóstica.....	215
IV.2.5. Presencia de invasión capsular, vascular y perineural en la biopsia.....	215
IV.2.6. Estadificación clínica (cT y cN).....	216
IV.2.7. Estadificación patológica (pT y pN).....	216
IV.2.8. Patrones de Gleason en el espécimen de prostatectomía.....	216
IV.2.9. Invasión capsular, vascular y perineural en el espécimen de prostatectomía.....	217
IV.2.10. Porcentaje de espécimen de prostatectomía afectado por tumor.....	217
<b>IV.3. Variables terapéuticas.....</b>	<b>218</b>
IV.3.1. Intencionalidad del tratamiento radioterápico.....	218
IV.3.2. Hormonoterapia.....	218
IV.3.3. Prostatectomía y linfadenectomía.....	219
IV.3.4. Estado de los márgenes .....	219
<b>IV.4. Variables dosimétricas.....</b>	<b>219</b>
IV.4.1. Fraccionamiento utilizado y duración del tratamiento.....	219
IV.4.2. Dosis prescrita y volúmenes de tratamiento .....	219

IV.4.3.Dosis máxima, media y mínima en el PTV.....	220
IV.4.4.Dosis media, V70 y V65 en recto. Volumen rectal medio.....	221
IV.4.5.Dosis media, V70 y V65 en vejiga. Volumen vesical medio.....	222
IV.4.6. Dosis a las vesículas seminales y a la pelvis.....	222
IV.4.7. Tamaño PTV prostático y del lecho.....	222
<b>IV.5. Variables evolutivas.....</b>	<b>223</b>
IV.5.1. Evolución del PSA tras la Radioterapia.....	223
IV.5.2. Tipo de recidiva y valor de PSA en la misma.....	224
IV.5.3. Estatus de los pacientes al fin del análisis y causa de exitus de los fallecidos.....	225
IV.5.4. Análisis de supervivencia .....	226
IV.5.5. Tumores tras la radioterapia.....	228
IV.5.6. Tratamiento de las recidivas.....	229
<b>IV.6. Análisis general de toxicidad .....</b>	<b>229</b>
IV.6.1. Toxicidad urinaria aguda .....	229
IV.6.2. Toxicidad rectal aguda .....	230
IV.6.3. Toxicidad urinaria crónica.....	231
IV.6.4. Toxicidad rectal crónica .....	232
IV.6.5. Otras toxicidades: disfunción eréctil tras RT.....	233
IV.6.6. Secuelas a largo plazo.....	233

IV.6.7. Resumen de las principales toxicidades analizadas.....	234
<b>IV.7. Análisis univariante de la toxicidad .....</b>	<b>234</b>
IV.7.1. Toxicidad urinaria aguda.....	234
IV.7.1.1. Variables clínicas.....	234
IV.7.1.2. Variables tumorales.....	235
IV.7.1.3. Variables terapéuticas.....	235
IV.7.1.4. Variables dosimétricas .....	236
IV.7.2. Toxicidad rectal aguda.....	237
IV.7.2.1. Variables clínicas.....	237
IV.7.2.2. Variables tumorales.....	238
IV.7.2.3. Variables terapéuticas.....	238
IV.7.2.4. Variables dosimétricas .....	239
IV.7.3. Toxicidad urinaria crónica .....	240
IV.7.3.1. Variables clínicas.....	240
IV.7.3.2. Variables tumorales.....	242
IV.7.3.3. Variables terapéuticas.....	243
IV.7.3.4. Variables dosimétricas .....	244
IV.7.4. Toxicidad rectal crónica .....	246
IV.7.4.1. Variables clínicas.....	247
IV.7.4.2. Variables tumorales.....	247
IV.7.4.3. Variables terapéuticas.....	247
IV.7.4.4. Variables dosimétricas .....	247
IV.7.5. Disfunción eréctil .....	248

IV.7.5.1. Variables clínicas.....	248
IV.7.5.2. Variables tumorales.....	249
IV.7.5.3. Variables terapéuticas.....	249
IV.7.5.4. Variables dosimétricas .....	250
IV.7.6. Secuelas a largo plazo.....	251
IV.7.6.1. Variables clínicas.....	251
IV.7.6.2. Variables tumorales.....	251
IV.7.6.3. Variables terapéuticas.....	251
IV.7.6.4. Variables dosimétricas .....	252
IV.7.7. Resumen de los principales factores predictivos de toxicidad tras el análisis univariante.....	253
<b>IV.8. Análisis multivariante de la toxicidad con los distintos tipos de variables</b> .....	<b>255</b>
IV.8.1. Árbol de decisión para toxicidad urinaria aguda.....	255
IV.8.2. Árbol de decisión para toxicidad rectal aguda.....	257
IV.8.3. Árbol de decisión para toxicidad urinaria crónica.....	259
IV.8.4. Árbol de decisión para toxicidad rectal crónica.....	262
IV.8.5. Árbol de decisión para secuelas.....	263
IV.8.6. Aplicaciones prácticas de los árboles de decisión.....	264
<b>V. DISCUSIÓN.....</b>	<b>267</b>

<b>V.1. Consideraciones generales.....</b>	<b>269</b>
<b>V.2. Revisión de la literatura y comparativa de resultados .....</b>	<b>270</b>
V.2.1. Comparativa de incidencia para cada toxicidad.....	271
V.2.2. Comparativa de potenciales factores predictivos.....	271
V.2.2.1. Factores clínicos.....	271
V.2.2.2. Factores tumorales.....	274
V.2.2.3. Factores dosimétricos.....	275
V.2.2.4. Otros factores terapéuticos.....	280
<b>V.3. Fortalezas del trabajo.....</b>	<b>281</b>
<b>V.4. Limitaciones del trabajo.....</b>	<b>283</b>
<b>V.5. Perspectivas futuras.....</b>	<b>285</b>
<b>VI. CONCLUSIONES.....</b>	<b>289</b>
<b>VII. RESUMEN/ABSTRACT.....</b>	<b>293</b>
<b>VII.1. Resumen.....</b>	<b>295</b>
<b>VII.2. Abstract.....</b>	<b>296</b>
<b>VIII. ANEXOS.....</b>	<b>299</b>
<b>VIII. 1. Modelo de cuestionario propio empleado en las entrevistas .....</b>	<b>301</b>
<b>VIII. 2. Artículo publicado relacionado con el proyecto de tesis doctoral.....</b>	<b>307</b>
<b>VIII. 3. Presentación de trabajos relacionados en congresos.....</b>	<b>308</b>
<b>IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>311</b>
<b>X. Conflictos de interés/financiación.....</b>	<b>349</b>



## Índice de Tablas

-TABLA 1. Riesgo de CaP en relación con valores reducidos de PSA.....	57
-TABLA 2. Sistema Gleason modificado por ISUP.....	68
-TABLA 3. TNM para CaP 7ª edición.....	69
-TABLA 4. Estadios del CaP/Grupos Pronósticos (TNM 7ª edición).....	71
-TABLA 5. Modificaciones TNM 8ª edición.....	71
-TABLA 6. <i>Grade Groups</i> (TNM 8ª edición).....	76
-TABLA 7. Estratificación por grupos de riesgo según la EAU.....	77
-TABLA 8. Estratificación por grupos de riesgo según NCCN.....	78
-TABLA 9. Resumen de tratamientos para el CaP según grupos de riesgo.....	80
-TABLA 10. Dosis limitantes para toxicidad rectal.....	100
-TABLA 11. Dosis limitantes para toxicidad vesical.....	101
-TABLA 12. Dosis limitantes para disfunción eréctil.....	101
-TABLA 13. Estudios fase III de escalada de dosis con RT en CaP.....	106
-TABLA 14. Estudios aleatorizados de hipofraccionamiento moderado.....	107
-TABLA 15. Estudios fase III de hipofraccionamiento extremo.....	107
-TABLA 16. Toxicidad y resultados de los estudios que comparan RT de rescate vs adyuvante.....	127
-TABLA 17. Evolución de las escalas de evaluación de toxicidad.....	146
-TABLA 18. Toxicidad aguda urinaria y rectal según RTOG.....	148
-TABLA 19. Toxicidad crónica urinaria y rectal según RTOG.....	148
-TABLA 20. Cifras de toxicidad clínicamente significativa según técnica de RT..	156

<b>-TABLA 21. Valor de PSA por rangos.....</b>	<b>214</b>
<b>-TABLA 22. Invasión capsular, vascular y perineural en la biopsia.....</b>	<b>216</b>
<b>-TABLA 23. Estadificación clínica T al diagnóstico.....</b>	<b>216</b>
<b>-TABLA 24. Invasión capsular, vascular y perineural en la prostatectomía.....</b>	<b>217</b>
<b>-TABLA 25. Dosis prescritas según intencionalidad de RT.....</b>	<b>219</b>
<b>-TABLA 26. Dosis máxima, mínima y media alcanzadas en el PTV.....</b>	<b>221</b>
<b>-TABLA 27. Valor de PSA tras el tratamiento radioterápico.....</b>	<b>223</b>
<b>-TABLA 28. Tabla-resumen de las principales toxicidades analizadas .....</b>	<b>234</b>
<b>-TABLA 29. Toxicidad urinaria crónica en pacientes con cirugías previas.....</b>	<b>241</b>
<b>-TABLA 30. Continencia en pacientes con antecedentes de cirugías urológicas previas a la radioterapia.....</b>	<b>242</b>
<b>-TABLA 31. Toxicidad urinaria crónica según grupo de riesgo D´Amico.....</b>	<b>243</b>
<b>-TABLA 32. Hematuria según grupo de riesgo D´Amico.....</b>	<b>243</b>
<b>-TABLA 33. Principales factores predictivos de toxicidad por RT para cáncer de próstata.....</b>	<b>253</b>

## Índice de Figuras

- FIGURA 1: Relaciones anatómicas de la próstata.....	42
- FIGURA 2: Uretra prostática.....	43
- FIGURA 3: Anatomía zonal de la próstata.....	44
- FIGURA 4: Colon sigmoide.....	45
- FIGURA 5: Tacto rectal. Relaciones anatómicas próstata-recto.....	46
- FIGURA 6: Relaciones anatómicas de la vejiga.....	47
- FIGURA 7: Capas de la vejiga.....	49
- FIGURA 8: Bulbo del pene.....	50
- FIGURA 9: Cabezas femorales en relación de vecindad con próstata.....	51
- FIGURA 10: Incidencia por edades del CaP en España.....	52
- FIGURA 11: RMmp de lesión prostática maligna.....	61
-FIGURA 12: Patrones del sistema Gleason según última modificación ISUP.....	68
- FIGURA 13: Prostatectomía radical robótica ( <i>da Vinci</i> ).....	85
- FIGURA 14: Evolución histórica de la radioterapia.....	87
- FIGURA 15: Procedimiento de implante de braquiterapia.....	90
- FIGURA 16: Comparativa dosimetría 3D vs IMRT.....	93
-FIGURA 17: HDV para RT próstata (IMRT y VMAT) con Elekta®.....	100
- FIGURA 18: CBCT para RT en CaP.....	103
- FIGURA 19: Crioterapia.....	110
- FIGURA 20: Acelerador Lineal PRECISE®.....	184
-FIGURA 21: Ejemplo del cuestionario IPSS.....	187
-FIGURA 22: Presencia de factores de riesgo cardiovascular.....	209

<b>-FIGURA 23: Tipo de factor de riesgo cardiovascular presente.....</b>	<b>210</b>
<b>-FIGURA 24: Consumo de fármacos anticoagulantes y antiagregantes.....</b>	<b>210</b>
<b>-FIGURA 25: Clínica urinaria previa.....</b>	<b>211</b>
<b>-FIGURA 26: Intervenciones urológicas previas a la radioterapia.....</b>	<b>212</b>
<b>-FIGURA 27: Tumores previos a radioterapia.....</b>	<b>213</b>
<b>-FIGURA 28: Distribución por grupo de riesgo de los pacientes de la muestra.....</b>	<b>214</b>
<b>-FIGURA 29: Tacto rectal al diagnóstico.....</b>	<b>215</b>
<b>-FIGURA 30: Distribución de los pacientes según Grado de Gleason.....</b>	<b>215</b>
<b>-FIGURA 31: <i>Score</i> Gleason en la prostatectomía.....</b>	<b>217</b>
<b>-FIGURA 32: Porcentaje de afectación tumoral en el espécimen de prostatectomía.....</b>	<b>218</b>
<b>-FIGURA 33: Intencionalidad de la Radioterapia.....</b>	<b>218</b>
<b>-FIGURA 34: Volúmenes de tratamiento delimitados para RT radical.....</b>	<b>220</b>
<b>-FIGURA 35: Distribución de los pacientes según rango de dosis media en recto.....</b>	<b>221</b>
<b>-FIGURA 36: Distribución de los pacientes por rango de dosis media en vejiga.....</b>	<b>222</b>
<b>-FIGURA 37: Evolución del valor medio de PSA en RT radical.....</b>	<b>224</b>
<b>-FIGURA 38: Tipos de recidivas presente.....</b>	<b>225</b>
<b>-FIGURA 39: Causa de éxitus de los pacientes fallecidos al fin del análisis.....</b>	<b>226</b>
<b>-FIGURA 40: Análisis de Supervivencia Global.....</b>	<b>227</b>
<b>-FIGURA 41: Análisis de Supervivencia Causa-Específica .....</b>	<b>227</b>

<b>-FIGURA 42: Análisis de Supervivencia Libre de Fracaso Bioquímico.....</b>	<b>228</b>
<b>-FIGURA 43: Segundos tumores tras la radioterapia.....</b>	<b>229</b>
<b>-FIGURA 44: Toxicidad urinaria aguda por grados RTOG.....</b>	<b>230</b>
<b>-FIGURA 45: Toxicidad rectal aguda por grados RTOG .....</b>	<b>231</b>
<b>-FIGURA 46: Toxicidad urinaria crónica por grados RTOG .....</b>	<b>231</b>
<b>-FIGURA 47: Toxicidad rectal crónica por grados RTOG .....</b>	<b>233</b>
<b>-FIGURA 48: Tipos de secuelas tras radioterapia.....</b>	<b>234</b>
<b>-FIGURA 49: Porcentaje de pacientes con toxicidad urinaria aguda en función del rango de dosis media a la vejiga.....</b>	<b>234</b>
<b>-FIGURA 50: Porcentaje de toxicidad rectal aguda según la patología anorrectal previa .....</b>	<b>236</b>
<b>-FIGURA 51: Porcentaje de pacientes con toxicidad rectal aguda en función del rango de dosis media en recto.....</b>	<b>238</b>
<b>-FIGURA 52: Porcentaje de pacientes con toxicidad urinaria crónica en función del rango de dosis media a la vejiga.....</b>	<b>244</b>
<b>-FIGURA 53: Porcentaje de pacientes con toxicidad rectal crónica según rango de dosis media al recto.....</b>	<b>248</b>
<b>-FIGURA 54: Árbol de decisión para toxicidad urinaria aguda.....</b>	<b>257</b>
<b>-FIGURA 55: Árbol de decisión para toxicidad rectal aguda.....</b>	<b>258</b>
<b>-FIGURA 56: Árbol de decisión para toxicidad urinaria crónica.....</b>	<b>260</b>
<b>-FIGURA 57: Árbol de decisión para hematuria.....</b>	<b>261</b>
<b>-FIGURA 58: Árbol de decisión para toxicidad rectal crónica.....</b>	<b>263</b>
<b>-FIGURA 59: Árbol de decisión para secuelas.....</b>	<b>264</b>



## Abreviaturas y siglas

(por orden alfabético)

**2D:** 2 dimensiones, bidimensional.

**3D:** 3 dimensiones, tridimensional.

**ACOSOG:** *American College of Surgeons Oncology Group* (Grupo de Cirujanos Oncológicos del Colegio Americano).

**ACP3:** Gen para el cáncer de próstata 3 (biomarcador).

**ADN:** ácido desoxirribonucleico.

**AEMPS:** Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

**AETSA:** Agencia Española de Tecnologías Sanitarias.

**AEU:** Asociación Española de Urología.

**AINES:** Antiinflamatorios No Esteroideos.

**ALE/LINAC:** Acelerador Lineal de Electrones.

**AP-PA:** anteroposterior-pósterioanterior (diseño de campos de RT).

**AR:** Alto Riesgo (en relación a la estratificación por grupos de riesgo del CaP).

**ART:** *Adjuvant Radiotherapy* (radioterapia adyuvante).

**ASCO:** *The American Society of Clinical Oncology* (Sociedad Americana de Oncología Clínica).

**ASTRO:** *American Society for Radiation Oncology* (Sociedad Americana de Oncología Radioterápica).

**AUA:** American Urologist Association (Asociación Americana de Urólogos).

**BAC:** Bloqueo Androgénico Completo.

**BR:** Bajo Riesgo (en relación a la estratificación por grupos de riesgo del CaP).

**BT:** Braquiterapia.

**cc:** Centímetros Cúbicos.

**cm:** Centímetros.

**CaP:** Cáncer de Próstata.

**CBCT:** *Cone-beam CT* (TAC generado por rayos de forma cónica para verificación de posicionamiento en tratamientos de RT).

**CI:** Consentimiento Informado.

**COVID:** referido a enfermedad (*disease*) por SARS-COV2 (coronavirus).

**CPHS:** Cáncer de Próstata Hormonosensible.

**CPHSm:** Cáncer de Próstata Hormonosensible metastásico.

**CPRC:** Cáncer de Próstata Resistente a Castración.

**CPRCm:** Cáncer de Próstata Resistente a Castración metastásico.

**CTC:** *Common Toxicity Criteria* (Criterios Comunes de Toxicidad).

**CTCAE:** *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (Criterios Comunes de Terminología para Efectos Adversos).

**D:** Dosis.

**Dn:** Dosis que recibe el n % del *target*.

**DM:** Diabetes Mellitus.

**D PSA:** Densidad de PSA (PSA ajustado al tamaño prostático).

**DT PSA:** PSA *doubling-time* (tiempo de duplicación del PSA).

**DX:** Diagnóstico.

**EAU:** *European Association of Urology* (Asociación Europea de Urología).

**EBRT:** *External Beam Radiation Therapy* (radioterapia de campo externo o radioterapia externa).

**EBCRT:** *External Beam Conformal Radiation Therapy* (radioterapia externa conformada).

**EC:** Ensayo Clínico.

**EMA:** European Medicines Agency (Agencia Europea del Medicamento).

**EORTC:** *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer).

**EPIC:** *Expanded Prostate Cancer Index* (Índice Expandido para el CaP como cuestionario de calidad de vida).

**ETR:** Ecografía Transrectal.

**ESTRO:** *European Society for Radiation Oncology* (Sociedad Europea de Oncología Radioterápica).

**ESUR:** European Society of Urogenital Radiology (Sociedad Europea de Radiología Urogenital).

**EUCAN:** *European Cancer Observatory* (Observatorio Europeo del Cáncer).

**FDA:** *Food and Drugs Agency* (Agencia del Medicamento Americana).

**FDG:** 2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa (radioisótopo).

**Fr:** Fracción.

**FRCV:** Factor de Riesgo Cardiovascular.

**g:** Gramos.

**Ga:** Galio (isótopo).

**GG:** *Grade Group* (grupos histológicos agrupando puntuaciones Gleason).

**GI:** Gastrointestinal.

**GLOBOCAN:** Base epidemiológica del **GCO** (Global Cancer Observatory).

**GnRH:** Hormona liberadora de gonadotropinas.

**GO:** Gammagrafía Ósea.

**GPS:** Global Positioning System (Sistema de Posicionamiento Global).

**GU:** Génitourinario/a.

**Gr:** Grado.

**Gy:** *Gray* (unidad de medida de dosis absorbida en radioterapia).

**HBP:** Hipertrofia Benigna Prostática.

**HDR:** *High-dose-rate* (alta tasa de dosis, relativo a la braquiterapia).

**HDV/DHV:** Histograma Dosis-Volumen.

**HGUGM:** Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid).

**HI-ART:** Sistema de Tomoterapia.

**HIFU:** *High Intensity Focused Ultrasound* (ultrasonido de alta intensidad).

**HTA:** Hipertensión Arterial.

**I<sup>125</sup>, I<sup>131</sup>:** Yodo utilizado con fines terapéuticos.

**ICRU:** *International Commission on Radiation Units and Measurements* (Comisión Internacional de Unidades Radiológicas).

**IGF-I:** *Insuline-like Growth Factor-I* (factor de crecimiento insulínico tipo I).

**IPSS:** *International Prostate Symptoms Score* (Puntuación internacional de síntomas prostáticos).

**ISUP:** *International Society of Urological Pathology* (relativo a la clasificación histopatológica).

**IGRT:** Radioterapia Guiada por Imagen.

**IMRT:** Radioterapia de Intensidad Modulada.

**Kv:** Kilovoltio (unidad de potencial eléctrico).

**l:** litro.

**LDR:** *Low-dose-rate* (baja tasa de dosis, relativo a la braquiterapia).

**LHRH:** Hormona liberadora de la Hormona Luteinizante (GnRH).

**LOPD:** Ley Orgánica de Protección de Datos.

**Máx:** Máximo.

**MDACC:** *Medical Anderson Cancer Center* (Anderson, instituto de investigación del cáncer en Houston).

**Mín:** Mínimo.

**MLC:** Colimador Multiláminas.

**MV:** Mega electrón Voltio (unidad de potencial eléctrico).

**MSKCC:** *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (Sloan-Kettering, instituto de investigación del cáncer en Nueva York).

**n:** Número.

**NCI:** *National Cancer Institute* (Instituto Nacional del Cáncer en Estados Unidos).

**NCCN:** *National Comprehensive Cancer Network* (guías americanas de práctica clínica oncológica más extendidas).

**ng/ml:** nanogramos / mililitro (unidad de densidad).

**NS:** No Significativas (diferencias “no significativas” estadísticamente).

**O<sub>2</sub>:** Oxígeno.

**OAR:** *Organs at risk* (órganos de riesgo u órganos críticos).

**OMS/WHO:** Organización Mundial de la Salud (*World Health Organization*).

**OR:** Odds Ratio (razón de probabilidad).

**ORL:** Otorrinolaringológico (relativo a tumores de esta estirpe).

**p:** Pacientes.

**PCR:** *Polymerase Chain Reaction* (Reacción en cadena de la polimerasa).

**pH:** Magnitud que representa acidez o alcalinidad.

**Pd103:** Paladio (isótopo usado con fines terapéuticos).

**PDR:** *Pulsed-dose-rate* (tasa de dosis pulsada, relativo a la braquiterapia).

**PET:** Tomografía por emisión de positrones.

**PIN:** Neoplasia Intraepitelial Prostática.

**PIRADS:** *Prostate Imaging and Reporting and Data System* (Sistema de Localización y Caracterización del CaP por RMN)

**PR:** Prostatectomía Radical.

**PROs:** *Patients reported outcomes* (Resultados referidos por los pacientes).

**PSA/APE:** *Prostate-Specific Antigen* (Antígeno Prostático Específico).

**PSAI:** PSA libre.

**PSAt:** PSA total.

**PSMA:** proteína transmembrana de los tejidos prostáticos.

**PT:** Protonterapia/ radioterapia con protones.

**PTV:** *Planning Target Volume* (volumen *diana* de tratamiento en radioterapia).

**QT:** Quimioterapia.

**R:** Roentgen (unidad de exposición).

**R1:** Resto Tumoral Microscópico.

<sup>223</sup>**Rad:** Radium 223 (radiofármaco).

**RAO:** Retención Aguda de Orina.

**RB:** Recidiva Bioquímica.

**REDECAN:** Red Española de Registros de Cáncer.

**RECAP:** Registro Español de Cáncer de Próstata.

**RI:** Riesgo Intermedio (en relación a la estratificación por grupos de riesgo del CaP).

**RIO:** Radioterapia Intraoperatoria.

**RM:** Resonancia Magnética.

**RMmp:** Resonancia Magnética Multiparamétrica.

**RR:** Riesgo Relativo.

**RT:** Radioterapia.

**RTE:** Radioterapia Externa.

**RTU:** Resección Transuretral.

**RTOG:** *Radiation Therapy Oncology Group* (Grupo de Oncología Radioterápica).

**RX:** Rayos X.

<sup>153</sup>**Sam:** Samario utilizado con fines terapéuticos.

**SBRT:** *Stereotactic Body Radiotherapy* (radioterapia estereotáxica corporal/radiocirugía fraccionada).

**SCE:** Supervivencia Causa- Específica o Supervivencia Cáncer-Específica.

**SEER:** *National Cancer Institute (NCI)'s Surveillance, Epidemiology and End Results* (Resultados finales de Vigilancia Epidemiológica del NCI).

**SEFM:** Sociedad Española de Física Médica.

**SEOM:** Sociedad Española de Oncología Médica.

**SEOR:** Sociedad Española de Oncología Radioterápica.

**SERAM:** Sociedad Española de Radiología Médica.

**SG:** Supervivencia Global.

**SI:** Sistema Internacional.

**SIR:** *Standardized Incidence Ratio* (casos observados/casos esperados).

**SLFB:** Supervivencia Libre de Fracaso Bioquímico.

**SLP:** Supervivencia Libre de Progresión.

**SLM:** Supervivencia Libre de Metástasis.

**SNG:** Sonda Nasogástrica.

**SOMA/LENT:** *Subjective-Objective-Management-Analytic Scales/Late Effects Normal Tissues* (escalas de toxicidad).

**SPSS:** Statistical Package for the Social Sciences (programa estadístico de IBM).

**SRS:** *Stereotactic Radiosurgery* (radiocirugía estereotáxica).

**SRT:** *Salvage Radiotherapy* (radioterapia de rescate).

**St<sup>89</sup>:** Estroncio utilizado con fines terapéuticos.

**STUI:** Síntomas del Tracto Urinario Inferior.

**<sup>99</sup>Tc:** Tecnecio 99 (isótopo).

**TC:** Tomografía Computarizada.

**TCDO/WF10:** Tetracloro Decaóxido (tratamiento cistitis crónica).

**TDA/ADT:** Terapia de deprivación androgénica.

**TNM:** Sistema internacional de estadificación de tumores.

**Tox:** toxicidad.

**TR:** Tacto Rectal.

**TUI:** Tracto Urinario Inferior.

**TV:** Televisión.

**UICC:** *Union for International Cancer Control* (Unión Internacional para el Control del Cáncer).

**VMAT:** Arcoterapia Volumétrica.

**Vvss:** Vesículas Seminales.

**V50, 60, 75, etc:** Volumen de tejido que recibe xGy.

**W:** Wattio (unidad de potencia del Sistema Internacional).

**WF10/TCDO:** Tetracloro Decaóxido (tratamiento cistitis crónica).

**www:** Word Wide Web (red informática mundial).

**YAG:** Láser empleado para tratamiento de toxicidad radioinducida.



# **I. INTRODUCCIÓN.**

**“Me enseñaron que el camino del progreso no era ni rápido ni fácil”**

*(Marie Curie).*



## **I. INTRODUCCIÓN.**

Históricamente, la prostatectomía radical se consideraba el tratamiento de elección para el cáncer de próstata [CaP] órgano-confinado, pero en las últimas décadas numerosos trabajos han demostrado que la radioterapia (braquiterapia [BT]) o radioterapia externa [RTE]) obtiene resultados comparables a la cirugía tanto en supervivencia libre de fracaso bioquímico como en supervivencia global (1).

La toxicidad quirúrgica ha sido ampliamente estudiada en series con largo seguimiento (2). La incontinencia urinaria y la disfunción eréctil representan las principales secuelas de la prostatectomía radical [PR] y su presencia empeora la calidad de vida de los pacientes que las padecen (2).

La toxicidad radioinducida en forma de cistitis y proctitis, se relaciona con la técnica utilizada así como con la dosis, teniendo un perfil distinto en los pacientes tratados con radioterapia externa conformada [EBCRT] o con BT.

Este trabajo pretende profundizar en la toxicidad urinaria y rectal por EBRT para intentar determinar factores predictivos que ayuden a minimizarla. Se valoran por un lado los pacientes sometidos a un tratamiento radical y por otro, los pacientes operados, a fin de considerar si el hecho de haber sido sometido a una prostatectomía puede incrementar la toxicidad de una ulterior radioterapia tanto a nivel cuantitativo como cualitativo.

En el presente estudio, se analizan factores predictivos clínicos, tumorales y terapéuticos de toxicidad urinaria y rectal, aguda y crónica, correlacionando dichos factores con los efectos secundarios de la RT tanto de los pacientes tratados con EBRT como tratamiento inicial como en los tratados con radioterapia postoperatoria.

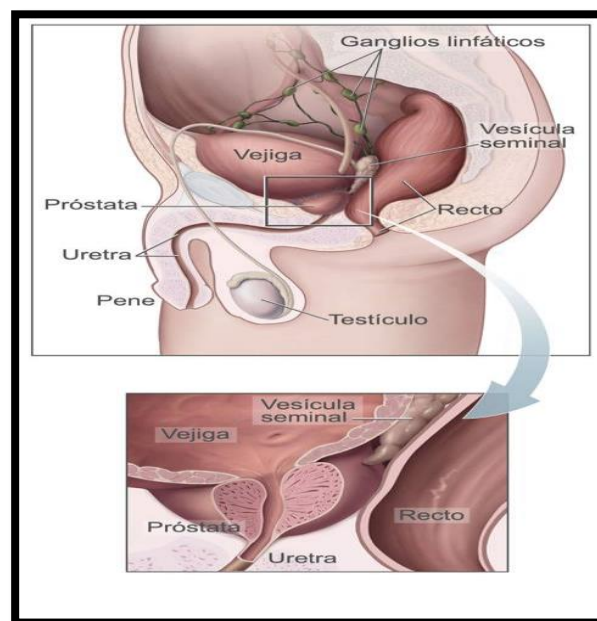
A fin de poder comprender mejor las repercusiones de las diferentes toxicidades para los pacientes, y por ello, las implicaciones de los resultados de este trabajo, es conveniente revisar, entre otras consideraciones sobre el CaP, las diferentes opciones de tratamiento y su toxicidad potencial.

### **I. 1. ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DE LA PRÓSTATA.**

La próstata es un órgano del tracto urinario inferior en el varón. Es una estructura músculo-glandular, de consistencia firme, comparable por su forma y tamaño con una

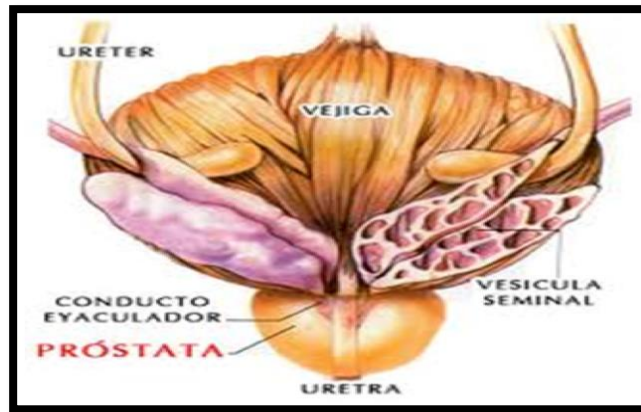
castaña, de un peso de unos 20 – 25 g y unas dimensiones aproximadas de 4 cm de ancho x 2 cm en sentido ántero-posterior y 3 cm de altura desde al ápex hasta la base. Su vértice, dirigido hacia abajo, descansa sobre la fascia superior del diafragma urogenital. La base está en relación con el fondo de la vejiga urinaria. Su cara posterior, por medio de la fascia rectovesical, está en contacto con el recto. Sus caras ínfero-externas se relacionan con el elevador del ano, pudiendo, como la cara posterior, ser exploradas desde el recto (tacto rectal) (3).

Entender las relaciones anatómicas de la próstata es fundamental para permitirnos comprender las toxicidades potenciales que se producen en los tratamientos del CaP **(FIGURA 1)**.



**FIGURA 1: Relaciones anatómicas de la próstata** (4).

La próstata es atravesada desde su base a su vértice por la primera porción de la uretra (uretra prostática) en la que vacían su contenido los conductos eyaculadores **(FIGURA 2)** (5).



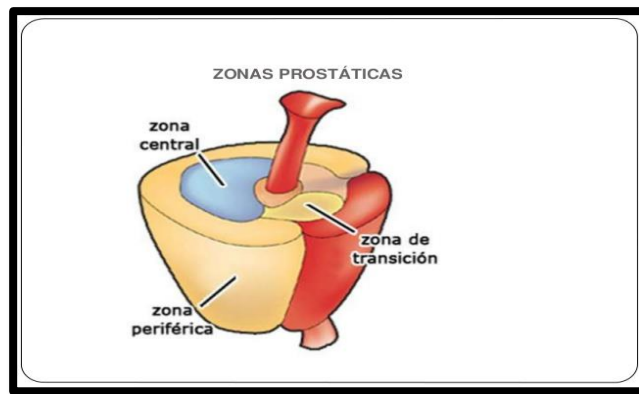
**FIGURA 2: Uretra prostática (5).**

La próstata está formada en su mayor parte por músculo liso y tejido glandular, envueltos en una cápsula fibrosa, estando las fibras musculares en continuidad con el estrato externo de la túnica muscular de la vejiga (5).

Clásicamente, se admitía la división en cinco lóbulos: anterior, posterior, medio y dos laterales. El lóbulo anterior es preprostático, con escaso tejido glandular, denominado también istmo de la próstata. El lóbulo medio se sitúa entre la uretra en su parte anterior, y el utrículo prostático y los dos conductos eyaculadores por detrás. El lóbulo posterior retrouretral y retroespermático se sitúa por detrás del lóbulo medio. Los lóbulos laterales, por último, se encuentran a cada lado del lóbulo anterior, la uretra y los lóbulos, posterior y medio (5).

Desde el punto de vista de la patogenia de la obstrucción del tracto urinario inferior asociada a hiperplasia benigna de próstata, los lóbulos que tienen mayor importancia para explicar dicha obstrucción son el lóbulo medio y el posterior. El lóbulo medio, al hipertrofiarse, dilata y obstruye el esfínter uretral interno. La uretra, que normalmente es recta, se curva de forma acusada, dificultando la cateterización de la misma (6).

McNeal definió cuatro zonas principales en la próstata (periférica, central anterior y de transición) (**FIGURA 3**) (7). La zona periférica, que supone el 70% de la glándula es el lugar donde el cáncer de próstata asienta con mayor frecuencia, seguido de un 15-20% en la zona de transición y un 5-10% en la zona central (8).



**FIGURA 3: Anatomía zonal de próstata (7)**

La vascularización arterial de la glándula depende de las ramas prostáticas de la arteria vesical inferior, las cuales se anastomosan muy frecuentemente con ramas de la rectal media (5). Las venas, voluminosas y de pared fina, drenan en el plexo prostático y en el plexo vesical inferior, del que parten las venas vesicales a la vena ílica interna (5). El plexo prostático rodea la glándula por fuera de la cápsula y es muy abundante entre el pubis y la próstata. Debe señalarse que este plexo se comunica con los plexos perivertebrales, lo que explica que las metástasis del cáncer de próstata se localicen de forma preferente en la columna vertebral. Los vasos linfáticos drenan predominantemente en los ganglios ilíacos internos.

La función principal de la próstata es la secreción del líquido prostático que, junto a las secreciones de las vesículas seminales y los espermatozoides de los conductos deferentes, constituye el semen, aportando la próstata un 30% de su composición y confiriéndole un aspecto lechoso (9).

La cápsula de la próstata se contrae en paralelo con las contracciones del conducto deferente, emitiendo la secreción prostática en la primera porción del eyaculado. Esto se explica por la inervación de la próstata y del resto de glándulas accesorias por fibras procedentes del plexo prostático, el cual conduce fibras simpáticas y parasimpáticas (5).

Los productos proteicos más destacados que contiene la secreción prostática son la fosfatasa ácida específica de la próstata, el antígeno prostático específico [PSA], la amilasa y la profibrinolisisina (9). La fosfatasa ácida prostática es una enzima que regula

la proliferación celular y el metabolismo del epitelio glandular de la próstata. Se utiliza como un marcador alternativo del PSA en los tumores de la próstata, porque en pacientes con metástasis se detectan concentraciones séricas elevadas (10).

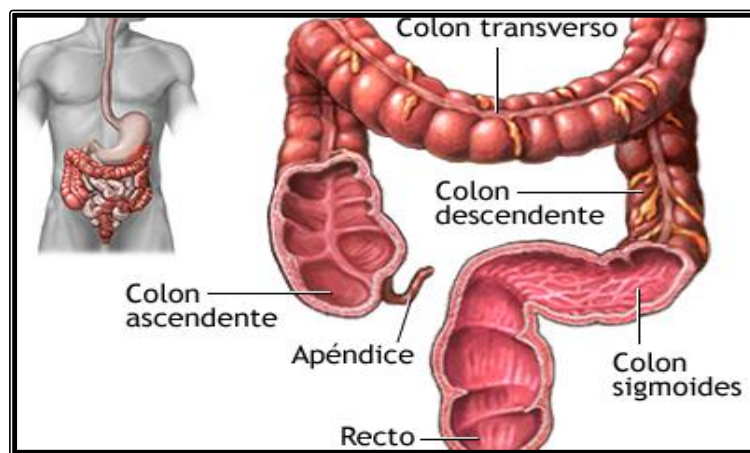
El PSA es una serín proteasa cuya función fisiológica es mantener fluido el eyaculado. Es uno de los marcadores tumorales de mayor importancia clínica, dado que el PSA se libera predominantemente en la secreción prostática y sólo una cantidad muy reducida (4 ng/ml aproximadamente) circula en la sangre en condiciones normales (10).

Además de las funciones descritas, la próstata posee otras menos relevantes, como servir de sostén a la base vesical y aportar resistencia a la uretra en el papel de la continencia en la micción (9).

## **I.2. ÓRGANOS PÉLVICOS DEL VARÓN Y SU RELACIÓN TOPOGRÁFICA Y FUNCIONAL CON LA PRÓSTATA.**

### **I.2.1. COLON SIGMOIDE.**

El colon sigmoide es la cuarta sección del intestino grueso y se sitúa entre el colon descendente y el recto (**FIGURA 4**). Debe su nombre a su forma de “S”.



**FIGURA 4: Colon sigmoide** (4).

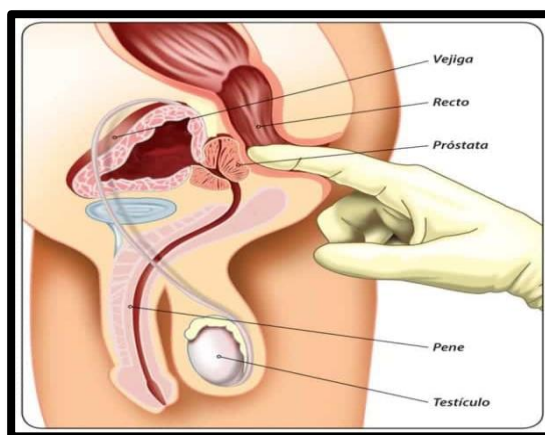
De longitud variable penetra en ocasiones en la pelvis menor, en su pared pósterioizquierda. En su parte inferior se continúa con el recto a nivel de la 3<sup>o</sup> vértebra sacra (11). Las paredes del colon sigmoide son musculares, y se contraen para incrementar la presión en el interior del colon, haciendo que las heces se muevan hacia el recto (11).

En la EBRT para CaP de bajo riesgo, en que se trata sólo la próstata con o sin las vesículas seminales, la potencial afectación por toxicidad del colon sigmoide es mínima, siendo más vulnerable dicho órgano en tratamientos más extensos que incluyen la irradiación ganglionar pélvica.

### **I.2.2. RECTO.**

El recto cruza la pared inferior de la pelvis y se continúa con el ano. Se sitúa en la línea media, encima del sacro y el coxis. Describe un trayecto cóncavo hacia delante, dirigiéndose hacia la cara posterior de la próstata en el varón (11). Se relaciona con las asas intestinales y el sigma en su parte superior, en su parte inferior y en su cara ventral, en el hombre, con la vejiga distendida, con la pared posterior de ésta y en la mujer con el útero. Por debajo de la zona de reflexión del peritoneo en el hombre se relaciona con el fondo vesical, los conductos deferentes, las vesículas seminales y la cara posterior de la próstata. Cuando prosigue su camino hacia el ano se relaciona con los músculos elevadores y el esfínter externo (11).

Por su relación anatómica con la próstata, es uno de los órganos que más puede verse afectado por efectos secundarios de la EBRT en el tratamiento del CaP (4) **(FIGURA 5).**



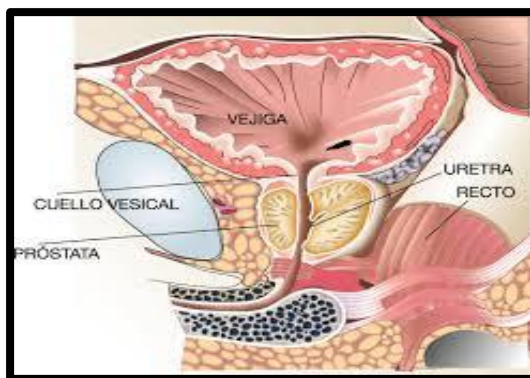
**FIGURA 5: Tacto rectal. Relaciones anatómicas próstata-recto (4).**

### **I. 2. 3. VEJIGA.**

La vejiga se sitúa en la parte anterior de la pelvis, inmediatamente por detrás del pubis. Se distinguen, desde el punto de vista anatómico: cuerpo y cuello vesical, este

último en íntima relación con la próstata. Se encuentra anclada a nivel de su base de manera firme por conexiones con el suelo pélvico, así como por el peritoneo.

Desde un punto de vista funcional deberíamos dividirla en región detrusoriana (móvil) y región trigonal (fija) (10). La vejiga tiene una forma y un tamaño que varían según el grado de repleción alcanzado así como sus relaciones anatómicas (4) **(FIGURA 6)**.



**FIGURA 6: Relaciones anatómicas de la vejiga (4).**

Cuando se encuentra vacía, se sitúa en la parte más anterior de la pelvis, quedando sus paredes en contacto y resultando la cavidad vesical reducida prácticamente a una cavidad virtual (5).

El cuerpo vesical tiene forma piramidal, distinguiendo un vértice anterior, una base posterior, una cara superior y dos caras ínferoexternas (10). El vértice, mira hacia delante y limita con el borde superior de la sínfisis del pubis. El fondo, base o cara posterior, mira hacia atrás, hacia el recto en el hombre. Su forma es triangular, correspondiendo su ángulo inferior truncado al orificio uretral interno, mientras que en sus ángulos supero-laterales, desembocan los uréteres. Las relaciones de esta cara en el sexo masculino, cerca de la línea media, son los conductos deferentes, separando ambas vesículas seminales. La cara superior está cubierta por el peritoneo parietal, relacionándose con las asas del intestino delgado y/o colon sigmoide. Las caras ínferoexternas se relacionan a cada lado con el cuerpo del pubis, la grasa retropúbica y la porción vesical de la fascia pélvica, estando por detrás en relación con la parte superior de los músculos obturador interno, elevador del ano, fascia pélvica parietal y plexo venoso vésico-prostático (10).

El cuello vesical, situado en la parte inferior de la vejiga, donde confluyen la cara posterior e ínferoexternas, está perforado por la uretra y en continuidad con la próstata en el varón (5).

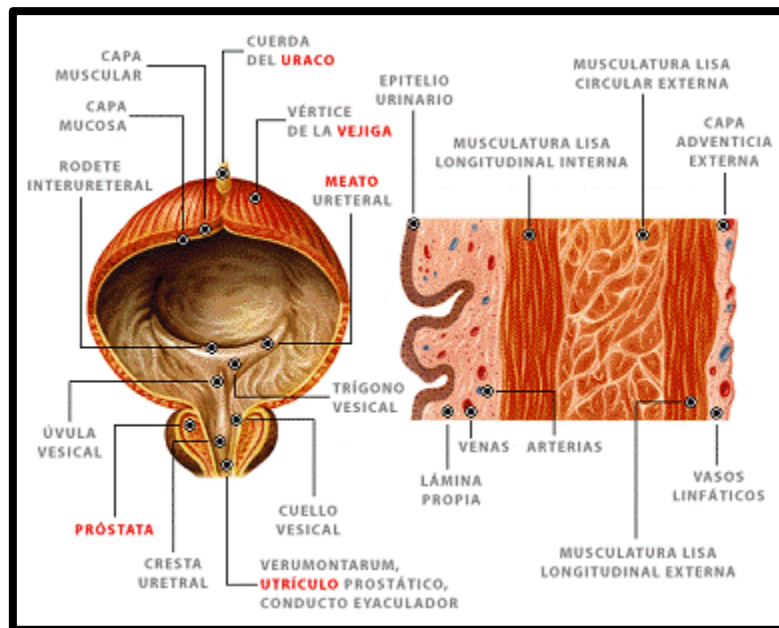
Cuando la vejiga está distendida se producen importantes modificaciones, adquiriendo una forma ovoídea. El cuello y la cara posterior sufren pocos cambios. Sin embargo, las caras ínferolaterales y superior se modifican de manera importante, redondeándose, de tal forma que la parte superior de la vejiga asciende, sobrepasando el borde superior del pubis, superando los límites anatómicos de la pelvis, para situarse en el abdomen (10). Debido a esta variabilidad en base a su contenido, a la hora del tratamiento con EBRT en el CaP se aconseja a los pacientes la ingesta hídrica antes de cada sesión (y de la simulación) a fin de conseguir cierta disminución de toxicidad al intentar alejarse, en posición de llenado vesical, de la próstata.

Desde el punto de vista estructural, podemos distinguir tres capas en la pared vesical (**FIGURA 7**) (10):

-Mucosa: Es delgada, de color rosa pálido. Está constituida por un epitelio de transición y una lámina propia de tejido conjuntivo. La capa submucosa está constituida por redes elásticas dentro del tejido conectivo, que favorecen los pliegues mucosos durante la fase de vaciamiento vesical y que se aplanan en la fase de llenado. En la base de la vejiga, se distingue una zona triangular lisa que constituye el trígono vesical.

-Muscular: Supone el mayor porcentaje del espesor de la pared vesical. Su acción es vaciar la vejiga de orina completamente durante la micción. Estas fibras musculares en su conjunto, reciben el nombre de músculo detrusor.

-Adventicia (excepto en la parte superior de la vejiga): Está compuesta por un tejido conectivo con una cantidad importante de fibras elásticas. Ciertas regiones de la adventicia están cubiertas por una serosa, reflexión del peritoneo, sobre la pared de la vejiga, en tanto que otras regiones están rodeadas por grasa.



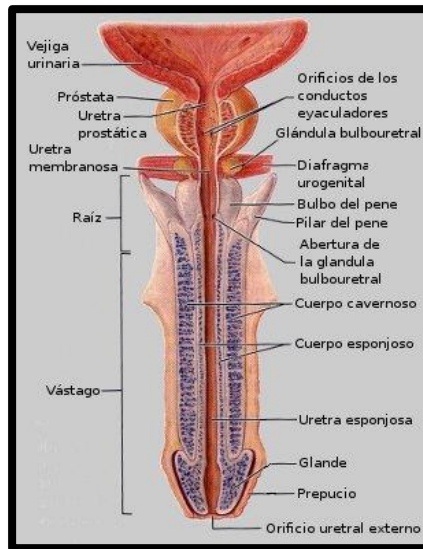
**FIGURA 7: Capas de la vejiga (10).**

#### **I. 2. 4. BULBO DEL PENE.**

El pene es el órgano copulador masculino que también interviene en la micción. Con el escroto forma los genitales externos del varón. Ambos órganos cuelgan en la región perineal. El pene está anclado al cuerpo en una zona llamada raíz a partir de la cual se halla el cuerpo colgante o vástago que termina en un extremo agrandado conocido como glande. Está recubierto por una piel suelta que se desliza para formar un capuchón llamado prepucio (12).

Por el interior del pene discurre la uretra que conduce la orina desde la vejiga al exterior, por el orificio uretral externo. La parte de uretra dentro del pene se llama uretra esponjosa. Además, internamente, el pene presenta tres cuerpos cilíndricos de tejido eréctil formados por un entramado de tejido conectivo y músculo liso lleno de vasos sanguíneos que, al llenarse de sangre originan la erección (13).

El cuerpo eréctil medio-ventral que yace en la parte inferior del pene rodea la uretra y se agranda distalmente para formar el glande y proximalmente forma la parte de la raíz llamada bulbo peneano (13) **(FIGURA 8).**



**FIGURA 8: Bulbo del pene (13).**

El bulbo está cubierto exteriormente por el músculo bulboesponjoso que lo asegura al diafragma urogenital. Este cuerpo eréctil se conoce como cuerpo esponjoso (13). Lateralmente están los otros dos cuerpos eréctiles llamados cuerpos cavernosos, unidos por la túnica albugínea. Sus extremos proximales forman la crura o pilares del pene. Cada pilar está rodeado por el músculo isquiocavernoso y anclado al arco púbico por la pelvis ósea (12).

### **I. 2. 5. CABEZAS FEMORALES.**

La cabeza del fémur es la parte más superior de la epífisis o extremo superior del fémur y es por donde este hueso se articula con el hueso coxal en la cadera. La cabeza femoral se conecta con el cuello anatómico del fémur y permite los clásicos movimientos del hueso. La cabeza del fémur presenta forma de una esfera en sus dos tercios de superficie, es lisa y está recubierta de cartílago articular, debido a su función: encajar en la cavidad cotiloidea del hueso coxal, conformándose así la articulación coxofemoral (14).

Por su proximidad a la próstata (14) (**FIGURA 9**), la dosis que reciben durante el tratamiento de radioterapia pélvica debe intentar minimizarse para evitar toxicidad a dicho nivel que podría desencadenar secuelas funcionales.



**FIGURA 9: Cabezas femorales en relación de vecindad con próstata (4).**

### **I.3. CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE EL CÁNCER DE PRÓSTATA.**

#### **I. 3. 1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA.**

El cáncer constituye una de las principales causas de morbilidad y mortalidad mundiales, con aproximadamente 18 millones de casos nuevos en el mundo en el año 2018 (últimos datos disponibles a nivel mundial estimados por el proyecto GLOBOCAN de la OMS (15)). Las estimaciones poblacionales indican que el número de casos nuevos va a continuar creciendo en las dos próximas décadas, alcanzando los 30 millones de casos aproximadamente en el año 2040 (16).

En España, según los datos proporcionados por la Red de Registros de Cáncer REDECAN para 2020, se estima que los tumores más frecuentemente diagnosticados en varones sean el de próstata (35.126 casos), seguido de colon y recto (26.044 casos), pulmón (21.847 casos) y vejiga urinaria (18.071 casos) (17). No disponemos de un registro de tumores nacional único para CaP, por lo que podemos hablar únicamente de estimaciones epidemiológicas.

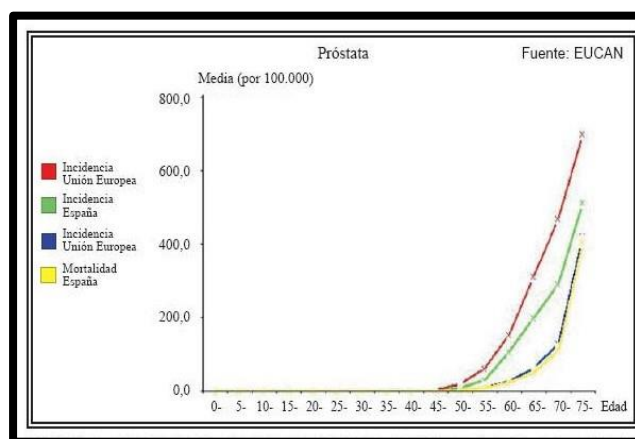
El 80% de los tumores prostáticos se diagnostican en mayores de 65 años y su incidencia aumenta con la edad (17). El número de diagnósticos de CaP localizado ha aumentado desde la introducción de la determinación del PSA, junto con la mayor sensibilización de la población (18). La supervivencia del CaP, ligada al mencionado incremento del diagnóstico precoz y a la mejoría de los tratamientos, ha ido en aumento desde los años 90, alcanzando cifras próximas al 90% a los cinco años (16) (17).

### I. 3. 2. ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO PARA CaP.

Las causas que determinan el riesgo de desarrollar un CaP no están claramente definidas si bien se reconocen como factores relacionados la edad, la raza, la herencia genética y la influencia hormonal.

#### I. 3. 2. 1. EDAD.

Si analizamos los datos del Instituto Nacional de Estadística para nuestro país junto con los europeos, estratificándolos por grupos de edad (**FIGURA 10**), observamos que en menores de 50 años el CaP es anecdótico (2% de los casos) (19). A partir de esta edad, la incidencia aumenta progresivamente, siendo la edad promedio en el momento del diagnóstico de 69 años (17).



**FIGURA 10: Incidencia por edades del CaP en España) (19).**

Datos derivados de estudios de autopsias de varones mayores de 85 años apuntan a que, en más de un 75% de las mismas, había evidencia histológica de esta enfermedad (20).

#### I. 3. 2. 2. RAZA/GRUPOS ÉTNICOS.

El CaP aparece con más frecuencia y en edad más temprana en hombres de raza negra y en varones del Caribe con ascendencia africana. Al contrario, la incidencia es menor en varones estadounidenses de raza oriental y en hispanos/latinos que en los hombres blancos que no son de origen hispano. No están claras las razones de estas diferencias raciales y étnicas aunque algunos autores apuntan a factores hormonales (16).

Sin embargo, cuando se ha analizado el impacto de la raza en la supervivencia de

hombres con cáncer de próstata localizado tratados con radioterapia externa que se han incluido en ensayos randomizados de la RTOG, no se ha podido evidenciar que la raza constituya un factor pronóstico independiente cuando se estratifican los pacientes en función del grupo de riesgo y el tratamiento realizado (21).

### **I. 3. 2. 3. HISTORIA FAMILIAR.**

El 5,7% de los varones diagnosticados de CaP tienen antecedentes familiares, de los cuales el 93% eran padres y/o hermanos (17). El riesgo se incrementa a mayor número de individuos afectados en la familia y se reduce si los diagnósticos familiares se han producido en edades tardías (20).

Tan sólo un 5-10% de los cánceres de próstata tiene un claro componente hereditario, definiéndose un verdadero CaP hereditario como tres o más familiares con CaP o dos diagnósticos en edad temprana (antes de los 50 años). El CaP hereditario está relacionado con los genes HPC1, BRCA1 y BRCA2 (20). Por este motivo, las guías NCCN recomiendan un screening precoz (a partir de los 40 años) de CaP en los pacientes con mutaciones BRCA 1 y 2 (22). Se han descubierto numerosos genes implicados en una mayor susceptibilidad al CaP en general (23).

### **I. 3. 2. 4. HORMONAS.**

El cáncer prostático es un tumor andrógeno-dependiente, estableciéndose una relación directa entre los niveles plasmáticos de androstendiona y su desarrollo (8). El mecanismo por el cual los andrógenos favorecen el desarrollo del CaP parece encontrarse en su capacidad para promover la proliferación celular e inhibir la apoptosis (24). También se ha observado una fuerte relación entre los niveles de IGF-I (*Insuline-like Growth Factor I*), que actuaría promoviendo la actividad mitógena de las células epiteliales prostáticas (25).

Clínicamente, se ha relacionado la existencia de una alta densidad ósea con la exposición mantenida a altos niveles de andrógenos, IGF-I y la ingesta de calcio. De acuerdo con los resultados obtenidos en el estudio Framingham, parece que los hombres con aumento de densidad ósea pueden tener un riesgo mayor de CaP (26).

Existen casos descritos en la literatura en los que se llegaba al diagnóstico de un CaP (usualmente de mal pronóstico) a partir de *debuts* con síndromes hiperandrogénicos,

como el Síndrome de Cushing (27). Esta dependencia androgénica ha constituido la base para el tratamiento hormonal del CaP con bloqueo androgénico, al retirar la testosterona mediante castración médica o quirúrgica.

### **I. 3. 2. 5. ESTILO DE VIDA.**

El consumo de una dieta rica en grasas puede aumentar el riesgo de padecer la enfermedad. Por otro lado, los suplementos de vitamina E y selenio y el consumo elevado de licopenos podrían tener efecto protector previniendo el daño oxidativo del ADN (28). En la mayoría de los estudios, el ejercicio no ha mostrado reducir el riesgo de CaP (16). No parece que exista una correlación entre la ingesta de alcohol y la incidencia de CaP aunque su consumo elevado incrementa el riesgo de padecer un tumor de próstata más agresivo (16). Respecto al consumo elevado de café, éste parece asociarse a una incidencia menor de CaP más avanzado (16). El tabaquismo se ha asociado a un incremento en la incidencia, así como a un mayor riesgo de recaída tras el diagnóstico (16). Algunos autores mencionan los posibles efectos de los derivados de la soja (isoflavonas) cuyo papel podría reducir la incidencia CaP (28). La hipertensión arterial (HTA) y un perímetro abdominal superior a 102 cm aumentan el riesgo de CaP en un 15% y un 56% respectivamente (29). Otros autores han asociado una mayor actividad sexual y su precocidad con un aumento del riesgo de presentar CaP, sugiriendo la implicación de una infección viral en la patogénesis. Además, teniendo en cuenta la comentada influencia hormonal, los varones más sexualmente activos podrían presentar niveles más elevados de testosterona en sangre (24). Sin embargo, otros autores relacionan un mayor número de eyaculaciones con una disminución del riesgo de CaP (30). El posible incremento del riesgo de desarrollar CaP en pacientes vasectomizados ha sido ampliamente estudiado, sin conclusiones concluyentes (20) (31).

### **I. 3. 2. 6. PATOLOGÍA PROSTÁTICA.**

Datos obtenidos de estudios observacionales han sugerido que una historia de prostatitis puede estar asociada con un aumento del riesgo de presentar cáncer de próstata aunque no se deben interpretar como resultados concluyentes (32).

Respecto a una posible asociación entre la Hipertrofia Benigna Prostática [HBP] y el CaP, pudiendo llegar a interpretarla erróneamente como una precursora, cabe considerar que si bien ambas entidades tienen en común una dependencia androgénica,

no se ha podido demostrar una relación directa. Es probable que la mayor vigilancia urológica de los pacientes con HBP conlleve a diagnosticar más cánceres prostáticos. Reseñar además, que el 80% de los tumores prostáticos se desarrollan en los lóbulos periféricos mientras que la mayoría de las áreas de HBP se originan en la zona transicional, consistiendo fundamentalmente la HBP en una proliferación estromal en contrapartida a la proliferación glandular del CaP (7) (8).

### **I. 3. 2. 7. PREVENCIÓN.**

Asociados a modificar el estilo de vida, se han intentado buscar estrategias para la prevención del CaP. En el estudio de Thompson, la administración del fármaco finasteride, inhibidor de la 5-alfa-reductasa, que impide el paso de testosterona a dihidrotestosterona, consiguió reducir un 25% el riesgo de CaP comparado con un placebo (33). Sin embargo, este medicamento causa efectos secundarios como disminución de la libido e impotencia. También se observó una mayor tasa de tumores de alto grado en los pacientes que tomaron el fármaco dentro del estudio. Sin embargo, tras un seguimiento más amplio (18 años) no se demostraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global entre ambos subgrupos (34).

El estudio REDUCE muestra, con un seguimiento de 4 años, una reducción del riesgo de incidencia de CaP del 22,8% en aquellos pacientes que han recibido dutasteride frente a placebo, además de disminución del riesgo de RAO en el mismo subgrupo de pacientes que recibían el fármaco, aunque con mayor incidencia de toxicidad cardíaca frente al subgrupo placebo (35).

En la actualidad, no se puede recomendar el uso de estos fármacos de forma estándar como agentes preventivos.

### **I. 3. 3. PRESENTACIÓN CLÍNICA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA.**

En las primeras fases, cuando el tumor está limitado a la próstata, el paciente puede estar asintomático o presentar síntomas obstructivos leves atribuibles a HBP (disminución del calibre o interrupción del flujo miccional de orina; aumento de la frecuencia de la micción, sobre todo nocturna; dificultad para orinar o escozor durante la micción) conocidos como síntomas del tracto urinario inferior [STUI].

Cuando los tumores son localmente avanzados se acompañan de síntomas

obstructivos claros; además, puede haber hematuria o signos de infección. Pueden aparecer edema de miembros inferiores (debido al crecimiento de ganglios linfáticos regionales), dolores óseos (por extensión tumoral al hueso) e incluso debilidad o pérdida de fuerza extremidades (por compresión de la médula espinal), dolor por infiltración local (pelvis congelada), síndromes paraneoplásicos o síntomas derivados de la localización de las metástasis.

### **I. 3. 4. DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA.**

Los pilares actuales del diagnóstico inicial del CaP son la determinación del PSA y el tacto rectal, aunque el diagnóstico anatomopatológico es imprescindible para la confirmación histológica de la enfermedad.

#### **I.3.4.1. PSA COMO MARCADOR PARA EL CÁNCER DE PRÓSTATA.**

El diagnóstico del CaP comienza con la determinación del PSA, usualmente elevado, en sangre. Debido a su alta sensibilidad se suele utilizar como test inicial. Dicho marcador analítico se puede solicitar como *screening* (cribado poblacional) o dirigido (varón con clínica y/o tacto rectal sospechoso). Si bien en nuestro país no hay un protocolo unánime para el cribado, la Asociación Española de Urología [AEU] recomienda la realización del PSA bianual en los varones de 50 a 65 años, o antes si tienen antecedentes familiares de CaP (36) o predisposición genética (22). Otras asociaciones, como la Asociación de Medicina Familiar y Comunitaria, postulan a sólo solicitarlo de forma dirigida, para evitar el sobrediagnóstico y el sobretratamiento (36). Los varones con una esperanza de vida inferior a 15 años no se benefician de la determinación de PSA en un programa de cribado (36). Lo cierto es que, de rutina, por la gran accesibilidad de esta prueba, es solicitada a una gran parte de los varones comprendidos en ese rango de edad.

El PSA fue identificado en humanos en 1970. Posteriormente, fue purificado y caracterizado en 1979 por Wang y aislado en suero humano en 1980. Es una glicoproteína de la familia de las calicreínas humanas, secretada en altas concentraciones en el líquido seminal. Circula mayormente en formas unidas (complejos) pero también en formas no unidas (libre) que pueden ser medidas mediante determinaciones analíticas (37).

En el año 1986 un primer estudio propuso un valor de corte de PSA de 4,0 ng/ml

(38). En el año 1994, la *Food and Drug Administration* [FDA] estableció este corte de 4,0 ng/ml como valor discriminante para recomendar la biopsia de próstata (39). Posteriormente se introdujo el concepto de “zona gris” que define el grupo de pacientes con unos valores de PSA entre 4,0 y 10,0 ng/ml. Una concentración de PSA inferior a 4,0 ng/ml no excluye definitivamente la posibilidad de cáncer de próstata (TABLA 1). Como consecuencia, algunos estudios posteriores, y la nueva estandarización promovida por la OMS, han establecido niveles ligeramente inferiores para decidir la realización de biopsias, o bien la inclusión de algún criterio adicional (40).

NIVEL DE PSA (ng/ml)	RIESGO DE CaP (%)
0-0,5	6,6
0,6-1	10,1
1,1-2	17,0
2,1-3	23,9
3,1-4	26,9

**TABLA 1: Riesgo de CaP en relación con valores reducidos de PSA** (40).

A fin de homogeneizar criterios, la *European Association of Urology* [EAU] expone en sus guías la necesidad de definir el umbral de PSA que indique el mayor riesgo de CaP (40). El nivel de PSA es un parámetro continuo: cuanto mayor sea el valor, mayor será la probabilidad de existencia de cáncer. La concentración sérica de PSA está directamente relacionada con la edad y con el volumen prostático. El PSA aumenta aproximadamente 0,04 ng/ml al año, es decir, un 3,2% aproximadamente cada año (41).

Se han descrito diversas modificaciones en el valor del PSA sérico que pueden mejorar su especificidad para la detección precoz del CaP. Así, en un ensayo prospectivo multicéntrico, el CaP se detectó mediante biopsia en el 56% de los varones con un PSA libre/total [PSA<sub>l</sub>/PSA<sub>t</sub>] < 0,10, pero sólo en el 8% de los casos con un PSA<sub>l</sub>/PSA<sub>t</sub> > 0,25. Estos datos se confirmaron en una reciente prueba de cribado sobre 27.730 varones con una concentración sérica de PSA de entre 2,1 y 10 ng/ml. Mediante el uso de PSA<sub>l</sub>/PSA<sub>t</sub> el número de biopsias innecesarias se redujo de forma significativa y la tasa de detección del CaP aumentó también significativamente (40). Por dicho motivo, el ratio PSA libre/PSA total tiene particular interés en el momento de decidir la necesidad de efectuar

una biopsia en la zona “gris” del rango de PSA (42) (43). Diversos autores recomiendan efectuar la biopsia prostática no solamente cuando la concentración de PSA es superior a 10,0 ng/ml o el tacto rectal es sospechoso, sino también en pacientes con una concentración de PSA entre 4,0 y 10,0 ng/ml y un porcentaje de PSA libre inferior al valor discriminante, que según la tecnología de medida utilizada puede variar ligeramente. En nuestro método, un ratio superior a 0,13 parece indicativo de ausencia de carcinoma prostático (39).

Otros conceptos cada vez más extendidos en la práctica clínica como son la velocidad del PSA y el tiempo de duplicación del PSA [DT PSA] tienen un uso limitado en el diagnóstico del CaP debido a varias cuestiones sin resolver, entre las que se incluyen factores de confusión (volumen total de la próstata, hiperplasia prostática benigna), el intervalo entre determinaciones de PSA y la aceleración/desaceleración de la velocidad y el tiempo de duplicación del PSA con el paso del tiempo (44). Los estudios prospectivos no han demostrado que estas medidas puedan proporcionar información adicional en comparación con el PSA aislado en el diagnóstico inicial del CaP aunque sí puedan resultar útiles en el posterior seguimiento de los pacientes (40).

El primer nivel elevado de PSA no debería suponer biopsia inmediata, pero debería verificarse tras un par de semanas mediante el mismo ensayo bajo condiciones estándar, excepto en el caso de valores de PSA elevados > 20 ng/ml una vez excluida la prostatitis. Esto es debido a que, en ausencia de CaP, otras situaciones clínicas como la prostatitis aguda y especialmente la HBP, son las principales causas de falsos positivos para la concentración de PSA (38).

A diferencia de los marcadores séricos mencionados anteriormente, el biomarcador antígeno de cáncer de próstata 3 [ACP3] se mide en el sedimento urinario obtenido tras un masaje prostático. La determinación de este ARN específico del CaP es experimental. A escala poblacional parece ser de utilidad, pero su impacto en el paciente individual sigue siendo altamente cuestionable. El marcador molecular podría ayudar en el proceso de toma de decisiones en lo relativo a una posible repetición de la biopsia en varones con una primera biopsia con resultado negativo, pero con sospecha persistente de CaP. Los varones con biopsia de seguimiento con resultado positivo presentaron puntuaciones de ACP3 significativamente mayores en comparación con los varones con

una segunda biopsia con resultado negativo (69,5 frente a 37,7;  $p < 0,001$ ) (40). En varones con un PSAI/PSAt  $< 10$ , la puntuación de ACP3 se identificó como un factor pronóstico significativo del CaP. Sin embargo, en varones con un PSAI/PSAt del 10-20 y  $> 20$  el porcentaje de biopsias positivas se incrementaba del 17,8 al 30,6% y del 23,9 al 37%, respectivamente, si se utilizaba una puntuación de ACP3  $> 30$  (38).

El “Test de las 4K” es una combinación ponderada de siete variables: cuatro calicreínas séricas (PSA total, PSA libre, calicreína humana 2 o hK2 y PSA intacto) y tres variables clínicas (edad, tacto rectal y existencia o no de biopsia previa). Ofrece una probabilidad individual del riesgo de albergar un CaP de alto riesgo (45).

#### **I. 3. 4. 2. TACTO RECTAL.**

El tacto rectal [TR] como método diagnóstico del CaP tiene un 70% de sensibilidad, con una especificidad del 50% y un factor predictivo positivo del 40% (46). Además presenta algunas limitaciones por lo que hay que realizar las siguientes consideraciones (47):

- Puede detectar tumores en la parte lateral y posterior de la glándula prostática.
- Todos los hombres que presentan una induración, asimetría o un nódulo palpable de la próstata, requieren una evaluación posterior para descartar la presencia de cáncer de próstata; especialmente si tienen más de 45 años o presentan otros factores de riesgo de la enfermedad.
- Está indicada la realización de una biopsia de próstata en los hombres con una exploración sospechosa, aunque los niveles de PSA sean normales.
- De un 25% a un 35% de tumores de próstata no son detectables mediante el tacto rectal independientemente de los valores de PSA, al estar localizados en una zona no palpable o estar en un estadio T1.
- Presenta una falta de reproducibilidad que puede llevar a sobreestimar o infraestimar la extensión de la enfermedad.

#### **I. 3. 4. 3. CONTRIBUCIÓN RADIOLÓGICA AL DIAGNÓSTICO.**

#### **I.3.4.3.1. Ecografía transrectal.**

En 1971, Watanabe obtuvo las primeras imágenes ecográficas transrectales de la próstata con aplicación clínica. Las sondas endorrectales comerciales disponibles en la actualidad permiten la visualización completa de la glándula prostática tanto en el plano transversal como en el sagital (48). La evaluación completa de la próstata incluye la exploración de dichos planos para obtener el volumen de la glándula y examinar la zona central y la zona periférica en busca de lesiones hipoeoicas y de anomalías del contorno.

La incidencia de tumor en los nódulos hipoeoicos es muy variable oscilando entre el 11% y el 69%, en función de los hallazgos del TR y de los niveles de PSA (48). Existen otras patologías benignas como los nódulos de HBP en la zona de transición, los infartos, procesos inflamatorios, atrofia glandular y estructuras anatómicas normales (vasos sanguíneos, tejido muscular liso del ápex prostático o la entrada de las vesículas seminales) que pueden producir áreas hipoeoicas en la ecografía (49). Un 39% de los tumores de próstata son isoecoicos y hasta un 1% pueden ser hiperecoicos en la escala convencional de grises de la ecografía.

La literatura muestra que la sensibilidad de esta exploración es del 70%-92% con una especificidad del 40%-79% y un valor predictivo positivo del 15%-35%. Esta baja especificidad condiciona su utilidad de forma aislada en el diagnóstico del CaP (49).

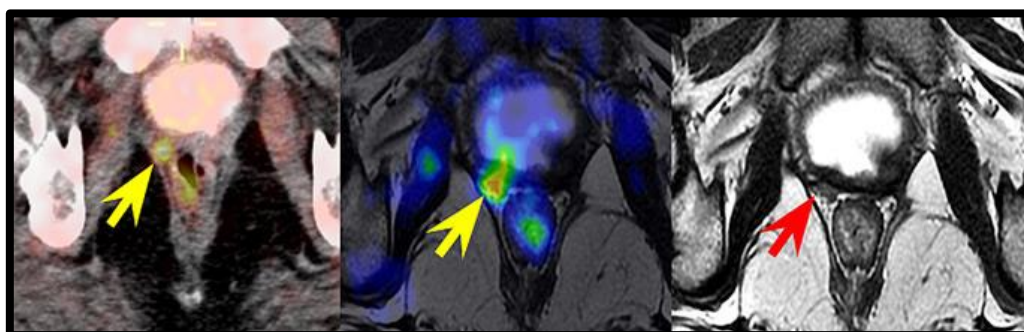
La ecografía transrectal [ETR] permite no sólo mejorar la aproximación diagnóstica, sino contribuir a la estadificación local y guiar las biopsias para obtener un diagnóstico de confirmación y sirve como ayuda para la indicación y planificación de tratamientos como la braquiterapia, HIFU y la crioterapia. Además, permite una monitorización de la respuesta al tratamiento, detección de cáncer residual después del tratamiento con radioterapia, detección de cáncer residual en los pacientes con CaP en estadio T1a y detección de la recidiva pélvica después de la cirugía radical de próstata o vejiga (49).

#### **I.3.4.3.2. Resonancia magnética multiparamétrica (RMmp).**

En 2012, la Sociedad Europea de Radiología Urogenital [ESUR], define RMmp como el uso de al menos tres parámetros específicos para el diagnóstico del CaP: un

parámetro de imagen estática de alta resolución, que debe pertenecer a una secuencia axial, sagital y coronal en T2 y al menos dos parámetros dinámicos (secuencia de difusión, secuencia de contraste y/o espectroscopia), ya que, el uso de más de un parámetro dinámico aumenta la tasa de detección de CaP en comparación con la utilización de un sólo parámetro (50) (51). Desde entonces, se considera la RMmp de próstata como estándar para la valoración por imagen de la próstata (50).

En la RM, se diferencian la próstata periférica, que se corresponde histológicamente con la zona periférica, y la próstata central, que se corresponde con la zona central alrededor de los conductos eyaculadores, la zona de transición alrededor de la uretra y el estroma fibromuscular anterior. Las secuencias T1 y T2 proporcionan una descripción de la anatomía de la próstata. La secuencia dinámica tras la administración de gadolinio es superior a la T2 para la localización del CaP. Las imágenes de espectroscopia ponen de manifiesto los bajos niveles de citrato y los altos niveles de colina presentes en el CaP, comparados con el tejido prostático benigno (52) (**FIGURA 11**).



**FIGURA 11: RMmp de lesión prostática maligna (53).**

La clasificación PI-RADS (*prostate imaging reporting and data system*) es un sistema de puntuación para comunicar la probabilidad de malignidad y ayudar a disminuir la variabilidad interobservador en la interpretación de las imágenes de la RMmp (54):

-PI-RADS 1: Probabilidad muy baja de presentar un carcinoma clínicamente significativo.

-PI-RADS 2: Probabilidad baja de presentar un carcinoma clínicamente significativo.

-PI-RADS 3: Probabilidad intermedia de presentar un carcinoma clínicamente significativo.

-PI-RADS 4: Probabilidad alta de presentar un carcinoma clínicamente significativo.

-PI-RADS 5: Probabilidad muy alta de presentar un carcinoma clínicamente significativo.

Hasta 2018, no existía suficiente bibliografía publicada para que las guías recomendaran la realización de RMmp previamente a la biopsia en todos los pacientes con sospecha de CaP (40). Tras la publicación de la revisión bibliográfica de la Cochrane a cargo de Drost y colegas (55) (56) (57), las Guías Europeas de Urología de 2019 han recomendado la realización de la RMmp en pacientes con sospecha de CaP y sin biopsia previa con un nivel de evidencia 1a (29).

Con RMmp previa a la biopsia prostática se pueden llevar a cabo diferentes tipos de biopsia *target* o dirigida, que es aquel tipo de biopsia prostática que se realiza tomando cilindros dirigidos específicamente a la zona sospechosa en la RMmp de próstata (fusión o en tiempo real) (58). El estudio MRI-FIRST concluye que no hay diferencia de rendimiento diagnóstico entre realizar una biopsia sistemática y una dirigida, pero que ambas opciones son complementarias, por lo que la obtención de una RMmp antes de la biopsia puede mejorar la detección del CaP, aunque no evita la necesidad posterior de una biopsia (59). El estudio PRECISION demostró que el uso de la RMmp fue superior a la biopsia guiada por ecografía transrectal en varones sin biopsia previa (60).

#### **I. 3. 4. 4. BIOPSIA PROSTÁTICA.**

El diagnóstico de confirmación del CaP, al igual que el de todos los tumores por definición, viene dado por la confirmación anatomopatológica de células cancerosas.

##### **I.3.4.4.1. Indicaciones.**

Está indicado realizar una biopsia de próstata en aquellos pacientes que presenten un PSA  $\geq 10$  ng/ml confirmado y/o los que el TR sea sospechoso, independientemente de los valores de PSA (40). Si el PSA oscila en la franja entre 2,5 y 10 ng/ml, la indicación de biopsia se puede optimizar en base a los resultados obtenidos de otras formas moleculares del PSA (PSA libre, velocidad de PSA, tiempo de duplicación del PSA),

determinación de ACP3, test de las 4k (38), calculadoras de riesgo de CaP o por la realización de una RMmp.

Las calculadoras de riesgo pueden ser útiles para ayudar a determinar de manera individual cuál puede ser el potencial riesgo de CaP de un individuo, reduciendo así el número de biopsias innecesarias. En la actualidad disponemos de varias, desarrolladas a partir de estudios como son el *Prostate Cancer Prevention Trial* o el *European Research Screening Prostate Cancer* (40), sin que por el momento ninguna haya demostrado superioridad sobre otra, tales como (48):

- <http://prostatecancer-riskcalculator.com/seven-prostate-cancer-risk-calculators>

- <http://deb.uthscsa.edu/URORiskCalc/Pages/calcs.jsp>

- <http://sunnybrook.ca/content/page=occ-prostatecalc>

Ante la persistencia de una elevada sospecha de cáncer en pacientes que hayan tenido una biopsia previa negativa se recomienda realizar una biopsia de saturación (detecta de manera adicional un 38% de CaP) o una biopsia guiada por RMmp (61). Según la guía de práctica clínica de la EAU (40), la biopsia de próstata debería repetirse en los siguientes supuestos:

- Cuando el PSA continúe elevándose o permanezca elevado.
- Si existe la sospecha de un tumor prostático en el TR (5-30% riesgo de padecer un CaP).
- Si en el análisis histológico aparece una proliferación acinar de pequeñas células (40% riesgo), una neoplasia intraepitelial de próstata de alto grado masiva (30% riesgo) o si aparecen unas pocas glándulas atípicas adyacentes a una neoplasia intraepitelial de próstata de alto grado (50% riesgo).
- Si la RM multiparamétrica muestra hallazgos sugestivos de tumor en pacientes con alta sospecha de CaP en los que la primera biopsia haya sido negativa, mejorándose la tasa de detección del 34% al 51% (61).

#### **I.3.4.4.2. Técnica.**

La biopsia de próstata por vía transrectal fue propuesta en 1937 por Astraldi. En 1980 se describió la biopsia de próstata ecodirigida por vía transperineal y en 1981 se

describió la biopsia de próstata transrectal ecodirigida. Posteriormente, Top-Pedersen comunicó los resultados de la biopsia transrectal ecodirigida con un dispositivo automático de punción. Hodge y colaboradores, publicaron en 1989 una serie de biopsia de próstata sextante transrectal ecodirigida en la que obtenían 6 cilindros de la línea media parasagital a medio camino entre el borde lateral y la línea media de la próstata en ambos lóbulos a la altura de la base, en la porción media y en el ápex. Esta técnica aumentaba el rendimiento en comparación con las biopsias dirigidas a nódulos hipoecoicos y pasó a ser considerada como el estándar (62). Stamey y Levine modificaron la técnica posteriormente, para aumentar su rendimiento. Teeris, Bazinet y Fleshner sugirieron incluir en las sucesivas biopsias el muestreo rutinario de la zona de transición de la próstata debido a que el 20-30% de los tumores se originan en dicha zona (62) (63). Algunos autores diseñaron técnicas basadas en el aumento del número de cilindros y biopsias de otras regiones de la próstata (64) (65). Se ha informado de una tasa de detección de alrededor del 10-35% en segundas biopsias tras una primera biopsia negativa (40).

Las Guías de Práctica Clínica de la EAU recomiendan en la actualidad tomar 10 - 12 muestras de ambos lóbulos prostáticos en el ápex, meso y base en el plano lateral así como en el parasagital (40). Habitualmente, se prefiere el abordaje transrectal al transperineal por ser más fácil de realizar, sin que haya diferencias en la tasa de detección de tumores prostáticos entre ambas (43-53% y 36-47%, respectivamente) (64) (65). El nomograma de Viena optimiza la rentabilidad de la biopsia calculando el número de muestras en función de la edad del paciente y el volumen prostático, indicando biopsias de entre 6 y 18 cilindros (66).

La biopsia de saturación incluye al menos 24 cilindros y se realiza por vía transperineal. Debe emplearse tras, al menos, una primera biopsia negativa, en pacientes con sospecha alta de malignidad y no debe considerarse como un procedimiento de primera elección por tratarse de un método más cruento y de mayor complejidad (67).

#### **I.3.4.4.3. Complicaciones.**

Por norma general, las biopsias prostáticas son procedimientos ambulatorios bien tolerados y poco dolorosos, especialmente desde la introducción de la infiltración anestésica de los plexos neurovasculares (48). Sin embargo, como cualquier

procedimiento médico puede presentar ciertos efectos secundarios y complicaciones como hematuria (2-84%), hematoquecia (1,3%-45%), hemospermia (33%) o disfunción eréctil transitoria (34%) (68).

A pesar de la profilaxis antibiótica, un 5,2% los varones sometidos a una biopsia de próstata tuvieron una infección del tracto urinario sintomática (68). Entre un 6% y un 25% de los pacientes experimenta un empeoramiento transitorio de la STUI a corto plazo. La tasa de retención aguda de orina [RAO] es del 0,4-6% (68). Aunque excepcional, existen casos descritos de muerte (1,3%) como resultado de un shock séptico, una gangrena de Fournier o de un agravamiento en cualquier condición médica existente (48).

#### **I.3.4.4.4. Histopatología.**

Desde el punto de vista anatomopatológico, más del 95% de los cánceres de próstata son adenocarcinomas. En su mayoría, son adenocarcinomas de tipo acinar que recuerdan al tejido prostático glandular normal (48). Existen además variantes de adenocarcinoma de peor pronóstico como los subtipos mucinoso y en anillo de sello (48).

La mayoría de los carcinomas prostáticos con diferenciación neuroendocrina son adenocarcinomas con células neuroendocrinas dispersas. Los carcinomas anaplásicos de células pequeñas puros de la próstata son raros, pero, altamente agresivos y representan menos del 1% de todos los tumores prostáticos (69). Otros tumores más raros que pueden aparecer en la próstata son los de células escamosas, transicionales o sarcomas, todos ellos de peor pronóstico que el adenocarcinoma convencional (69).

En todas las zonas glandulares puede asentar el cáncer de próstata, si bien en la zona periférica se desarrollan aproximadamente el 75% de los casos. Dada la proximidad al ápex de estos tumores y la ausencia de bandas colágenas en este área trapezoidal, hace más fácil su extensión extraglandular. En cambio, en la zona central asientan sólo un 10% de los cánceres (7).

En la zona transicional es donde más frecuentemente se observan los cambios de HPB, con aumento de su tamaño y separada de la zona central y periférica por una capa fibromuscular con depósitos de cuerpos amiláceos calcificados. En esta zona se estima que asientan el 15% de los tumores malignos de la próstata. No es palpable y dada la relativa resistencia de la cápsula a la invasión local, puede llegar a adquirir tamaños

considerables, con elevación de marcadores y tacto normal. Dada la ausencia de cápsula en la zona de penetración de los conductos eyaculadores, el tumor tiene un lugar factible para la extensión extracapsular (7).

La multifocalidad de los cánceres prostáticos es muy elevada, llegando hasta un 73 % de los casos detectados por cribado de próstata (70).

La guía de práctica clínica de CaP de la EAU (40) recomienda que la terminología usada en el informe de las biopsias prostáticas sea la expuesta por Van der Kwast (40):

- Benigna/negativa para malignidad.
- Inflamación activa.
- Inflamación granulomatosa.
- Neoplasia intraepitelial de alto grado [PIN].
- Neoplasia intraepitelial de alto grado con glándulas atípicas, sospechosa de adenocarcinoma.
- Proliferación microacinar atípica, foco de glándulas atípicas, lesión sospechosa de adenocarcinoma.
- Adenocarcinoma.

La neoplasia intraepitelial prostática (entidad conocida por las siglas en inglés PIN), se define como una proliferación intraluminal de las células secretoras del sistema ductalacinar de la próstata. Se caracteriza por un espectro de rasgos de atipia citológica que incluyen desde cambios mínimos casi indistinguibles hasta carcinoma (8). A mayor atipia, se considera un mayor grado de agresividad histológica. Muy probablemente, el PIN de alto grado es el precursor de algunas formas de carcinoma prostático, por este motivo algunos autores lo han considerado como un carcinoma “in situ” (71).

Un dato fundamental que nos proporciona el patólogo en los informes de las biopsias de cara a un posterior manejo del tratamiento y conocer el pronóstico es el Grado de Gleason. Los patólogos clasifican los cánceres de próstata utilizando números de 1 a 5 en base al grado de similitud que existe entre las células en el tejido canceroso y las células del tejido normal cuando se las observa al microscopio (**FIGURA 12**). Esto se denomina sistema de Gleason (72). Los grados 1 y 2 no se suelen usar para las biopsias; la mayoría de las muestras de biopsias son de grado 3 o mayor. Si el tejido canceroso se parece mucho al tejido prostático normal, se le asigna un grado 1. Si las células cancerosas

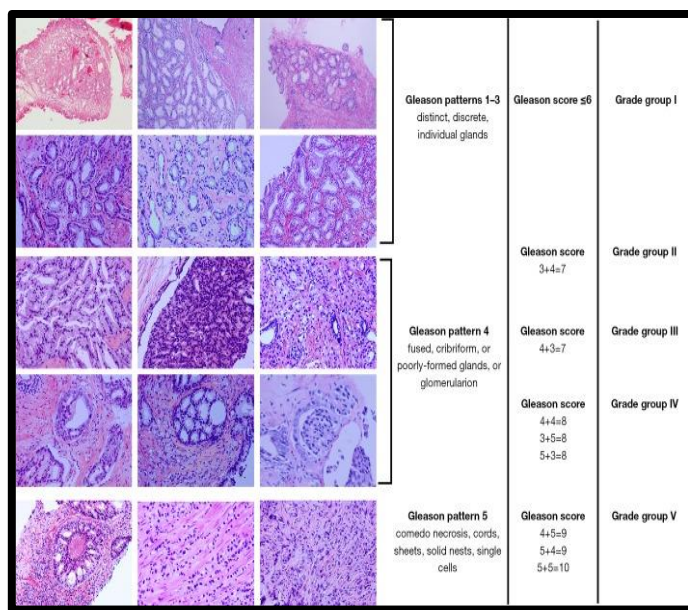
y sus patrones de crecimiento se ven muy anormales, se le asigna un grado 5. Los grados 2 al 4 tienen características entre estos extremos.

Debido a que los cánceres de próstata a menudo tienen áreas con diferentes grados, se asigna un grado a las dos áreas que forman la mayor parte del cáncer. Estos dos grados se suman para obtener un puntaje de Gleason. El *score* de Gleason más alto puede ser de 10. El primer número asignado es el grado más común en el tumor. Dado que los grados 1 y 2 no se utilizan para las biopsias, el *score* de Gleason menor de un cáncer en una biopsia de la próstata es 6. Estos cánceres pueden llamarse bien diferenciados o de bajo grado y son menos agresivos; es decir, tienden a crecer y a propagarse lentamente. A los cánceres con *score* de Gleason de 8 a 10 se les llama cánceres pobremente diferenciados o de alto grado. Estos cánceres suelen crecer y propagarse más rápidamente, aunque un cáncer con un *score* de Gleason de 9 a 10 tiene el doble de probabilidades de crecer y propagarse rápidamente que un cáncer con un *score* de Gleason de 8. Los cánceres con *score* de Gleason de 7 (grado intermedio) pueden identificarse como *score* de Gleason de  $3+4=7$  o *score* de Gleason de  $4+3=7$ .

Desde su descubrimiento hasta la actualidad, la puntuación de Gleason ha demostrado ser el factor pronóstico más importante debido a su correlación con el estadio de la enfermedad, recurrencia bioquímica y clínica y la supervivencia cáncer-específica (73). Por ello, ha sido extensamente utilizada en la práctica clínica y la investigación y se le ha categorizado como la clasificación global y estándar para el cáncer de próstata por numerosas organizaciones, incluyendo la OMS y la Unión Internacional contra el Cáncer [UICC] (72). En España, el 56,5% de los pacientes diagnosticados de CaP son Gleason  $\leq 6$ , el 26,7% son Gleason 7 y el 16,8% Gleason  $> 7$  (48).

El sistema de Gleason fue revisado en 2005 y 2014. En el año 2016, según las recomendaciones previas de la ISUP (*International Society of Urological Pathology*) en combinación con el libro azul de la OMS del 2016, se reitera el uso del sistema de gradación para el cáncer de próstata en cinco niveles (del 1 al 5) en el cual se dividen las puntuaciones de Gleason en  $\leq 6$ ,  $3+4$ ,  $4+3$ ,  $8$  y  $>8$ , respectivamente (72). Trabajos recientes sugieren que cada uno de estos grados se asocia con un riesgo diferente de presentar recurrencia bioquímica por CaP y se está estudiando su correlación genómica. Según Rubin, Girelli & Demichelis se ha observado una frecuencia incrementada de

amplificaciones, deleciones y mutaciones puntuales no sinónimas a medida que se eleva el grupo de riesgo; y de manera interesante, el grado 1 (bajo riesgo) fue enteramente haploide, mientras que los grados 2-5 mostraron incremento en la frecuencia poliploide. Además, se demostró que las gradaciones 1-2-3 presentan perfiles genómicos distintos y que los niveles 4-5 exhiben una genómica similar. Estas observaciones de la genómica del cáncer proveen soporte a la hipótesis de que a mayor puntuación mayor alteración genómica. Este estudio ha sido el primero en correlacionar la genómica con gradación del cáncer de próstata (74). Las modificaciones realizadas a la escala de Gleason y el sistema de gradación ISUP (FIGURA 12) (TABLA 2) representan un avance significativo en cuanto a la patología de la próstata y permiten categorizar a los pacientes de una manera más precisa según los hallazgos histopatológicos del tumor y su pronóstico (72); sin embargo, se debe continuar estudiando esta escala de manera más detallada para que la misma sea un reflejo del comportamiento tumoral.



**FIGURA 12: Patrones del sistema Gleason, agrupados según última modificación ISUP (72).**

GRADO ISUP	PUNTUACIÓN GLEASON	DEFINICIÓN
1	2-6	Sólo 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, fusiformes y mal formadas con un menor componente de glándulas bien formadas.
4	4+4=8	Sólo glándulas cribiformes, mal formadas y 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 Gleason modificado por ISUP (72)**

### I. 3. 5. ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA. SISTEMA TNM.

La clasificación TNM aplicable para la mayor parte de los tumores sólidos y la más extendida en la práctica clínica, también tiene cabida para el CaP (40) (75) (**TABLA 3**).

Tx	No se puede valorar la existencia de tumor primario.
T0	No existe evidencia de tumor primario.
T1	Clínicamente no existe tumor palpable ni en pruebas de imagen.
T1a	Tumor histológico incidental en menos del 5% del tejido reseado.
T1b	Tumor histológico incidental en más del 5% del tejido reseado.
T1c	Tumor identificado en biopsia con aguja (por ejemplo debido a PSA elevado).
T2	Tumor limitado a la próstata.

T2a	Afecta la mitad de un lóbulo o menos.
T2b	Afecta más de la mitad o un lóbulo, pero no los dos lóbulos.
T2c	Afecta a ambos lóbulos.
T3	El tumor se extiende a través de la cápsula prostática.
T3a	Extensión extracapsular (unilateral o bilateral).
T3b	Invade las vesículas seminales.
T4	El tumor se fija o invade las estructuras adyacentes sin incluir las vesículas seminales, como el esfínter externo, recto, vejiga, músculos elevadores y/o la pared pélvica.
Nx	No se han valorado los ganglios linfáticos regionales.
N0	Ausencia de afectación de ganglios linfáticos regionales.
N1	Afectación de ganglios linfáticos regionales.
M0	Ausencia de metástasis.
M1	Metástasis a distancia.
M1a	Afectación de ganglios linfáticos no regionales.
M1b	Metástasis óseas.
M1c	Otras metástasis, con o sin metástasis óseas.

**TABLA 3: TNM para el Cáncer de Próstata (7ª Edición) (75).**

Según el escenario ante el que nos encontremos existen diferentes clasificaciones TNM basadas en el sistema mencionado. Así podemos encontrarnos según el estadio los siguientes TNM (76):

- *Clinico* [cTNM]: Por definición es pre-tratamiento, basado en la exploración física y estudios de imagen. En esta clasificación se pueden incluir resultados de biopsias. El estadio clínico suele infraestadificar al paciente.
- *Patológico* [pTNM]: Se basa en el estadio clínico complementado por hallazgos intra-operatorios y la evaluación patológica de especímenes resecados quirúrgicamente.

El sistema TNM fue desarrollado por la AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) en colaboración con la UICC (*Unión Internacional Contra Cáncer*). Desde su primera edición en 1977, se ha actualizado en diferentes ocasiones (4). Se recoge más pormenorizadamente la séptima edición del año 2009 (TABLA 3) por ser la empleada en la recogida de datos de los pacientes de nuestro trabajo.

En función de la catalogación según el sistema TNM, el valor de PSA y el grado de Gleason, la AJCC clasifica a los pacientes por grupos según pronóstico (TABLA 4) (76).

GRUPO	T	N	M	PSA	GLEASON
I	T1a-c	N0	M0	<10	≤6
I	T2a	N0	M0	<10	≤6
IIA	T1a-c	N0	M0	<20	7
IIA	T1a-c	N0	M0	10-20	≤6
IIA	T2a	N0	M0	10-20	≤6
IIA	T2a	N0	M0	<20	7
IIA	T2b	N0	M0	<20	≤7
IIA	T2b	N0	M0	PSAx	Gleason x
IIB	T2c	N0	M0	Cualquier PSA	Cualquier Gleason
IIB	T1-2	N0	M0	PSA ≥ 20	Cualquier Gleason
IIB	T1-2	N0	M0	Cualquier PSA	≥ 8
III	T3a-b	N0	M0	Cualquier PSA	Cualquier Gleason
IV	T4	N0	M0	Cualquier PSA	Cualquier Gleason
IV	Cualquier T	N1	M0	Cualquier PSA	Cualquier Gleason
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier PSA	Cualquier Gleason

**TABLA 4: Estadios del CaP/ Grupos pronósticos (TNM 7ª edición) (75).**

A finales de 2017, se publicó la octava edición del TNM que presenta varios cambios (*resaltados en amarillo*) que podrían influir sobre las decisiones de tratamiento (**TABLA 5**) (76):

- Se han eliminado las subcategorías de pT2.
- Se incorporan los GG (*Grade Group* o grupos según grado histológico, agrupando a su vez diferentes puntuaciones de Gleason).
- Una concentración sérica de PSA ≥20 ng/ml y una puntuación GG-5 se han reclasificado como grupos de estadios según AJCC IIIA y IIIC, respectivamente.

T	N	M	PSA	GRADE GROUP	GRUPO PRONÓSTICO
cT1a-c, cT2a	N0	M0	<10	1	I
pT2	N0	M0	<10	1	I
cT1a-c, cT2a, pT2	N0	M0	10-20	1	IIA
cT2b-c	N0	M0	<20	1	IIA
T1-2	N0	M0	<20	2	IIB
T1-2	N0	M0	<20	3	IIIC
T1-2	N0	M0	<20	4	IIIC

T1-2	N0	M0	≥20	1-4	IIIA
T3-4	N0	M0	CUALQUIERA	1-4	IIIB
Cualquier T	N0	M0	CUALQUIERA	5	IIIC
Cualquier T	N1	M0	CUALQUIERA	CUALQUIERA	IVA
Cualquier T	Cualquier N	M1	CUALQUIERA	CUALQUIERA	IVB

**TABLA 5: Modificaciones TNM en su 8ª edición/Grupos Pronósticos AJCC**

(76).

Es fundamental discernir si nos encontramos ante tumores órgano-confinados o con afectación regional o a distancia, dado que ello tendrá implicaciones pronósticas y de manejo terapéutico.

### **I. 3. 5. 1. ESTADIFICACIÓN T.**

El primer nivel es la evaluación del estadio tumoral local, en la que la distinción entre enfermedad intracapsular (T1-T2) y extracapsular (T3-T4) (40). La determinación del estadio clínico exclusivamente con el TR es inexacta, pudiendo llevar a una infraestadificación en 30-60% de los casos si se utiliza como única forma de estadificación (77) Sin embargo, sólo se recomiendan exploraciones más exhaustivas para lograr una estadificación T adecuada en casos seleccionados en los que una estadificación precisa afecte directamente a la decisión terapéutica (40).

La ecografía transrectal tiene baja rentabilidad en la detección de extensión extracapsular con una sensibilidad del 38-63%, una especificidad del 76-90% y un valor predictivo positivo del 55-94 % (49). La ETR no puede determinar la extensión del tumor con exactitud suficiente para recomendar su uso sistemático en la estadificación (40). La combinación de TR y ETR detecta CaP T3a con mayor exactitud que cualquiera de estos métodos por separado (40).

La RMmp está indicada también en la estadificación local en casos dudosos cT2b-cT3a para identificar afectación extraprostática y de vesículas seminales (capacidad diagnóstica superior al 84%), así como de estructuras adyacentes, siempre que el resultado pueda modificar la actitud terapéutica a seguir (52).

### **I. 3. 5. 2. ESTADIFICACIÓN N.**

Los modelos predictivos, como las tablas de Partin emplean distintas características del CaP (PSA, Gleason, estadio clínico) para calcular el riesgo de

afectación ganglionar permitiendo clasificar a los pacientes en aquellos que tienen bajo (< 5% probabilidad) e intermedio-alto riesgo de presentar afectación linfática regional (40) (78). La linfadenectomía pélvica es un método fiable para valorar la afectación ganglionar. Sin embargo, es un procedimiento caro, invasivo y asociado con una importante morbilidad (78).

Las pruebas más indicadas para establecer la afectación linfática son la tomografía computerizada (TC) y la RM (40). La especificidad de ambas es del 97%, sin embargo, la sensibilidad es de un 36-70% dado que no son capaces de detectar afectación ganglionar microscópica (78) (79). La TC es la prueba de imagen que proporciona mayor detalle anatómico en general y permite detectar, además de la afectación linfática, la afectación extracapsular (con alta especificidad pero baja sensibilidad) y la enfermedad visceral metastásica (78).

Las guías de práctica clínica de la EAU (40) recomiendan realizar una TC en los siguientes supuestos (al menos uno):

- pacientes con PSA  $\geq$  20 ng/ml,
- pacientes con un estadio clínico local > cT2c,
- pacientes con Gleason score  $\geq$  8.

Las guías de práctica clínica de la NCCN recomiendan realizar una TC en los siguientes supuestos (22):

- pacientes con estadio cT3 y cT4.
- pacientes con estadio cT1 y cT2 en los que la probabilidad de afectación ganglionar exceda el 10%, calculado mediante la fórmula de Roach:  $2/3 \text{ PSA} + ((\text{Gleason} - 6) \times 10)$  (40). Dado que dicha fórmula sobreestima los pacientes cN+, el nivel de evidencia de esta recomendación es bajo.

Respecto al papel de la resonancia en la estadificación ganglionar, a fin de mejorar su limitación para detectar afectación microscópica, se propuso el uso de RM de alta resolución con partículas de óxido de hierro que son captadas por los macrófagos circulantes que migran al tejido ganglionar normal, permitiendo discernirlo del tejido ganglionar maligno que no puede captarlas. De este modo, se podrían diferenciar al margen del criterio convencional de tamaño (80).

### **I. 3. 5. 3. ESTADIFICACIÓN M.**

Las metástasis a distancia más frecuentes del CaP son las óseas (80%) (4). El esqueleto axial está más frecuentemente afectado que el apendicular, correlacionándose bien con la distribución de médula ósea roja persistente en adultos. Hasta el 90% de las metástasis se desarrollan en la médula ósea antes de extenderse al hueso compacto. Además, la columna, pelvis y costillas son los lugares donde primero se localizan las metástasis y el cráneo, fémur, húmero, escápula y esternón se afectan, en general, en estadios más tardíos (79).

La radiografía convencional tiene menor sensibilidad para identificar diseminación a distancia puesto que las lesiones no son discernibles hasta que hay una afectación considerable que conlleva pérdida importante de masa ósea (40).

La técnica de elección en la valoración de las metástasis óseas es la gammagrafía ósea (GO) con Tc-99 (22) (40). La GO raramente es positiva en varones asintomáticos. El tecnecio es captado por el hueso que está siendo remodelado. Los sitios de mayor captación implican una aceleración de la rotación ósea y pueden ser indicativos de la presencia de enfermedad metastásica (48).

Las guías de práctica clínica de la EAU recomiendan realizar una GO en aquellos pacientes con alta probabilidad de afectación metastásica ósea (40):  $PSA \geq 20$  ng/ml, estadio clínico  $\geq cT3$ , Gleason score  $\geq 8$  y/o en aquellos pacientes que estén sintomáticos independientemente de las cifras de PSA.

Las guías de práctica clínica de la NCCN recomiendan realizar una GO en pacientes que tengan un riesgo alto de presentar metástasis óseas (22): pacientes con estadio T1 y  $PSA \geq 20$ , enfermedad T2 y  $PSA \geq 10$  ng/ml, Gleason score  $\geq 8$  o enfermedad estadio T3-T4 o pacientes con cualquier estadio que presenten síntomas sugestivos de enfermedad metastásica.

La sensibilidad de la RM de cuerpo entero para el diagnóstico de las metástasis óseas por CaP es elevada variando en las distintas series. Es semejante a la obtenida con la gammagrafía ósea e incluso mayor (79). La especificidad parece mayor porque permite distinguir más casos de patologías óseas benignas. La afectación de partes blandas es bien detectada mediante RM por lo que su indicación en caso de afectación epidural con

compromiso medular es mandatoria. Es la técnica de elección en el estudio de focos gammagráficos de dudosa naturaleza (79). Por lo tanto, sumado a todo lo previamente mencionado, observamos que la RM presenta gran utilidad en prácticamente todas las etapas del CaP desde apoyo para la realización de la biopsia, estadificación local, valoración de afectación ganglionar y metástasis óseas, hasta diagnóstico de compresión medular secundaria, permitiendo optimizar además el contorno y planificación del tratamiento radioterápico del CaP (81).

El CaP puede metastatizar también en otros órganos siendo los más frecuentes el pulmón, el hígado, el cerebro y la piel. La TC es la técnica de elección para detectar metástasis viscerales (40).

#### **I. 3. 5. 4. CONTRIBUCIÓN DEL PET-TC.**

La Tomografía por emisión de positrones (PET) [18F]fluordesoxiglucosa [FDG] ha demostrado ser una técnica precisa para la demostración de tumor, estadificación y monitorización de respuesta al tratamiento en múltiples tumores. La experiencia clínica se ha visto limitada en el caso del cáncer prostático por dos motivos: el adenocarcinoma de próstata es habitualmente un tumor con baja actividad metabólica y, por lo tanto, con pobre incorporación de la FDG y, en segundo lugar, la FDG se elimina rápidamente por orina, lo que comporta una acumulación de actividad en la vejiga (82).

La aparición de la PET-TC con colina (uno de los componentes de la fosfatidilcolina, un elemento esencial de los fosfolípidos de la membrana celular) marcada con  $^{11}\text{C}$  hace que esta técnica de imagen sea prometedora si bien su accesibilidad todavía es limitada en algunas áreas (82). Es superior al TC en el diagnóstico de recidivas de partes blandas, además de útil para monitorizar la respuesta metabólica (y anatómica) al tratamiento. Detecta antes las metástasis óseas, si bien presenta una sensibilidad menor que la gammagrafía para la detección de las mismas. Esencialmente su utilidad reside en que permite detectar recidivas con PSAs menores de 5 ng/ml (82).

Recientemente, la PET-TC con colina se ha visto superada por la PET-TC que emplea como trazador  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA (galio), aún poco accesible en la red sanitaria pública española en la actualidad. Estos estudios ofrecen sensibilidades cercanas al 80% en el estudio de la enfermedad ganglionar y no dependen de la diferenciación histológica ni del nivel de PSA (79). La especificidad y la eficacia son del 96% y 93%, respectivamente

(79). Debido a la mayor capacidad de detección de micrometástasis de los nuevos trazadores PET (galio-PSMA), respecto a las pruebas de imagen convencionales, la última versión disponible hasta la fecha de redacción de este epígrafe de las guías NCCN (22), ya avala su uso, tanto en la estadificación inicial como en las recurrencias del CaP, incluso sin haberse realizado previamente los estudios radiológicos habituales de estudio de extensión. Inclusive, la última versión de las guías de práctica clínica de la EAU establece un nivel de recomendación 1B a favor del PET PSMA, frente al TC convencional, para el estudio de extensión de los pacientes con CaP de alto riesgo (29).

### I.3.6. PRONÓSTICO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA.

#### I. 3. 6. 1. GRUPOS DE RIESGO.

La AJCC, en función de la catalogación según el sistema TNM, el valor de PSA y el grado de Gleason, estratifica a los pacientes por grupos según pronóstico (**TABLA 4 y TABLA 5**) (etapas/estadios del I al IV) (76). Además, en la octava edición del TNM se establece un concepto similar al de ISUP, incorporando los grupos de grado [*grade group*], correlacionando también histología con riesgo-pronóstico (**TABLA 5 Y TABLA 6**) (76).

<b>GRADE GROUP</b>	<b>PUNTUACIÓN GLEASON</b>	<b>PATRÓN GLEASON</b>
<b>1</b>	≤6	≤3+3
<b>2</b>	7	3+4
<b>3</b>	7	4+3
<b>4</b>	8	4+4, 3+5, 5+3
<b>5</b>	9 o 10	4+5, 5+4, 5+5

**TABLA 6: Grade Groups (TNM 8ª edición) (76)**

En la versión actualizada en marzo de 2020 de las guías de la EAU, se estratifica a los pacientes por grupos (**TABLA 7**), incorporando el grado ISUP (29).

<b>BAJO RIESGO</b>	<b>RIESGO INTERMEDIO</b>	<b>ALTO RIESGO</b>	
PSA <10 ng/ml y Gleason <7 (ISUP grado 1) y cT1-2a	PSA 10-20 ng/ml o Gleason 7 (ISUP grado 2/3) o cT2b	PSA>20 ng/ml o Gleason >7 (ISUP grado 4/5) o cT2c	Cualquier PSA y cualquier Gleason (cualquier grado ISUP) cT3-4 o cN+
<b>LOCALIZADO</b>	<b>LOCALIZADO</b>	<b>LOCALIZADO</b>	<b>LOCALMENTE AVANZADO</b>

**TABLA 7: Estratificación por grupos de riesgo según la EAU (29).**

Tradicionalmente, en el CaP siempre ha destacado y continúa siendo el más extendido, el sistema de clasificación por grupos de riesgo de D´Amico que categoriza a los pacientes en tres grupos según la probabilidad de recidiva bioquímica después de la prostatectomía radical o la radioterapia en base a las cifras de PSA, la escala de Gleason y la estadificación clínica T del TNM, aportándonos una idea de la agresividad tumoral (83). De este modo, se establecen los siguientes grupos (48):

### **CaP localizado**

- Bajo riesgo: PSA < 10ng/ml, Gleason <7 y estadio clínico cT1-cT2a.

- Riesgo intermedio: PSA 10-20 ng/ml y/o Gleason 7 y/o estadio clínico cT2b-T2c.

- Alto riesgo: PSA>20 ng/ml y/o Gleason  $\geq$  8 y/o estadio clínico cT3-T4.

### **CaP localmente avanzado**

Cualquier estadificación clínica cT3-cT4 y/o cN+.

Dicha clasificación tiene importancia pronóstica, porque indica el riesgo de recurrencia de la enfermedad y la supervivencia causa-específica. Según estos grupos de riesgo, el 37,5% de los tumores de próstata diagnosticados en España son de bajo riesgo, un 23,1% son de riesgo intermedio y el 28,6% son de alto riesgo (48).

Catalogar a los pacientes cT2c de la clasificación D´Amico como riesgo intermedio o alto ha sido objeto de controversia (84). Las guías NCCN en su versión más reciente, en las que participa, entre otros, el propio D´Amico, engloba finalmente cT2c como riesgo intermedio y subdivide a los pacientes de riesgo intermedio en un subgrupo intermedio-favorable y otro subgrupo intermedio-desfavorable en base al ISUP 2 ó 3 y al porcentaje de cilindros afectados (22) (**TABLA 8**).

GRUPO DE RIESGO	FACTORES CLÍNICOS Y PATOLÓGICOS
<b>MUY BAJO</b>	Debe cumplir todos los siguientes: T1c, <i>Grade Group</i> 1, PSA <10 ng/ml, ≤50% de los cilindros afectados, densidad de PSA <0,15 ng/ml/g
<b>BAJO</b>	Debe cumplir todos los siguientes pero no poder catalogarse como muy bajo riesgo: T1-T2a, <i>Grade Group</i> 1, PSA<10 ng/ml
<b>INTERMEDIO FAVORABLE</b>	Debe cumplir todos los siguientes: -No presentar factores de alto riesgo o muy alto riesgo - <i>Grade Group</i> 1 o 2 -<50% de los cilindros afectados -Tener sólo una característica de riesgo intermedio: T2b-c, PSA 10-20 ng/ml
<b>INTERMEDIO DESFAVORABLE</b>	Debe cumplir todos los siguientes: -No presentar factores de alto riesgo o muy alto riesgo -Tener uno o más de los siguientes: 1. ≥50% de los cilindros afectados. 2. <i>Grade Group</i> 3 3. Dos o tres características de riesgo intermedio: T2b-c, <i>Grade Group</i> 2 o 3, PSA 10-20 ng/ml.
<b>ALTO</b>	Sin presentar factores de muy alto riesgo, debe cumplir al menos uno de los siguientes: T3a, <i>Grade Group</i> 4 o 5, PSA>20 ng/ml
<b>MUY ALTO</b>	Al menos uno de los siguientes factores: -T3b-T4 -Patrón Gleason primario 5 -2 o 3 factores de riesgo -Más de 4 cilindros <i>Grade Group</i> 4 o 5

**TABLA 8: Estratificación por grupos de riesgo según la NCCN (22).**

### I. 3. 6. 2. NOMOGRAMAS.

Los sistemas de estratificación por grupos de riesgo anteriormente citados suelen tener poca precisión predictiva, pues en cada grupo se incluyen pacientes con variables similares pero no idénticas. En el año 2000, Kattan desarrolló unos nomogramas para el cálculo de la probabilidad de recidiva bioquímica en pacientes con cáncer localizado tratados con radioterapia. Los parámetros clínicos que se incluyen son el estadio, PSA, grado de Gleason, la realización o no de hormonoterapia neoadyuvante y la dosis de radioterapia administrada (85).

Desde entonces se han desarrollado múltiples nomogramas que se clasifican según la finalidad para la que se han creado. Así por ejemplo, disponemos de nomogramas para establecer la probabilidad de presentar una biopsia prostática positiva para cáncer (86); para la estimación del estadio patológico en pacientes con CaP clínicamente localizado (87); para la estimación de un aspecto patológico en concreto como la invasión extracapsular, la invasión de las vesículas seminales, la afectación ganglionar, la presencia de márgenes positivos después de prostatectomía, etc (88); para el cálculo del riesgo de recidiva bioquímica en pacientes con CaP localizado tratados con prostatectomía radical a partir de variables preoperatorias (89); para calcular el riesgo de recidiva bioquímica en pacientes con CaP localizado tratados con radioterapia externa a partir de variables pretratamiento (90); para el riesgo de recidiva bioquímica en pacientes con CaP tratados con braquiterapia a partir de variables pretratamiento (91); para el cálculo del riesgo de recidiva bioquímica en pacientes con CaP localizado tratados con prostatectomía radical a partir de variables postoperatorias (92) o para la estimación del riesgo de recidiva local versus metástasis en pacientes con progresión de PSA después del tratamiento (93).

Disponemos de estos nomogramas y muchos otros recursos predictivos urológicos en páginas como [www.nomogram.org](http://www.nomogram.org).

### **I. 3. 6. 3. SUPERVIVENCIA. CIFRAS EN ESPAÑA.**

La supervivencia de los pacientes con cáncer de España es similar a la de los países de nuestro entorno. La supervivencia neta estandarizada por edad fue del 90% en los cánceres de próstata, según las últimas cifras facilitadas por REDECAN (17). Según datos de la *American Cancer Society* (ASCO), para el CaP en etapa local, la tasa relativa de supervivencia a 5 años es prácticamente del 100%. Para los pacientes con diseminación regional, la tasa relativa de supervivencia a 5 años es del 75%; mientras que, para los pacientes con metástasis a distancia, la tasa relativa de supervivencia a 5 años es del 28%. Estas cifras son extrapolables a nuestro país. (94).

### **I.4. CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA. Indicaciones y resultados.**

En los siguientes apartados abordaremos los aspectos fundamentales de las diferentes modalidades terapéuticas para el manejo del CaP (**TABLA 9**). Idealmente, al

igual que ocurre con el resto de tumores, la decisión de tratamiento debería ser tomada por parte de un comité multidisciplinar y por supuesto, en caso de ponderar varias opciones factibles, consensuada con el paciente.

El tratamiento radical o curativo del cáncer de próstata órganoconfinado comprende en esencia el abordaje quirúrgico o radioterápico (braquiterapia o radioterapia externa) (22) (29). Otros tratamientos focales para el CaP, como la crioterapia o el HIFU tienen un nivel de recomendación y de evidencia más bajo y por ello no están recomendados como tratamiento de primera línea (22). En algunos grupos seleccionados de pacientes, también la vigilancia activa puede ser una opción. Cuando el tumor pertenece a un grupo pronóstico de mayor riesgo, comúnmente se asocia hormonoterapia, que también está indicada en el manejo de recaídas/diseminación o como terapia exclusiva en pacientes no candidatos a tratamientos con intención radical (22).

BAJO RIESGO	RIESGO INTERMEDIO FAVORABLE	RIESGO INTERMEDIO DESFAVORABLE	ALTO RIESGO
<u>Opciones de tratamiento:</u> -Vigilancia activa. -Braquiterapia. -Radioterapia Externa. -Prostatectomía radical.	<u>Opciones de tratamiento:</u> -Radioterapia Externa. -Prostatectomía radical. -Braquiterapia.	<u>Opciones de tratamiento:</u> -Radioterapia Externa. -Radioterapia Externa y Sobreimpresión con Braquiterapia. -Prostatectomía radical.	<u>Opciones de tratamiento:</u> -Radioterapia Externa. -Radioterapia Externa y Sobreimpresión con Braquiterapia. -Prostatectomía (en casos seleccionados).
<u>Volumen de RT:</u> próstata exclusiva.	<u>Volumen de RT:</u> próstata y vesículas seminales.	<u>Volumen de RT:</u> próstata y vesículas seminales. Valorar irradiación de toda la pelvis.	<u>Volumen de RT:</u> Valorar irradiación de toda la pelvis con sobreimpresión de la próstata.
No indicación de terapia hormonal.	No indicación de terapia hormonal.	Neoadyuvancia hormonal y concomitancia con RT.	Neoadyuvancia hormonal + concomitancia con RT+ adyuvancia hormonal durante 2 años.

**TABLA 9: Resumen de tratamientos para el CaP según el grupo de riesgo (95).**

#### **I. 4. 1. VIGILANCIA ACTIVA.**

La vigilancia activa ha surgido como una alternativa terapéutica en hombres con CaP y bajo riesgo de progresión de la enfermedad basándose en los datos iniciales de Chodak et al. (96) y Albertsen et al. (97) que demostraban que los varones con CaP bien diferenciados tienen una supervivencia cáncer específica a los 20 años, del 80-90%,

aun sin tratamiento radical

Las guías de práctica clínica de la EAU aconsejan la vigilancia activa en el supuesto de pacientes con CaP localizados de muy bajo riesgo y una esperanza de vida superior a 10 años que deseen someterse a un estrecho seguimiento y diferir su tratamiento hasta que sea necesario, evitando morbilidad y sin perder eficacia oncológica (29):

- Estadio cT1b-cT2a,
- PSA  $\leq$  10 ng/ml,
- Densidad PSA como PSA ajustado al volumen prostático [PSAD]  $<$  0,15 ng/ml/cc,
- Gleason  $\leq$  6 (3+3) y
- Presencia de menos de 2 o 3 cilindros positivos en la biopsia de próstata y mínima afectación por cilindro (extensión  $<$  5mm o  $\leq$  50%).

La supervivencia global con la vigilancia activa es del 80% y 62% a los 10 y 15 años de seguimiento y la supervivencia cáncer-específica del 98,1% y del 94,3%, respectivamente. Un 1,5% fallecieron por cáncer y un 2,8% de los pacientes desarrollan metástasis (98). El trabajo de Zhang y colaboradores incluye 299 pacientes con una mediana de seguimiento de 64 meses. Muestra que el 34% de los pacientes abandonaban la vigilancia activa debido a progresión bioquímica, clínica o histológica, o por preferencia del paciente (99). A los 8 años, la supervivencia global era del 85% y la supervivencia cáncer específica del 99% (99).

El seguimiento de estos pacientes se realiza con PSA, TR y biopsia de próstata. El esquema óptimo de rebiopsia aún no está bien definido (40). El estudio *Prostate Cancer Research International Active Surveillance* (100) recomienda realizar:

- PSA cada 3 meses durante los 2 primeros años y posteriormente, cada 6 meses.
- TR cada 6 meses durante los 2 primeros años y posteriormente, anual.
- Rebiopsia de próstata el primer, cuarto, séptimo y décimo año posterior al diagnóstico y después cada 5 años. Sólo se recomienda realizar una biopsia prostática anual en caso de que el DT-PSA sea inferior a 10 meses (100).

La RMmp tiene dos grandes indicaciones en este contexto de vigilancia activa: cuando el paciente se incorpora a este protocolo, para asegurarse de que no existan otras lesiones clínicamente significativas no biopsiadas y para control evolutivo (101). Así un estudio retrospectivo verificó la variación en los hallazgos de RMmp de próstata en 86 pacientes en vigilancia activa con lesiones clínicamente no significativas, demostrando que un 17% de aquellos que no tenían lesiones visibles en la primera RM desarrollaban una lesión en un promedio de 3,6 años (102). Los autores concluyen que en estos pacientes sería prudente un control con RMmp con frecuencia de dos años, lo que evitaría biopsias innecesarias, disminuyendo la morbilidad asociada (102). La última versión de las guías de la EAU todavía ofrece un débil nivel de recomendación si se opta por sólo RMmp sin biopsia aunque sí la recomiendan para seguimiento durante la vigilancia activa (29).

Cada año, en Europa, un 8,8% de los pacientes incluidos en un protocolo de vigilancia activa reciben tratamiento radical (103). Los pacientes menores de 70 años incluidos en vigilancia activa tienen mayor probabilidad de requerir un tratamiento diferido (103). Los criterios asociables para iniciar un tratamiento activo por progresión de la enfermedad son (29):

- Aparición de Gleason score  $\geq 7$  en la rebiopsia.
- Afectación  $> 3$  cilindros y/o afectación  $> 50\%$  de un cilindro en la rebiopsia.
- Progresión en la estadificación T.
- Solicitud del paciente (cambio de opinión).

Los principales problemas de la vigilancia activa son la ansiedad que suele generar en el paciente y el aumento de consultas médicas.

#### **I. 4. 2. OBSERVACIÓN VIGILANTE (“*watchful waiting*”).**

Es una opción paliativa y, por tanto, a diferencia de la vigilancia activa aquí sí se ve comprometido el pronóstico oncológico. En las guías de práctica clínica de la EAU se recomienda en pacientes con edad avanzada (mayores de 75 años) y/o expectativa de vida corta por comorbilidad (inferior a 10 años) o en aquellos pacientes que manifiestan su intención de no querer tratarse (29). Se puede aplicar a pacientes en cualquier estadio del CaP (29). Se diferencia también de la Vigilancia Activa en la menor invasividad de los

controles siendo éstos más o menos laxos en función de las necesidades clínicas del paciente. Son pacientes que no van a recibir tratamiento radical, por lo que generalmente sólo son sometidos a vigilancia clínica +/- controles analíticos (PSA), para tratar de forma paliativa la sintomatología a medida que ésta aparece con el fin de mejorar su calidad de vida (29).

PIVOT es un estudio aleatorizado de 731 pacientes que compara la observación vigilante vs prostatectomía radical sin encontrar beneficio en esta última opción. Se observó una reducción no significativa del 5,5% de mortalidad por cualquier causa en los pacientes operados y del 4% en las muertes por CaP ( $p=0,06$ ) con una mediana de seguimiento de 19 años (104). Sin embargo, el estudio sueco SPCG-4 randomiza 696 pacientes en los mismos tratamientos y con una mediana de seguimiento de 23 años evidencia una mayor supervivencia libre de enfermedad, una reducción del 11% de las muertes por CaP y mejoría de la supervivencia global en el grupo de los pacientes con prostatectomía radical (12,7%), que es incluso mayor en pacientes menores de 65 años (105).

#### **I. 4. 3. PROSTATECTOMÍA RADICAL. LINFADENECTOMÍA.**

La prostatectomía radical (PR) fue el primer tratamiento utilizado en el CaP, llevándola a cabo Billroth en el año 1867 (106). Es un procedimiento quirúrgico que consiste en la extirpación por completo de la glándula prostática y de ambas vesículas seminales con el objetivo de erradicar el tumor.

En España, un 66% de los varones menores de 65 años diagnosticados de CaP de bajo riesgo, el 70% de los de riesgo intermedio, un 61% de los de alto riesgo y hasta el 12,5% de los pacientes con enfermedad localmente avanzada se tratan mediante PR (107).

##### **I. 4. 3. 1. INDICACIONES DE PROSTATECTOMÍA RADICAL.**

Las guías de práctica clínica de la EAU recomiendan ofrecer la PR en los siguientes supuestos (29):

- Pacientes con CaP de riesgo bajo e intermedio con una expectativa de vida superior a 10 años

- Pacientes con CaP localizado de alto riesgo y una expectativa de vida superior a 10 años en el contexto de un enfoque multimodal

- Pacientes con CaP localmente avanzado (cT3a) y una expectativa de vida superior a 10 años en el contexto de un enfoque multimodal

- Pacientes muy bien seleccionados, con CaP localmente avanzado (cT3b-T4 N0 o cualquier T N1) en el contexto de un enfoque multimodal

- Pacientes con CaP con bajo riesgo de afectación extracapsular (T1c, Gleason <7 y PSA <10 ng/ml) se puede intentar la conservación de las bandeletas neurovasculares a fin de prevenir la disfunción eréctil secundaria.

Las guías de práctica clínica de la NCCN recomiendan la PR en los siguientes supuestos (22):

- Pacientes con CaP de muy bajo riesgo (T1c, Gleason  $\leq 6$  o grupo ISUP 1, menos de 3 cilindros de la biopsia afectados o afectación menor al 50% de cada uno, PSAD < 0,15 ng/ml/gr) y expectativa de vida superior a 20 años

- Pacientes con CaP de bajo riesgo (cT1-T2a, Gleason <6 o grupo ISUP 1, PSA <10 ng/ml) con una expectativa de vida superior a 10 años

- Pacientes con CaP de riesgo intermedio (cT2b-cT2c, Gleason 3+4=7/grupo ISUP 2 o Gleason 4+3=7/grupo ISUP 3, PSA 10-20 ng/ml) con una expectativa de vida superior a 10 años

- Pacientes con CaP de alto riesgo (cT3a, Gleason 8/ grupo grado Gleason 4 o Gleason 9-10/grupo ISUP 5, PSA <20 ng/ml con una expectativa de vida superior a 10 años

- Pacientes jóvenes y sanos con CaP de muy alto riesgo (cT3b-T4, patrón primario de Gleason 5/grupo ISUP 5 o más de 4 cilindros afectados con Gleason 8-10/grupo ISUP 4 o 5) que no tengan fijación del tumor a la pared pélvica y como parte de un enfoque multidisciplinar.

#### **I. 4. 3. 2. ABORDAJES PROSTATECTOMÍA RADICAL.**

El método tradicional de PR es el abordaje abierto que puede desarrollarse por dos vías de acceso: retropúbica (a la que puede asociársele una linfadenectomía) o perineal (menos frecuente por posibles repercusiones en la función sexual y la imposibilidad de realizar linfadenectomía) (106). Los métodos laparoscópicos conllevan emplear instrumentos quirúrgicos especiales para los que el cirujano tiene que estar entrenado. A partir del año 2002, se han incorporado los sistemas instrumentales robóticos (*robot da Vinci*) (106) (FIGURA 13). Existen algunos trabajos que comparan los resultados de las técnicas laparoscópica y robótica con la PR abierta (105) (108) (109). En los estudios fase III disponibles, no se demuestran diferencias estadísticamente significativas en la efectividad de los tres abordajes (110) (111) (112).



**FIGURA 13: Prostatectomía robótica (*da Vinci*) (113).**

#### **I. 4. 3. 3. SEGUIMIENTO TRAS PROSTATECTOMÍA RADICAL.**

Se espera que el PSA alcance valores indetectables en las seis semanas posteriores a la cirugía (29). Tras la PR, el seguimiento se realiza mediante determinación de PSA y TR (anual). El PSA se solicita a los 3, 6 y 12 meses después de la cirugía, cada 6 meses hasta el tercer año y posteriormente de forma anual (29).

#### **I. 4. 3. 4. LINFADENECTOMÍA: indicación, tipos.**

La linfadenectomía es un procedimiento fundamental en la detección de metástasis ganglionares aunque su indicación y extensión sigue siendo motivo de controversia (114). La prevalencia de afectación ganglionar en el CaP en nuestro país varía desde el 1,1% al 26% (107).

Las guías de práctica clínica de la EAU establecen las siguientes indicaciones de linfadenectomía (29):

- No está indicada en pacientes con CaP bajo riesgo, ya que el riesgo de afectación ganglionar es inferior al 5%.

- Sí está indicada en pacientes con CaP de riesgo intermedio cuando el riesgo estimado de afectación ganglionar sea superior al 5% (nomogramas).

- Se debe realizar en todos los casos de CaP de alto riesgo, ya que el riesgo estimado de haber afectación de los ganglios linfáticos es del 15-40%.

Las guías de práctica clínica del NCCN recomiendan la linfadenectomía en los siguientes escenarios (22):

- Pacientes con CaP de muy bajo riesgo, bajo riesgo y riesgo intermedio si la probabilidad de afectación ganglionar es superior al 2%,

- En todos los casos de CaP de alto riesgo y muy alto riesgo.

Según la extensión, encontramos los diferentes tipos de linfadenectomía: limitada a la fosa obturatriz, linfadenectomía estándar (fosa obturatriz y los ganglios iliacos externos) y linfadenectomía ampliada o extendida, que incluye los ganglios de la fosa obturatriz, iliacos externos e internos y los ganglios de la iliaca común por encima del cruce uretero-iliaco y que incluye más de 10 ganglios en el espécimen quirúrgico. Tradicionalmente las dos primeras han sido las más empleadas (114).

Se puede calcular el riesgo de afectación linfática mediante el uso de nomogramas preoperatorios como el de Partin (93) o el de Briganti (115) (116) (117). De acuerdo con Briganti, está indicado realizar la linfadenectomía si el riesgo de afectación nodal excede el 5% (116). Ante la cuestión de plantear una linfadenectomía extendida o no, el nomograma de Briganti también permite detectar el riesgo de metástasis ganglionar fuera de la fosa obturatriz con el objeto de indicar o no linfadenectomía extendida. De este modo se evita la linfadenectomía extendida en el 62% de los pacientes con un 86% de estadificación correcta en pacientes con afectación fuera de la fosa obturatriz (116).

#### **I.4.4. TRATAMIENTOS RADIOTERÁPICOS.**

##### **I. 4. 4. 1. ESBOZO HISTÓRICO. GENERALIDADES.**

La radioterapia consiste en el empleo de radiaciones ionizantes para el tratamiento de las enfermedades fundamentalmente de naturaleza maligna.

La historia de la Radioterapia se remonta a finales del siglo XIX cuando Marie Curie descubre el Radio. Es una historia no terminada, dado que se ve sometida a una evolución constante. Los últimos hitos van ligados a la implementación de los sistemas de control por imagen [IGRT] y a los avances en los tratamientos de protonterapia (FIGURA 14).

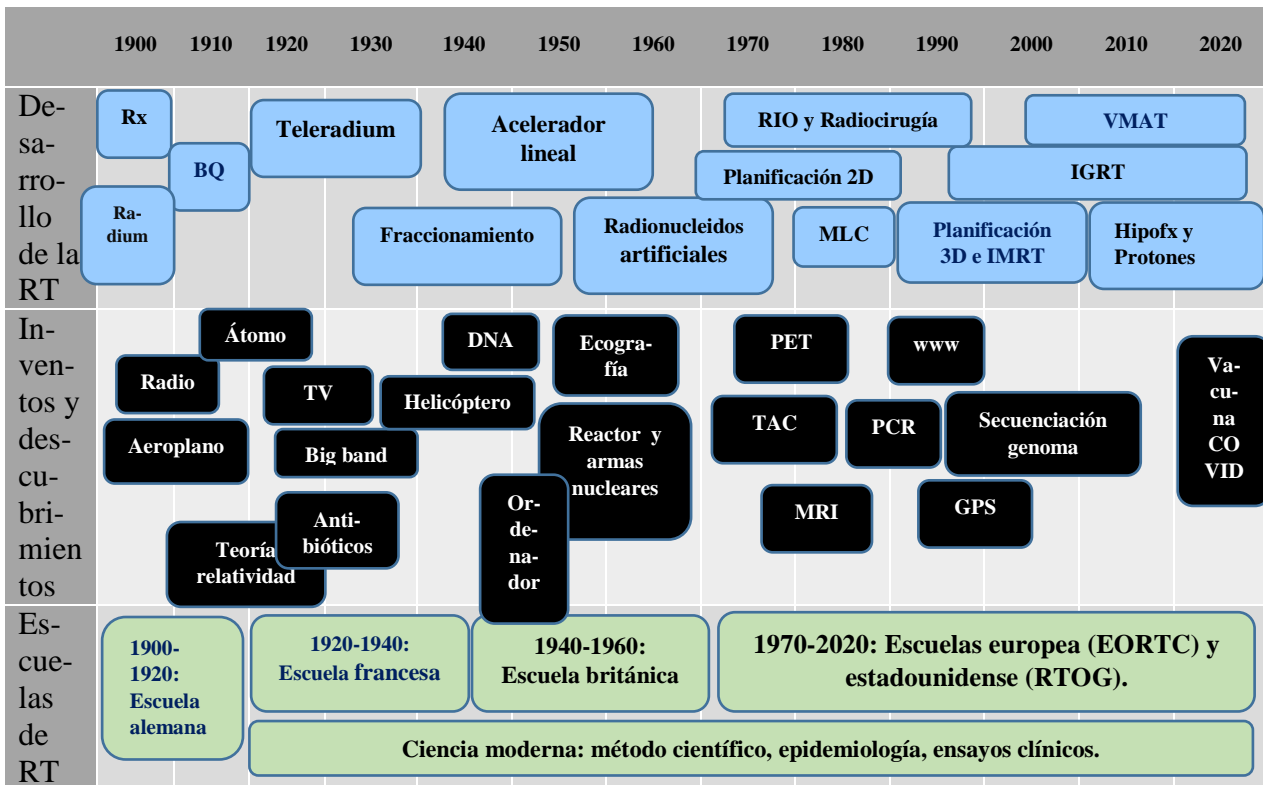


FIGURA 14: Evolución histórica de la radioterapia (118)-adaptación.

Existen dos tipos diferentes de radioterapia en función de la distancia a la que se encuentra la fuente radiactiva del paciente.

-Braquiterapia (también llamada *Curiterapia* en honor a Marie Curie): Emplea isótopos radiactivos en contacto con los tejidos tumorales o dentro del tumor o de cavidades del organismo.

-Radioterapia Externa [RTE] o Teleterapia: es el tipo de radioterapia más extendida, donde la fuente radioactiva se encuentra alejada del paciente en aparatos de rayos X o en aceleradores lineales. Pueden emplearse electrones, fotones o protones.

La unidad de medida del Sistema Internacional [SI] para la dosis absorbida utilizada en los tratamientos radioterápicos es el Gray [Gy].

## **I. 4. 4. 2. BRAQUITERAPIA.**

### **1.4.4.2.1. Esbozo histórico de la Braquiterapia.**

La braquiterapia [BT o BQ] es la técnica radioterapéutica más antigua utilizada en el CaP, remontándonos a sus comienzos en 1899 (119).

La era moderna de la braquiterapia comienza a principios de los años 80 debido a la contribución de las técnicas de imagen como la ecografía transrectal (48). En España, las primeras referencias y publicaciones son de 1981, de la mano del doctor Pedro Prada (120).

### **1.4.4.2.2. Tipos de Braquiterapia en el CaP.**

Existen dos técnicas diferentes de BT para el tratamiento de los tumores de la próstata (48):

- Braquiterapia de baja tasa [LDR-BT, *low dose-rate brachytherapy*], en la que la tasa de dosis liberada por las fuentes radiactivas es de 0,4 a 2 Gy/h. En el caso del CaP se utilizan semillas radioactivas que se implantan en la próstata de forma permanente, generalmente por vía transperineal. Los dos isótopos más empleados son el yodo 125 (I125) y el paladio 103 (Pd 103). Usualmente, es un tratamiento exclusivo (monoterapia) en pacientes de bajo riesgo.
- Braquiterapia de alta tasa [HDR-BT, *high dose-rate brachytherapy*], con tasas de dosis superiores a los 12 Gy/h. Para el CaP, la fuente radioactiva (iridio 192 [Ir 192]) se coloca de manera temporal dentro del tejido prostático. La dosis puede ser administrada en una o en múltiples fracciones. El tratamiento se puede combinar con radioterapia externa, ejerciendo el papel de *boost* o sobreimpresión (107).

### **1.4.4.2.3. Indicaciones y contraindicaciones de Braquiterapia en CaP.**

Las guías de práctica clínica de la EAU recomiendan el tratamiento en monoterapia con LDR-BT en los pacientes de bajo riesgo, con baja carga tumoral, volumen prostático  $\leq 50$ cc y puntuación del *International Prostate Symptom Score*  $\leq 12$ . En los pacientes con tumores de próstata de riesgo intermedio o alto riesgo se puede

considerar el tratamiento de LDR-BT combinado con radioterapia externa y hormonoterapia neoadyuvante (29).

Las guías de práctica clínica del NCCN (22) recomiendan el tratamiento con LDR-BT en monoterapia en pacientes con CaP de bajo riesgo y en pacientes seleccionados con CaP de riesgo intermedio con bajo volumen tumoral. Los pacientes con CaP de riesgo intermedio pueden recibir tratamiento combinado de LDR-BT junto con radioterapia externa (40-50 Gy) asociado o no a hormonoterapia neoadyuvante, concomitante o adyuvante durante 4 a 6 meses. Los pacientes con CaP de alto riesgo pueden recibir tratamiento combinado de RTE (40-50 Gy) junto con LDR-BT y hormonoterapia neoadyuvante, concomitante o adyuvante durante 2 a 3 años.

La HDR-BT fundamentalmente se utiliza en combinación con RTE en el tratamiento del CaP de riesgo intermedio y alto riesgo. En monoterapia puede emplearse en el tratamiento de los pacientes con CaP de riesgo bajo e intermedio favorable con resultados similares a los obtenidos con LDR-BT (121)

Existen contraindicaciones absolutas para el tratamiento con BT, entre las que se incluye la presencia de metástasis a distancia, ausencia de recto, mal estado funcional y expectativa de vida inferior a 10 años, si bien no existe un límite de edad (22) (121). Además existen otras contraindicaciones relativas que deben considerarse individualmente antes de optar por esta opción terapéutica, entre las que nos encontramos la obstrucción severa del TUI, la irradiación previa en la región pélvica, los volúmenes de próstata superiores a 50 cc (podría plantearse un tratamiento citorreductor previo), la presencia de enfermedades inflamatorias intestinales o las limitaciones en la anatomía pélvica derivadas de traumatismos previos o malformaciones congénitas que dificulten el acceso a la arcada púbica (122). Respecto a la RTU previa, ésta podría dificultar el implante de las semillas o condicionar una sobredosificación uretral, especialmente si hay un defecto de tejido importante, por lo que se recomienda demorar la BT hasta pasados al menos 4 meses de la RTU (122).

#### **1.4.4.2.4. Procedimiento. Aspectos dosimétricos.**

Los fundamentos del implante son los mismos en la LDR-BT y en la HDR-BT (FIGURA 15). Los tratamientos se realizan bajo anestesia raquídea, con el paciente

colocado en posición de litotomía, con sondaje vesical. Se instala un estabilizador conectado a la sonda del ecógrafo transrectal, se coloca la plantilla con la rejilla graduada y el dispositivo fijador y se localiza la próstata (48).



**FIGURA 15: Procedimiento de implante de BT** (123).

En el caso de la LDR-BT, se insertan las agujas guías que vehiculan las semillas y se realiza el cálculo dosimétrico, usualmente en “tiempo real”. La dosis prescrita para LDR varía según el isótopo empleado. Para I125 en monoterapia (lo más habitual): 140-160 Gy, pero si se combina con RTE (41,4-50,4 Gy), 108-110 Gy (122). En los implantes temporales de HDR, las agujas guías se conectan a los tubos de transferencia y se administra el tratamiento (48). Cuando la HDR se utiliza como monoterapia, el tratamiento consiste en dosis de 38 a 50 Gy en dos o cuatro fracciones (separadas 6 horas) de 6 a 9 Gy en uno o dos implantes. Si se combina con RTE (36-50 Gy) se planifican de 1 a 4 fracciones de 5,5 a 15 Gy en uno o dos implantes (121).

El D90 es la dosis mínima que recibe el 90% del volumen de la próstata y debe ser superior al 100%, mientras que el V100 de la próstata es el porcentaje de volumen prostático que recibe el 100% de la dosis prescrita y debe ser al menos del 95%, tanto para LDR como HDR-BT (121).

#### **1.4.4.2.5. Resultados de BT en el CaP.**

El tratamiento con LDR-BT en monoterapia tiene unas tasas de supervivencia libre de recurrencia bioquímica a los 12 y 15 años del 89% y 86% respectivamente en el CaP de bajo riesgo y del 79% en casos seleccionados CaP de riesgo intermedio (121).

Respecto a la HDR-BT, las tasas de supervivencia libre de recurrencia bioquímica después de una media de seguimiento de 10 años son del 85% en CaP de bajo riesgo, del 80% en CaP de riesgo intermedio y del 67% en CaP de alto riesgo (29).

La combinación de LDR-BT junto con RTE ofrece tasas de supervivencia libre de recurrencia bioquímica del 80% a los 10 años y del 87% si se combinan HDR-BT junto con RTE en pacientes con CaP de riesgo intermedio (121).

#### **1.4.4.2.6. Seguimiento del paciente tras BT para CaP.**

Si no se realizó TC tras el implante, debe realizarse durante el primer mes tras el mismo. El seguimiento oncológico se lleva a cabo mediante determinación del PSA y TR a los 3, 6 y 12 meses después del tratamiento, cada 6 meses hasta cumplir el tercer año y posteriormente de manera anual, al igual que tras un tratamiento de RTE para CaP (29)

### **I. 4. 4. 3. RADIOTERAPIA EXTERNA.**

#### **1.4.4.3.1. Esbozo histórico de RTE en CaP. Técnicas de RTE.**

A finales de la década de los años de 1960 aparecen los primeros aceleradores lineales. Hasta 1970, los oncólogos radioterápicos trataban el CaP sin tener un conocimiento preciso de la localización anatómica de esta glándula en el cuerpo. La planificación del tratamiento se realizaba mediante radiografías simples con ayuda de contraste intravesical e intrarrectal. Se utilizaban campos de tratamiento con unos límites óseos estandarizados y sólo podía obtenerse el estudio dosimétrico en un plano anatómico (124).

Con la incorporación de la TC en los años 80, se tiene un método directo para localizar la próstata dentro de la pelvis y mejorar el blanco de radiación. Así surgió lo que se conoce como RT convencional, en la que se protegían los órganos de riesgo adyacentes con bloques de plomo. Los pacientes eran tratados con campos individualizados, recibían tratamiento en pelvis mediante 4 campos, 2 campos AP-PA y dos laterales y opuestos, hasta alcanzar una dosis de 45-50 Gy a 1,8 o 2 Gy/fracción. Posteriormente, se realizaba un tratamiento de sobredosificación de la próstata y las vesículas seminales, mediante una técnica rotatoria o bien continuando con una técnica de 4-6 campos, con igual fraccionamiento y una dosis de 15-20 Gy. Así pues, las dosis convencionales administradas en el cáncer de próstata oscilaban entre 65-70 Gy (124).

Los avances en la conformación y distribución de la dosis con el desarrollo de la terapia de intensidad modulada y el avance tecnológico de los últimos años han posibilitado un mayor control local del CaP con la escalada de dosis y una menor toxicidad de los tratamientos, como veremos posteriormente.

Se explican a continuación con más detalle algunas de las **técnicas de Radioterapia Externa:**

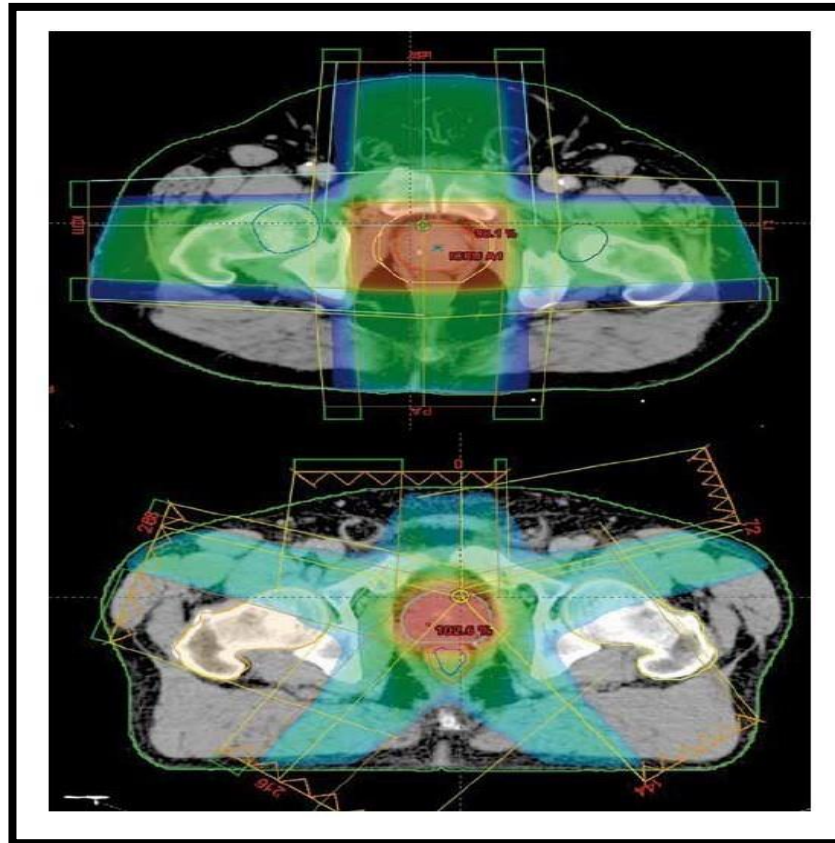
#### **1.4.4.3.1.1. Radioterapia Externa Conformada 3D:**

Se deposita una alta dosis de radiación confinada al volumen de tratamiento (en nuestro caso, la próstata) teniendo en cuenta la tolerancia de los tejidos adyacentes y adaptando el haz de radiación a la forma del tumor, empleando para ello varias incidencias de campos que contienen haces conformados mediante materiales de alta densidad o colimadores multiláminas. La planificación, como previamente mencionamos, puede ser 2D (actualmente superada) o 3D (124).

#### **1.4.4.3.1.2. Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT):**

Es un método más avanzado de radioterapia 3D que da forma al volumen a tratar, integrando haces administrados con sistemas de colimación mediante conformadores micromultiláminas, capaces de aplicar la irradiación de forma variable en cada campo. Puede ser estática o dinámica. Permite administrar dosis distintas a volúmenes blancos diferentes en un mismo tiempo terapéutico. De este modo permite administrar una dosis más alta a la próstata (hasta 80-82 Gy). Permite por lo tanto la escalada de dosis sin aumento de la toxicidad (125).

En la **FIGURA 16** se muestra una comparativa de un plan dosimétrico 3D no conformado (superior) con uno realizado mediante IMRT (inferior).



**FIGURA 16: Comparativa dosimetría 3D vs IMRT (118).**

#### **1.4.4.3.1.3. Radioterapia guiada por imagen (IGRT):**

Tiene por objeto identificar las estructuras anatómicas mediante la adquisición de imágenes volumétricas durante el tiempo de irradiación, bien instalando en la misma sala de tratamiento dos unidades independientes, TC (imagen) y Acelerador Lineal (tratamiento), que emplean una mesa de tratamiento común o bien el "cone-beam" que incorpora un sistema de imagen de kilovoltaje [TC] colocado ortogonalmente respecto al Acelerador Lineal. En el caso del CaP, la contribución de la IGRT es fundamental para permitir, mediante la comprobación del posicionamiento diario, minimizar la toxicidad en órganos adyacentes como el recto y la vejiga, al no tratarse estos de estructuras fijas (125)

#### **1.4.4.3.1.4. Tomoterapia:**

En el año 1993, Mackie y colaboradores introducen la unidad de radiación denominada *Tomo-Therapy Inc. HI-ART* o unidad de tomoterapia helicoidal, que integra por primera vez un sistema de radioterapia guiado por TC. Se trata de una nueva técnica de administración de IMRT mediante un haz rotatorio generado en un Acelerador Lineal instalado en un *gantry* anular similar al *gantry* de un TC, que emite radiación de forma continua y simultáneamente mientras la mesa de tratamiento desplaza longitudinalmente al paciente a través del haz de radiación. La tomoterapia helicoidal es una tomoradiación administrada con un movimiento simultáneo del *gantry* y de la mesa de tratamiento asimilado conceptualmente a un TC helicoidal (126).

En CaP, la utilización del Acelerador Lineal como fuente de rayos X de bajo megavoltaje genera una tomoimagen que permite la localización exacta de la próstata, vesículas seminales y ganglios pélvicos del paciente inmediatamente antes de su tratamiento, advirtiéndose de este modo las posibles variaciones diarias y modificando el tratamiento de acuerdo a las mismas, permitiendo así administrar una dosis más elevada al tumor con una menor toxicidad (126).

#### **1.4.4.3.1.5. Arcoterapia volumétrica [VMAT]:**

Es una forma más avanzada de IMRT que permite una distribución de dosis 3D conformada con precisión con una rotación de 360 grados del *gantry* durante un tratamiento con uno o varios arcos (127).

A diferencia de los tratamientos de IMRT convencionales, en los que la máquina debe girar varias veces alrededor del paciente o hacer paradas repetidas tratando el tumor desde varios ángulos diferentes, VMAT puede administrar la dosis a todo el tumor en una sola rotación de 360 grados, lo que implica tratamientos más rápidos. Además, el algoritmo de planificación del tratamiento garantiza la precisión, lo que ayuda a minimizar la dosis recibida por el tejido sano circundante (127).

Su uso se ha generalizado para CaP a medida que la tecnología es accesible, permitiendo una mayor precisión y seguridad, fundamental para la escalada de dosis total y el uso del hipofraccionamiento en la práctica clínica.

#### **1.4.4.3.1.6. Radioterapia Estereotáxica/ Radiocirugía [SBRT/SRS]:**

Es un subtipo de radioterapia con localización de las regiones anatómicas de interés mediante métodos estereotáxicos o de referenciación, lo que permite una precisión importante, hoy en día submilimétrica, gracias a sistemas complejos de inmovilización con o sin interposición de marcas fiduciales. Se pueden utilizar en tumores intracraneales y extracraneales, normalmente en muy pocas sesiones de tratamiento (inclusive en sesión única, SRS) al permitir administrar dosis muy altas por sesión (128).

Respecto al CaP, la SBRT (radiocirugía extracraneal) permite el tratamiento de lesiones metastásicas y también de perfiles seleccionados de pacientes de forma radical en tan sólo cinco días (hipofraccionamiento extremo) (128).

#### **1.4.4.3.1.7. Protonterapia.**

La radioterapia con protones es un tratamiento muy preciso que minimiza el daño en los órganos y estructuras vecinas que rodean al tumor, presentando una distribución de dosis más eficaz que la que se conseguía hasta el momento (empleando fotones) y posibilitando de este modo dosis más elevadas a la zona del tumor, sin incrementar las dosis en otras zonas, minimizando así el daño que la RT podría causar en tejidos sanos o muy sensibles, como ocurre con los tejidos en crecimiento (niños). Hasta la fecha, ha proporcionado resultados muy prometedores con mínimos efectos secundarios en tumores pediátricos, melanoma ocular, en tumores de la base del cráneo y cerebrales, cabeza y cuello, linfomas y sarcomas espinales y retroperitoneales. Además, se está investigando para ampliar sus indicaciones a otros tumores, entre los que se encuentra el CaP (129).

### **1.4.4.3.2. Aspectos técnicos del tratamiento radioterápico en CaP.** **Procedimiento.**

#### **1.4.4.3.2.1. Simulación.**

El primer paso de todo tratamiento de RTE consiste en realizar una simulación que permita el posterior diseño del tratamiento radioterápico en condiciones reproducibles diariamente en la unidad de tratamiento. Actualmente, como hemos mencionado previamente, la simulación es 3D, mediante la adquisición de imágenes por TC. En algunos centros se dispone de simulación con RM, que en el caso del CaP, nos permite mejorar la definición posterior de la próstata y localización del ápex, mejora el contorno del bulbo del pene como órgano de riesgo, permite la identificación de nódulos prostáticos para escalar la dosis sobre los mismos y posibilita la reducción de márgenes y con ello, reducción de volúmenes de tratamiento, lo que parece implicar una menor toxicidad (130). No obstante, como su disponibilidad es limitada, nos centraremos en el TC de simulación, que actualmente es el estándar en la red sanitaria española.

La TC de simulación en CaP se realiza con el paciente en decúbito supino, con cortes cada 3-5 mm y empleando contraste endovenoso en el caso de irradiación ganglionar (130). Un estudio aleatorizado informa que el decúbito supino aporta un beneficio significativo en cuanto al movimiento de la próstata, número de correcciones del posicionamiento diario, comodidad del paciente, preferencia de los técnicos y en la dosis recibida por los órganos de riesgo (131).

Usualmente, se emplean sistemas inmovilizadores (cuñas, reposapiés), que mejoran la confortabilidad. Existe controversia en cuanto al uso de dispositivos de inmovilización para reducir los errores de posicionamiento. No tenemos evidencia de que el uso de estos dispositivos (moldes de termoplástico o *alpha-cradle*) reduzca dichos errores. Sí parece que el uso de un dispositivo de soporte de rodillas reduce de forma significativa la dosis en el recto (130). Por el mismo motivo, se están implementando progresivamente, y a medida que la evidencia científica avala su uso (132) (133), los espaciadores rectales de hidrogel. También se pueden emplear marcadores fiduciales (implantes de marcadores radiopacos),

que se colocan al paciente previamente a la simulación (usualmente una semana antes) generalmente con control ecográfico, que mejoran la localización de la glándula prostática (130).

Respecto a los preparativos que se solicitan al paciente con CaP, son variables en cada centro, pero se constató que en la mayoría se requería que los pacientes acudiesen al TC de simulación (y posteriormente del mismo modo a cada sesión de RT) con la vejiga llena (200-500 cc) y el recto vacío (administración de un laxante o enema) (130). El llenado vesical facilita el desplazamiento del colon y de las asas intestinales fuera del campo de irradiación, previniendo efectos secundarios (134). En los pacientes con incontinencia, pueden emplearse dispositivos como pinzas. El recto vacío facilita la visualización de la región anatómica pélvica tanto para el contorneo como para la verificación diaria de la RT y reduce el movimiento de la próstata. Este entrenamiento de los pacientes, permite reducir los márgenes de los volúmenes de tratamiento, mejorando los histogramas y los datos de toxicidad (134).

Al paciente se le colocan unas marcas de referencia anatómicas durante la TC que posteriormente se tatúan, para localización del isocentro (punto espacial sobre el que gira la unidad de RT) y poder reproducir el posicionamiento de la simulación de forma diaria en el equipo de tratamiento. Tras esa TC, las imágenes obtenidas se envían a un *software* planificador para contorneo de los órganos de riesgo y los volúmenes blanco por parte del oncólogo radioterápico.

#### **1.4.4.3.2.2. Volúmenes de irradiación: GTV, CTV, PTV**

A fin de homogeneizar la terminología empleada en los Servicios de Oncología Radioterápica y para permitir una mayor estandarización de criterios empleados y comparación de los resultados entre los mismos, ICRU estableció una nomenclatura para los *volúmenes blanco* de tratamiento (áreas *diana* del cuerpo del paciente que reciben radiación durante los tratamientos radioterápicos).

-Volumen tumoral [gross tumor volume, GTV]: Es el volumen macroscópico, palpable o visible, de extensión y localización demostrables de la enfermedad: tumor, ganglios metastásicos u otras metástasis. (135). En el caso del CaP,

específicamente consideraríamos GTV los nódulos tumorales o adenopatías patológicas claramente identificables, sobre los que se podría escalar la dosis.

- Volumen Blanco Clínico [*clinical target volume, CTV*]: Es el volumen de tejido que contiene el GTV demostrable y/o lecho del tumor (tras cirugía o neoadyuvancia) más la enfermedad maligna subclínica microscópica. (135).

El CTV para CaP varía en función del riesgo del paciente candidato a tratamiento (130). Así, para riesgo bajo, el CTV incluye la próstata únicamente. Dado el escaso riesgo de afectación extracapsular, no se recomienda dar un margen a la próstata para obtener el CTV. En los pacientes con riesgo intermedio, incluiríamos además de la próstata, con un margen de 5 mm para la posible extensión extracapsular y la base de las vesículas seminales (sólo el 1% tiene riesgo de afectación más distal de 2 cm). En los pacientes de alto riesgo, se incluiría la próstata con el margen descrito de 5 mm, las vesículas seminales completas y, en caso de considerarse su irradiación profiláctica, los ganglios pélvicos. Si se incluyen los linfáticos se recomienda seguir guías de consenso internacional (136). El CTV debería incluir los ilíacos comunes distales (desde L5-S1), los presacros (hasta S3), los ilíacos internos, los ilíacos externos (hasta la altura de las cabezas femorales) y los obturadores (hasta la parte superior de la sínfisis púbica).

En postcirugía (adyuvancia/rescate), para la delimitación del CTV hay que tener en cuenta las imágenes previas a la cirugía, el resultado anatomopatológico (localización y volumen tumoral, márgenes y su localización, y afectación de vesículas seminales) y las imágenes de la RM postcirugía, delimitando, en caso de que sea visible, cualquier resto tumoral, apoyándonos en guías de delimitación de consenso, como las de la RTOG (137).

- Volumen Blanco Interno [*internal target volume, ITV*]: Concepto geométrico consistente en asignar un margen interno al CTV que cubra los posibles movimientos internos del tumor y asegure que, pese a estos, el CTV recibe toda la dosis deseada. El uso de marcadores fiduciales permite reducir el margen que se otorga al ITV (135)

-Volumen Blanco de Planificación [planning target volumen, PTV]: Concepto geométrico definido para asegurar que en el CTV se absorba la dosis prescrita teniendo no sólo en cuenta los movimientos del tumor (ITV) sino que además considera los errores de posicionamiento, los movimientos involuntarios del paciente durante la aplicación del tratamiento y la incertidumbre de la propia técnica. Se obtiene asignando un margen al ITV (135)

En el caso del CaP, para la obtención del PTV, lo aconsejable es que cada servicio analice y establezca sus márgenes en función de los posibles errores de posicionamiento, de los movimientos intrafracción e interfracción de la próstata, la técnica de tratamiento empleada y el tipo y periodicidad de la verificación de imágenes de control. Orientativamente, lo más extendido en la bibliografía es 1 cm (con posible reducción a 0,6 cm en sentido rectal) (130).

#### **1.4.4.3.2.3. Órganos de riesgo. Dosimetría. Histograma Dosis-Volumen.**

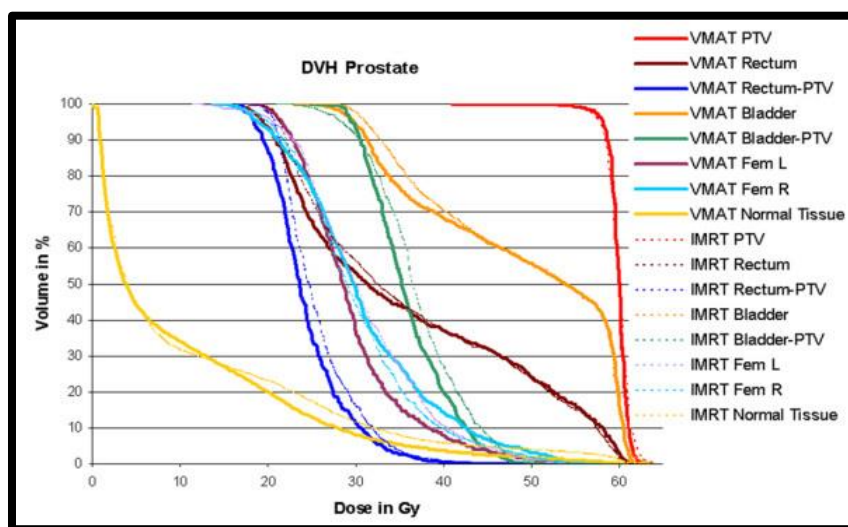
Como hemos venido comentando, los avances tecnológicos en la Radioterapia han mejorado los resultados respecto a toxicidad debido a la mejora en la distribución dosimétrica de la radiación, evitando en la medida de lo posible los llamados órganos críticos o de riesgo [OAR], que son aquellos órganos en proximidad con la región irradiada y que reciben o pueden recibir radiación durante el tratamiento radioterápico.

La dosimetría consiste en diseñar por parte del radiofísico, distribuciones de la dosis de radiación en el paciente, considerando que debe cubrir adecuadamente el volumen blanco que se desea tratar e intentar minimizar la dosis que llega a dichos OAR, para que cumpla unos límites fijados por el clínico, en base a unas recomendaciones internacionales de consenso para cada órgano de riesgo y las características individuales del paciente. En las mismas, se indican unas dosis (media, máxima, porcentaje/volumen de órgano) a partir de los cuales existe cierta probabilidad de presentar un determinado efecto secundario y que, por tanto, no deben sobrepasarse salvo que, no siendo posible respetarlos, el beneficio terapéutico oncológico justifique el hacerlo (135).

Para facilitar la evaluación dosimétrica, el radiofísico proporciona al clínico, junto con la dosimetría, el histograma de dosis-volumen [HDV/DVH]

(FIGURA 17) que relaciona gráficamente la dosis de radiación con cada volumen de tejido previamente delimitado y/o diseñado en la planificación de la radioterapia. Los DVH se utilizan como una herramienta de evaluación de planes y para comparar las contribuciones de dosis de diferentes planes de irradiación evaluados en las estructuras predeterminadas (135).

En el tratamiento radical del CaP, el 100% de la dosis prescrita debe cubrir el 95% del PTV.



**FIGURA 17: HDV para RT de próstata (comparativo planes IMRT y VMAT) con planificador Elekta® (138)**

En la práctica clínica, las recomendaciones más habitualmente empleadas de dosis limitantes o restricciones de dosis (*constraints*) utilizadas son las del *Radiation Therapy Oncology Group* [RTOG] basadas en QUANTEC (*Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic*) (139). Se ofrecen a continuación algunas de las recomendaciones más habituales para radioterapia en CaP en función de la toxicidad potencial para cada OAR (TABLAS 10,11,12).

Dosis (Gy)	Toxicidad	Porcentaje de pacientes que desarrolla dicha toxicidad (%)
V50<50%	Toxicidad tardía rectal grado 2 o superior	<15
V60<35%	Toxicidad tardía rectal grado 2 o superior	<15

<b>V65&lt;25%</b>	Toxicidad tardía rectal grado 2 o superior	<15
<b>V70&lt;20%</b>	Toxicidad tardía rectal grado 2 o superior	<15

**TABLA 10: Dosis limitantes para el recto (toxicidad rectal) (140)**

Dosis (Gy)	Toxicidad	Porcentaje de pacientes que desarrolla dicha toxicidad (%)
<b>Dosis máxima (D máx) &lt;65</b>	Toxicidad tardía urinaria grado 3 o superior	<6
<b>V65≤50%</b>	Toxicidad tardía urinaria grado 3 o superior	<6
<b>V70≤35%</b>	Toxicidad tardía urinaria grado 3 o superior	<6
<b>V75≤25%</b>	Toxicidad tardía urinaria grado 3 o superior	<6
<b>V80&lt;15%</b>	Toxicidad tardía urinaria grado 3 o superior	<6

**TABLA 11: Dosis limitantes para la vejiga (toxicidad vesical) (140).**

Dosis (Gy)	Toxicidad	Porcentaje de pacientes que desarrolla dicha toxicidad (%)
<b>Dosis media (Dmed) al 95% del glande &lt;50</b>	Disfunción eréctil grave	<35
<b>D90&lt;50</b>	Disfunción eréctil grave	<35
<b>D60-70&lt;70</b>	Disfunción eréctil grave	<55

**TABLA 12: Dosis limitantes para el bulbo del pene (DE) (141).**

Para las cabezas femorales los valores más utilizados son V50<5%, D100<52 Gy (140).

#### **1.4.4.3.2.4. Dosis y fraccionamiento.**

La RTE se administra en sesiones o fracciones diarias según diferentes esquemas. Se considera fraccionamiento convencional o estándar a la administración de 1,8 a 2 Gy/fracción, 1 fracción por día y 5 días/semana, siendo el fraccionamiento de referencia para calcular la dosis administrada con otros esquemas (142). En los esquemas hiperfraccionados se suelen emplear dos fracciones al día de 1,15/1,2 Gy, 5 días/semana. Cada fracción debe estar

separada de la anterior un mínimo de seis horas. De este modo, se pretende disminuir los efectos tóxicos tardíos, aumentando la eficacia sobre el tumor y manteniendo en niveles similares la toxicidad aguda de los tejidos normales incluidos dentro del volumen irradiado (142).

Los fraccionamientos acelerados también administran dos fracciones diarias pero las dosis por fracción son iguales o mayores a las del esquema convencional. Se pretende alcanzar la misma dosis total pero en el menor tiempo, acortándose la duración total del tratamiento. De este modo además se aumenta la eficacia en tumores rápidamente proliferativos. Sin embargo, los efectos secundarios agudos y tardíos esperados serán mayores (142).

El hipofraccionamiento, con creciente desarrollo en la actualidad, consiste en la administración de una única fracción diaria pero con una dosis superior al esquema clásico, de modo que la duración del tratamiento se acorta. Se utiliza en algunos tumores por sus especiales características radiobiológicas y para acortar la duración de los tratamientos sin incrementar la toxicidad. Cuando las dosis administradas por fracción son de 2,5 a 4 Gy hablamos de hipofraccionamiento moderado. Si la dosis por fracción es superior a 5 Gy, se considera hipofraccionamiento extremo (142).

Existen otras fórmulas como el *split-course* (con un tiempo prefijado de descanso dentro del curso de tratamiento) y el fraccionamiento estándar con sobreimpresión concomitante o *boost* integrado (se aplica una dosis extra a la zona del tumor durante el tratamiento estándar) (142).

En el caso del CaP, la dosis estará condicionada por la técnica utilizada. Si se pretende alcanzar dosis  $\geq 78$  Gy debe utilizarse IGRT. Con fraccionamiento convencional y en RT 3D, las dosis recomendadas para PTV próstata son: en bajo riesgo, se recomiendan dosis  $\geq 74$  Gy, y en riesgo intermedio y alto, dosis más altas ( $\geq 78$  Gy) (130), recomendando la NCCN 81 Gy (22). Para PTV vesículas seminales: si no están afectadas se considera que una dosis de 50-56 Gy puede ser adecuada. Si están afectadas se debe alcanzar la dosis plena o al

menos 66 Gy (130). Para PTV linfáticos: la dosis profiláctica sería de 45-50 Gy. Si existen ganglios afectados, estos recibirán una sobreimpresión hasta 54-56 Gy o si se usan técnicas avanzadas (IMRT) dosis superiores (66-70 Gy) (130). Para PTV lecho prostático: en radioterapia adyuvante con PSA indetectable: 60-66 Gy. Si recidiva bioquímica exclusiva: 66-70 Gy y, si se ha detectado algún resto local, este recibirá dosis superiores (130).

#### 1.4.4.3.2.5. Verificación de los tratamientos.

Los requerimientos de la simulación y las marcas de posicionamiento deben mantenerse disponibles y guiar el posicionamiento previo para cada sesión de tratamiento, para facilitar la reproductibilidad diaria. Durante el tratamiento se van realizando también imágenes de control para garantizar la seguridad del posicionamiento. Con la tecnología actual podemos realizar en el mismo equipo de tratamiento un TC previo a la sesión diaria (*conebeam-CT [CBCT]*) (FIGURA 18) que se superpone al inicial de planificación, a fin de poder detectar cambios de posición entre ambos (incluso submilimétricos) debidos usualmente a movimientos involuntarios del paciente y de la propia próstata, ligados a las diferencias diarias en el llenado de la vejiga, a la mayor o menor distensión rectal, el movimiento respiratorio o la contracción de la musculatura elevadora del ano. Así, por ejemplo, si se evidencia una distensión rectal superior a 3-5 cm, debería retrasarse la sesión diaria hasta que el paciente se coloque un enema o tome un laxante y la distensión se reduzca (143). Precisamente para evitar este tipo de situaciones, se ha planteado el uso de balones rectales (144).

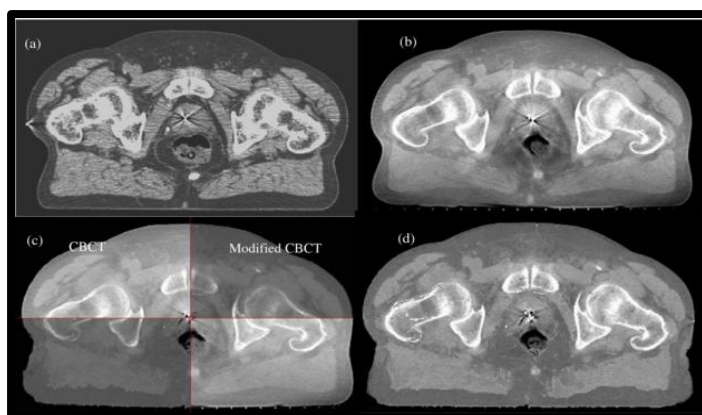


FIGURA 18: CBCT de tratamiento de RT para CaP (138).

#### **1.4.4.3.3. Indicaciones de Radioterapia en CaP. Asociación de Hormonoterapia a la Radioterapia.**

Las guías de práctica clínica de la EAU recomiendan RTE en los siguientes grupos de riesgo (29):

- Para bajo riesgo: 74-78 Gy, sin hormonoterapia asociada.
- Para riesgo intermedio: 76-78 Gy, asociada a 4-6 meses de hormonoterapia.
- Para alto riesgo y localmente avanzado: 78 Gy con 18-36 meses de hormonoterapia asociada.

Las guías de práctica clínica NCCN recogen las mismas recomendaciones en cuanto a la asociación de hormonoterapia pero proponen dosis mayores de RTE (22):

- Bajo riesgo: 75,6 a 79,2 Gy.
- Riesgo intermedio, alto riesgo y localmente avanzado: 81 Gy

En pacientes N0, las guías NCCN en su última versión recomiendan con un nivel de evidencia 2A la irradiación ganglionar pélvica en los pacientes de grupos de riesgo intermedio-desfavorable y alto riesgo (22), aunque este tema ha sido ampliamente debatido en la literatura (145) (146). La publicación de los ensayos fase III de la RTOG (RTOG 0534 y 0924) permitirá definir el papel de la RT pélvica en los pacientes con CaP de alto riesgo sin afectación ganglionar en las pruebas de imagen (147).

En pacientes N1, la combinación de RTE y hormonoterapia de larga duración ha mostrado un impacto estadísticamente significativo en la supervivencia libre de progresión a los 5 y 10 años y en la incidencia de metástasis a distancia y en la supervivencia global (148).

En España, sólo el 5% de los pacientes diagnosticados de CaP de bajo riesgo o riesgo intermedio menores de 65 años se tratan con RTE mientras que de

los pacientes con CaP de alto riesgo o localmente avanzado mayores de 65 años hasta un 35% reciben tratamiento con RTE y hormonoterapia (48) (107).

#### **1.4.4.3.4. Avances en RT para CaP: Escalada de dosis e Hipofraccionamiento.**

La introducción del PSA en la década de los 80, posibilita comparar los resultados de los tratamientos para el CaP. Paralelamente a este hito y al creciente desarrollo de la RTE de la época, surgen numerosos trabajos en los que se estudia una posible mayor eficacia oncológica si se incrementa la dosis sobre la próstata al considerar el CaP como un tumor dosis-dependiente. Se demuestra de este modo el beneficio de la escalada de dosis en la RTE para CaP con un impacto significativo en la supervivencia libre de recidiva bioquímica para dosis entre 74 y 80 Gy (149) (150) (29).

La escalada de dosis en la RTE por encima de 75,6 Gy se asocia con una mejor supervivencia global en pacientes con CaP riesgo intermedio y alto riesgo, pero no está claro el beneficio en los de bajo riesgo. Si bien algunos trabajos monoinstitucionales (*Memorial Sloan Kettering Center*) sí presentan también una dosis-respuesta en ese grupo de pacientes (151), el reciente estudio randomizado RTOG 0126 no encuentra diferencias en la supervivencia para los pacientes de bajo riesgo (152). Sin embargo, por cada incremento de dosis total de 2 Gy, se reduce la probabilidad de muerte en un 7,8% y un 6,3% respectivamente en los pacientes con CaP de riesgo intermedio y alto riesgo (153). Como mencionamos previamente, las guías NCCN ya recogen esta recomendación (22). En la actualidad, dosis inferiores a 74 Gy en pacientes de bajo riesgo y de 78 Gy en pacientes de riesgo intermedio y alto riesgo, se consideran subóptimas y relacionadas con un mayor riesgo de recurrencia (154). En la **TABLA 13**, se ofrece una recopilación de los principales estudios fase III de escalada de dosis en CaP, comparando la eficacia respecto a la supervivencia libre de fracaso bioquímico (SLFB).

AUTOR año publicación	n	TIPO RT	SLFB DOSIS BAJA	SLFB DOSIS ALTA
<b>Pollack</b> 2019	301	RTE 3D	70 Gy FB: 19% (15 años)	78 Gy FB:12% (15 años)
<b>Zietman</b> 2010	393	RTE protones	70,2 Gy 68% (10 años)	79 Gy 83 % (10 años)
<b>Peeters</b> 2008	664	RTE	68 Gy 47% (7 años)	78 Gy 54% (7 años)
<b>Dearnaley</b> 2017	843	RTE	64 Gy 60% (5 años)	74 Gy 71% (5 años)
<b>Sathya</b> 2005	104	RTE +/- LDR	66 Gy 39% (5 años)	40 Gy+35 (Ir) 71% (5 años)
<b>Beckendorf</b> 2010	306	RTE IMRT	70 Gy 61% (5 años)	80 Gy 72% (5 años)
<b>Michalski</b> 2018	1532	RTE 3D ó IMRT	70,2 Gy 20% (8 años)	79,2 Gy 35% (8 años)

**TABLA 13: Estudios fase III de escalada de dosis con RT en CaP (155).**

La combinación de técnicas de RTE con sobreimpresión con BT consigue dosis biológicas muy elevadas, superiores a los 140 Gy, y han conseguido excelentes cifras de supervivencia libre de fracaso bioquímico en pacientes de alto riesgo y de riesgo intermedio, incluso sin la asociación de TDA (156).

Actualmente, gracias a las nuevas técnicas disponibles, la dosis y el fraccionamiento “clásico” han sido sustituidos por esquemas hipofraccionados. El CaP, por las características radiobiológicas de la próstata (coeficiente  $\alpha/\beta$  bajo= 1,5) es una de las patologías más beneficiadas por estos esquemas. Dado que la cantidad de radiación administrada por día es mayor en estos esquemas hipofraccionados, el control de los OAR debe ser diario y preciso, con la implementación de la IGRT.

Son muchos los estudios publicados que comparan el hipofraccionamiento (sesiones de 2,5-3 Gy/fracción) con el fraccionamiento convencional (1,8-2 Gy/fracción), con dosis biológicas equivalentes y que han demostrado que acortar el tiempo total de tratamiento (20-28 sesiones frente 37-40) no es inferior en los resultados de control de la enfermedad y sin aumento de las cifras de toxicidad (157) (158) (159). En la **TABLA 14**, se resumen los principales estudios aleatorizados de hipofraccionamiento moderado, comparando las fracciones (fr) que reciben los pacientes en cada uno de los esquemas, la SLFB y la toxicidad por grados [Gr] a nivel genitourinario [GU] y gastrointestinal [GI], no evidenciándose

diferencias significativas [NS] respecto al fraccionamiento convencional. El hipofraccionamiento moderado se considera actualmente el estándar de tratamiento de CaP en los centros que disponen de VMAT/ IGRT (160) (161).

AUTOR año de publicación	N	ESQUEMA	SLFB (años)	TOXICIDAD	TIPO RT
<b>Lukka</b> 2005	936	52,5 Gy/20 fr 66 Gy/33 fr	40% (5) 43%	Gr $\geq 3$ (NS)	RTE 2D
<b>Yeoh</b> 2011	217	55 Gy/20 fr 64 Gy/32 fr	53% (7,5) 34%	Menor tox. Tardía GU con HipoFx	RTE 2D
<b>Dearnaley</b> 2012	417	57 Gy/19 fr 60 Gy/20 fr 74 Gy/34 fr	NS	NS en la toxicidad GU y GI $\geq 2$	IMRT
<b>Kuban</b> 2010	204	72 Gy/30 fr 75,6 Gy/42 fr	96% (5) 92%	NS en la toxicidad GU y GI $\geq 2$ a 5 años	IMRT
<b>Pollack</b> 2013	303	70,2 Gy/26 fr 78 Gy/36 fr	77% (5) 79%	NS en la toxicidad GU y GI $\geq 2$ a 5 años	IMRT
<b>Arcangeli</b> 2011	168	62 Gy/20 fr 80 Gy/40 fr	85% (5) 79%	NS en la toxicidad GU y GI $\geq 2$ a 3 años	RTE 3D

**TABLA 14: Estudios aleatorizados de hipofraccionamiento moderado (155).**

El hipofraccionamiento extremo que se define como la administración de 1-7 sesiones de RT, administradas con técnicas de SBRT, aunque todavía en fase experimental, se perfila como el futuro de las técnicas de RTE (162). En la **TABLA 15**, se recogen los resultados de los ensayos fase III de hipofraccionamiento extremo, considerando el grupo de riesgo de los pacientes incluidos: bajo riesgo [BR], riesgo intermedio [RI] y alto riesgo [AR].

ESTUDIO	GRUPO DE RIESGO	OBJE-TIVO PRIN-CIPAL	SBRT	GRUPO CONTROL	RESULTADOS
<b>HYPO-RT</b>	RI: 89% AR: 11%	SLFB a 5 años	42,7 Gy (7x6,1 Gy alternos)	78 Gy (39x2 Gy)	SLFB: ns Toxicidad: ns GI $\geq 2$ : 3,7% vs 2,2% (SBRT) GU $\geq 2$ : 4,6% vs 5,4% (SBRT)
<b>PACE B</b>	T1c- T2c Gleason $\leq 3+4$ PSA $\leq 20$ ng RI: 92% BR: 8%	SLFP a 5 años	36,25 Gy (5x7,25 Gy alternos)	78 Gy (39x2 Gy) ó 62 Gy (20x3,1 Gy)	Toxicidad: ns GI $\geq 2$ : 12% vs 10% (SBRT) GU $\geq 2$ : 27% vs 23% (SBRT)

<b>HEAT</b>	RI y BR	SLFB a 5 años	36,25 Gy (5x7,25 Gy)	70,2 Gy (26x2,7 Gy)	Sin resultados
<b>PCG GU002</b>	BR	SLF a 5 años	38 Gy (5x7,6 Gy)	79,2 Gy (44x1,8 Gy)	Toxicidad $\leq 2$ a los 12 meses: 5% vs 8% (SBRT) p=0,04
<b>NRG-GU005</b>	RI	Toxicidad y calidad de vida	36,25 Gy (5x7,25 Gy)	70 Gy (28x2,5 Gy)	Sin resultados

**TABLA 15: Estudios fase III de hipofraccionamiento extremo (155)**

El futuro próximo en CaP en lo relativo a la RTE pasará por estudiar la contribución de la protonterapia en la escalada de dosis, para incrementar efectividad oncológica sin empeoramiento de la toxicidad y en plantear nuevos esquemas hipofraccionados más cómodos para los pacientes.

**1.4.4.3.5. Resultados oncológicos de RTE para CaP. Comparativa con otras alternativas terapéuticas.**

El control local a 10 años del cáncer de próstata localizado tratado con RT convencional oscila entre 85%-96% para los estadios T1-T2 y entre 58%-65% para los estadios T3-T4 (163). Algunos autores han considerado que los resultados obtenidos con cirugía y radioterapia son comparables durante los primeros 10 años de seguimiento y que, a partir de este momento, la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global decaen rápida y selectivamente en el grupo de pacientes tratados con radioterapia. Evidentemente, esta afirmación es difícil de mantener si se tienen en cuenta los sesgos de selección de los pacientes concernientes a edad, patología asociada y factores pronósticos más favorables en las series quirúrgicas. Además, existen datos publicados que indican igual supervivencia a 15 años para tumores T2a tratados tanto con radioterapia como con cirugía (164).

Este hito de que dos tratamientos locales (PR y RTE) logren buenos resultados terapéuticos para una misma patología genera un continuo debate sobre qué tratamiento indicar a los pacientes. Por este motivo, lo más razonable, habiendo establecido los riesgos individuales para cada paciente, es que sea él

quien escoja cómo tratarse, tras haber sido informado de las ventajas y desventajas de los distintos tratamientos (fundamentalmente en materia de toxicidad) (165).

La revisión sistemática realizada por las agencias de evaluación de tecnología médica de Quebec y Cataluña, se centró en algunos estudios comparativos que representaban el nivel de evidencia científica más alto disponible, debido a la falta de ensayos clínicos aleatorizados entre las distintas alternativas terapéuticas para el tratamiento del CaP organoconfirmado. Se evaluaban las tres opciones actuales de tratamiento (PR, BT, RTE) y realizaban análisis estratificado por grupo de riesgo, concluyendo que la supervivencia libre de progresión bioquímica a los cinco años era superior al 80%, sin diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de tratamiento para los pacientes de riesgo bajo (166) (167) (168) .

#### **1.4.4.3.6. Seguimiento tras RTE para CaP.**

Al igual que en los pacientes tratados con PR y BT, el seguimiento se realiza mediante determinación de PSA y TR. La determinación de PSA debe realizarse a los 3, 6 y 12 meses, cada 6 meses hasta cumplir el tercer año y posteriormente de manera anual (29). Tras la radioterapia, el PSA desciende lentamente. El menor valor de PSA obtenido tras el tratamiento se denomina PSA nadir y puede tardar en alcanzarse 3 o más años (29). El valor de PSA de dicho PSA nadir y el tiempo que se tarda en alcanzar han sido considerados por algunos autores como factores predictivos de fallo bioquímico y de supervivencia cáncer-específica (169) (170).

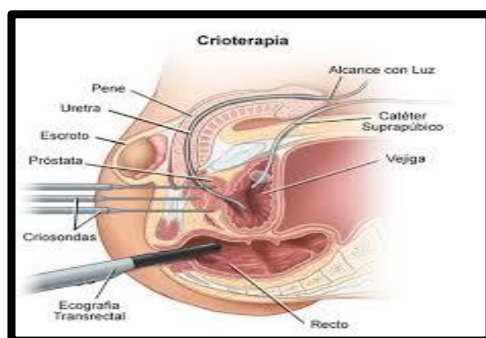
#### **I. 4. 5. TERAPIAS EMERGENTES PARA CaP LOCALIZADO.**

En los últimos años se están desarrollando otras modalidades para el tratamiento primario de los pacientes con CaP localizado (171). Algunas de estas terapias también han comenzado a utilizarse como tratamientos de rescate. En nuestro país, sólo el 0,87% de los pacientes diagnosticados CaP localizado reciben alguno de estos tratamientos (107).

### **I.4.5.1. CRIOTERAPIA.**

Aunque los primeros trabajos sobre crioterapia aparecieron en la década de los 60 (172), su uso clínico realmente se remonta al año 2000 (173). Emplea técnicas de congelación mediante gas argón para inducir la muerte celular mediante deshidratación por desnaturalización de las proteínas, rotura directa de las membranas celulares por los cristales de hielo y estasis vascular y microtrombosis que producen apoptosis isquémica (173).

El procedimiento de congelación de la próstata hasta  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  se realiza mediante colocación de agujas por vía transperineal con control ecográfico transrectal (**FIGURA 19**). La uretra se calienta paralelamente con gas helio (104).



**FIGURA 19: Crioterapia como terapia focal para el CaP (174).**

Las guías de práctica clínica de la EAU aconsejan además advertir a los pacientes en los que se plantea dicha modalidad terapéutica de la ausencia de resultados a largo plazo. Establecen las siguientes indicaciones (29):

- En pacientes con CaP de bajo riesgo y riesgo intermedio cuyas comorbilidades contraindiquen una cirugía (dado que la crioterapia se realiza ambulatoriamente) o tratamiento con radioterapia externa.

- En pacientes con volumen prostático menor de 40 cc, aunque si la volumetría fuera mayor podría emplearse hormonoterapia citorreductora.

El seguimiento de estos pacientes se lleva a cabo con PSA y TR, igual que tras PR, empleando como PSA nadir  $0,5\text{ ng/ml}$  (29). Los resultados de los primeros trabajos (*crioterapia de primera generación*, empleando una técnica diferente a la actual con

nitrógeno) evidenciaban cifras de recidiva altas tras un seguimiento de 20 años, alcanzando el 78,4% de los pacientes, con una mortalidad por CaP del 47%. Como mínimo, un 67% de los pacientes presentaron recidiva local (175).

Las series de pacientes tratados con técnicas de crioterapia más avanzadas presentan resultados más prometedores, con cifras de supervivencia libre de recidiva del 60-90% (176). Así por ejemplo el trabajo de Long es un estudio retrospectivo multicéntrico en el que se recoge la experiencia en cinco centros americanos, con una supervivencia libre de fallo bioquímico a los 5 años del 76% en el grupo de pacientes de bajo riesgo, 67% para los de riesgo intermedio y 41% para los de alto riesgo (176).

#### **I.4.5.2. ULTRASONIDOS FOCALES [HIFU].**

En este tipo de tratamiento, los ultrasonidos de alta intensidad se emiten mediante una sonda rectal con el objetivo de producir necrosis por coagulación del tejido maligno preservando los tejidos circundantes. Esto se produce mediante interacciones mecánicas de las ondas de ultrasonido que provocan calor coagulante, alta presión, burbujas de cavitación y radicales libres químicamente activos (173).

Las guías de práctica clínica de la EAU aconsejan el tratamiento con HIFU en las siguientes indicaciones (29):

-Pacientes con CaP de bajo riesgo y riesgo intermedio, principalmente cuando esté contraindicado otro tratamiento y en el ámbito de la investigación, advirtiendo sobre la ausencia de resultados a más de 10 años de seguimiento y la ausencia de estudios prospectivos (177).

El seguimiento de estos pacientes se realiza mediante PSA y TR, siguiendo los mismos principios que tras una PR. El valor de PSA debería descender rápidamente. Se considera que un PSA nadir por encima de 0,2 ng/ml indica que el tratamiento ha sido incompleto (29).

#### **I.4.5.3. PROTONTERAPIA [PT].**

Por su reciente y creciente desarrollo, se ha catalogado la PT en este trabajo como terapia emergente para el tratamiento del CaP, aunque se trate propiamente de un subtipo de RTE.

En las últimas dos décadas ha sido objeto de controversia. Gracias a sus ventajas dosimétricas en comparación con la RT con fotones, la PT tiene el potencial de mejorar la relación terapéutica al disminuir la toxicidad y mejorar el control de la enfermedad. Sus costos son más altos y actualmente todavía existe falta de evidencia de nivel I que documente mejores resultados clínicos, por lo que se continúa cuestionando su costo-efectividad, aunque probablemente se supere en un futuro próximo con investigaciones adicionales (178) (179). Retomando los pros, el trabajo de Bryant, con cinco años de seguimiento, refiere únicamente mejoría de las puntuaciones de toxicidad según el cuestionario EPIC en lo relativo a la toxicidad sexual (180).

#### **I. 4. 6. TRATAMIENTOS SISTÉMICOS PARA EL CaP: hormonoterapia, quimioterapia, inmunoterapia.**

##### **I.4.6.1. HORMONOTERAPIA.**

###### **1.4.6.1.1. Fármacos utilizados en Hormonoterapia para el CaP.**

**-Fármacos agonistas de la hormona luterina , también llamada hormona liberadora de la hormona luteinizante u hormona liberadora de gonadotropinas [LH-Rh o GnRH]:** son proteínas sintéticas semejantes estructuralmente a la citada hormona, uniéndose a sus receptores hipofisarios. Normalmente, cuando las concentraciones de andrógenos en el cuerpo están bajas, la luterina estimula la hipófisis para que produzca lutropina, la cual, a su vez, estimula la producción de andrógenos por los testículos. La presencia continua de concentraciones altas de agonistas de la LHRH hace que la hipófisis deje de producir la hormona luteinizante y, como resultado, los testículos no sean estimulados para producir andrógenos. Estos fármacos se administran por inyección o se implantan bajo la piel. Los de uso más frecuentes son leuprolida, goserelina, triptorelina e histrelina (181).

**-Fármacos antagonistas de la luterina:** Los antagonistas de la LHRH (también llamados antagonistas de la GnRH) evitan que la LHRH se una a sus receptores en la hipófisis, evitando la secreción de la hormona luteinizante, que impide a su vez que los testículos produzcan andrógenos. El más conocido es el degarelix, de administración intramuscular (181).

**-Estrógenos:** Aunque los estrógenos tienen también la capacidad para inhibir la producción de andrógenos por los testículos, rara vez se usan en la actualidad para el tratamiento del cáncer de próstata debido a sus efectos secundarios (181).

Los tratamientos hormonales mencionados hasta ahora, se agrupan como **terapia de privación de andrógenos** [TDA], porque disminuyen la producción de andrógenos en los testículos o evitan que estos lleguen a las células cancerosas de la próstata, pero no afectan a la producción de andrógenos en las glándulas suprarrenales o en el tumor. Aun cuando las cantidades de andrógenos que producen estas células son pequeñas, estas cantidades pueden ser suficientes para sostener el crecimiento de algunos CaP (181).

**-Antiandrogénos:** bloquean la acción de los andrógenos en el cuerpo. A su vez pueden ser:

a. Antagonistas de los receptores de andrógenos: Son fármacos orales. Funcionan al impedir la unión de los andrógenos naturales con sus receptores mediante un antagonismo competitivo, ocupando su lugar en el receptor androgénico y consecuentemente, impidiendo la activación de las células efectoras por lo que tienen un papel importante a corto plazo, cuando se inicia la terapia con agonistas LHRH porque evitan el efecto inicial de estos (*flare up*), producido por el pico en la secreción de testosterona. Su uso conjunto (antiandrógeno y análogo de LHRH) se llama bloqueo combinado de andrógenos, bloqueo completo de andrógenos o bloqueo total de andrógenos. A su vez, puede ser un bloqueo continuo o intermitente (181). El bloqueo intermitente no es inferior en términos de supervivencia al continuo y además mejora la calidad de vida en los pacientes con recidiva bioquímica sin presencia de metástasis (182).

Por sus mecanismos de acción se clasifican en:

**a.1. Antiandrógenos esteroideos:** son fármacos del grupo de las progestinas y tienen un doble efecto. A nivel periférico, interfieren con la activación del receptor androgénico, y a nivel central, tienen un efecto progestacional, ya que impiden la secreción de gonadotrofinas por retroalimentación negativa resultando en la reducción de los niveles de

testosterona plasmática. En este grupo encontramos el acetato de ciproterona (181).

**a.2. Antiandrógenos no esteroideos:** sus propiedades químicas les confieren menores reacciones adversas y se han denominado “antiandrógenos puros” por carecer de la acción progestacional, limitándose a ejercer su efecto a nivel del receptor androgénico. Los integrantes de este grupo son: flutamida, nilutamida y bicalutamida (considerados de “primera generación”); apalutamida, darolutamida y enzalutamida (“segunda generación” de antiandrógenos) (181).

**b. Inhibidores de la síntesis de andrógenos:** Son fármacos que impiden además la producción de andrógenos por las glándulas suprarrenales y por las mismas células cancerosas de próstata, así como por los testículos y que por lo tanto, bloquean la producción de andrógenos en todo el cuerpo. Pueden hacer que disminuyan las concentraciones de testosterona en mayor medida que cualquier otro tratamiento conocido, bloqueando la producción de testosterona al inhibir la enzima CYP17, necesaria para dicha producción. Son el acetato de abiraterona, el ketoconazol y la aminoglutetimida. Todos se administran por vía oral (181).

#### **1.4.6.1.2. Indicaciones de Hormonoterapia.**

**1) Hormonoterapia neoadyuvante:** Se plantea el inicio del bloqueo androgénico previo al tratamiento local (cirugía o radioterapia), con el objeto de reducir el tamaño de la neoplasia para mejorar el pronóstico de la terapia aplicada, y así disminuir los efectos adversos y complicaciones del procedimiento, dado que se ha asociado a un incremento en el periodo libre de enfermedad y a un mejor control local en ambas modalidades (183). Este tratamiento dura de 3 a 6 meses y puede estar indicada en pacientes de riesgo intermedio desfavorable y alto riesgo, asociada a la radioterapia. También se puede pautar hormonoterapia neoadyuvante previo a braquiterapia o crioterapia con intención citorreductora.

**2) Hormonoterapia adyuvante.** Está indicada para el CaP de alto riesgo y localmente avanzado, manejado con radioterapia externa como intento curativo. Estudios

como el RTOG 85-31 (184) y el EORTC 22863 (185) mostraron una mejoría en la supervivencia global y en la mortalidad específica por CaP. La administración de TDA adyuvante a la radioterapia es variable, y se puede prolongar desde seis meses en los pacientes con riesgo intermedio hasta dos a tres años en los pacientes de alto riesgo.

**3) Tratamiento de la persistencia/recidiva.** En pacientes con incrementos rápidos de PSA y cinéticas desfavorables asociada o no a tratamiento local de rescate (22).

**4) Cáncer de próstata metastásico hormonosensible.** Constituye la primera opción del tratamiento sistémico del CaP (*gold-standard*), tanto en monoterapia (22), como en combinación con docetaxel o con antiandrógenos de segunda generación en los pacientes con alta carga tumoral o sintomáticos (186) (187) (188) e, incluso, desde la presentación en ESMO 2021 de los resultados del PEACE-1, en todos los pacientes hormonosensibles metastásicos en general, incluyendo los de bajo volumen tumoral (189).

**5) Cáncer de próstata resistente a castración metastásico.** Los ya mencionados, acetato de abiraterona y enzalutamida, juegan un papel destacado en este perfil de pacientes, tanto previo a QT en pacientes asintomáticos como tras progresión al docetaxel (190) (191) (192) (193) (194).

**6) Hormonoterapia paliativa.** En pacientes con expectativa de vida limitada o comorbilidades que contraindican otros tratamientos, la hormonoterapia en monoterapia puede ser una opción. Se puede pautar este tratamiento cuando aparecen síntomas en pacientes en observación vigilante (22).

#### **I.4.6.2 QUIMIOTERAPIA.**

La QT se mostró efectiva en los años 90 como tratamiento paliativo del cáncer de próstata. Las diversas combinaciones de fármacos citotóxicos estudiadas conseguían una respuesta biológica (reducción del PSA) en más del 50% de los pacientes, con una duración de la respuesta de alrededor de 6 meses (195). En el año 2004, se publicaron los resultados de dos estudios aleatorizados en CaP metastásico que por primera vez demostraron beneficio en la supervivencia global con esquemas de quimioterapia que contienen docetaxel frente esquema clásico de mitoxantrone-prednisona (196) (197). En ambos estudios, la supervivencia alcanzada para los pacientes tratados con docetaxel alcanza los 17-18 meses. Además, docetaxel reducía un 20-24% el riesgo de muerte, aumentaba significativamente la respuesta de PSA y mejoraba significativamente el dolor

y la calidad de vida de los pacientes (196) (197). La combinación docetaxel- prednisona ha sido considerada hasta hoy en día tratamiento estándar del cáncer de próstata resistente a castración [CPRC] metastásico (196) (197) (29) (22).

En la actualidad, las guías de práctica clínica de la NCCN en su versión más reciente recomiendan con categoría 1, docetaxel como tratamiento de primera línea en pacientes con CPRCm sintomáticos o en asintomáticos si presentan metástasis viscerales o una progresión rápidamente significativa. Además, si como tratamiento de primera línea se ha empleado abiraterona o enzalutamida, se recomienda como segunda línea el uso de docetaxel (22). Actualmente la mayoría de las guías de práctica clínica (22) (29) recomiendan como tratamiento estándar la TDA en combinación con docetaxel para hombres con CaP Hormonosensible metastásico que son elegibles para la QT, particularmente aquellos con una carga metastásica alta. Los tres principales estudios fase III: GETUG-AFU15 (186), CHAARTED (187) y STAMPEDE (188) que valoran la TDA en combinación con docetaxel, en más de 3.000 hombres con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, ponen de manifiesto el beneficio de añadir docetaxel a la TDA en los pacientes con alta carga tumoral.

La administración de Docetaxel es trisemanal y se mantiene hasta progresión o toxicidad. De no aparecer ninguno de estos factores, se suele mantener hasta diez ciclos (22)

En 2010, se publica el estudio *pivotal* de cabazitaxel (un nuevo agente quimioterápico del grupo de los taxanos) que combinado con prednisona conseguía una mejoría estadísticamente significativa en supervivencia global frente al mencionado esquema clásico de mitoxantrone-prednisona en segunda línea (15,1 meses frente a 12,7 meses) (198). Sin embargo, en estudios postcomercialización, todavía no ha demostrado ser superior a docetaxel como primera línea de QT paliativa en el CaP metastásico (199). Con estos resultados, este fármaco fue el primero que se aprobó en nuestro país para la indicación de tratamiento del CaP resistente a castración que ha progresado a quimioterapia con docetaxel (22) (29) (195).

Existen agentes quimioterápicos más clásicos, que aunque han demostrado beneficio clínico y descensos de PSA en pacientes con CaP resistente a la castración, no pueden ser considerados tratamientos estándar hoy en día: estramustina, ciclofosfamida,

carboplatino, etopósido, adriamicina, vinorelbina y otros, ya que han sido superados por los anteriores en cuanto a eficacia y menor toxicidad (195).

Dentro de este apartado, es importante reseñar que algunos casos considerados como CaP andrógeno-independiente son tumores anaplásicos de célula pequeña, puros (1/3 de los casos) o mixtos por la presencia de un porcentaje de células de adenocarcinoma (2/3 de los casos). Estos tumores se caracterizan por segregar neuropéptidos activos, motivo por el cual se suelen presentar clínicamente acompañados de síndromes paraneoplásicos. Estos tumores sí son muy sensibles a las combinaciones de quimioterapia clásicas y estándar en el tratamiento del carcinoma microcítico pulmonar (platino + etopósido, ciclofosfamida+adriamicina+vincristina), por lo que estos esquemas constituyen su tratamiento de elección. Estos pacientes no deben ser tratados siguiendo las pautas del adenocarcinoma de próstata habitual ya que son resistentes a dichas terapias (200).

Del mismo modo, cabe mencionar que los pacientes con CaP metastásico relacionado con la mutación BRCA, pueden beneficiarse del uso de olaparib (terapia dirigida), recientemente aprobado (septiembre 2020) por la Agencia Europea del Medicamento [EMA] tras la publicación de los resultados del estudio PROfound en el que se demostraba la superioridad de dicho fármaco para este tipo de pacientes en comparación con abiraterona y enzalutamida (201).

#### **I.4.6.3. INMUNOTERAPIA.**

La inmunoterapia es el uso de medicamentos para estimular el sistema inmunitario de la persona de modo que reconozca y destruya a las células cancerosas con más eficacia. A diferencia de lo que ocurre en otro tipo de tumores, actualmente no hay ningún tipo de inmunoterapia aprobada y/o comercializada en España para CaP. El elevadísimo coste de la mayoría de estas terapias y la complejidad de administración del tratamiento de muchas de ellas son factores en contra de su uso extendido, además de la ausencia de seguimiento prolongado y el no disponer de una literatura sólida al respecto, que proporcionen niveles de evidencia adecuados por el momento (202).

El Ministerio de Sanidad ha elaborado una revisión sobre las distintas terapias existentes a nivel internacional dentro de este grupo (202), dado el creciente interés y que

alguna de ellas, como el Sipuleucel-T (Provenge®) sí está aprobada en Estados Unidos desde abril de 2010 (203). La autorización por la agencia americana FDA llegó tras haber sido comunicados los resultados de un estudio aleatorizado con 512 pacientes asintomáticos con CaP avanzado resistente a la castración. Algunos de estos pacientes ya habían recibido QT. La vacuna logró aumentar la supervivencia de los pacientes en un promedio de 4,5 meses, mejorando las tasas de supervivencia a tres años un 38% y reduciendo la mortalidad global un 22,5% (204).

Actualmente se cuenta con 5 tipos de vacunas: de células dendríticas (entre las que se encontraría el Sipuleucel-T), de combinaciones virales, de células completas, vacunas basadas en antígenos y vacunas de ADN (202).

El Sipuleucel-T, al igual que los restantes fármacos en desarrollo de este grupo, están indicados para CaP metastásico hormono-resistente en pacientes asintomáticos y cabe recordar que no se trata de un tratamiento primario para el CaP, por lo que su intencionalidad no es curativa (202). No se recomienda si el paciente presenta metástasis hepáticas, si la esperanza de vida es inferior a 6 meses, si presenta un ECOG de 2 o superior o para histologías de CaP diferentes al adenocarcinoma (22).

Cabe mencionar que la inmunoterapia pasiva, consistente en la transferencia de células inmunológicamente reactivas que pueden mediar directa o indirectamente una actividad antitumoral y más comúnmente utilizada en otros tumores, como los de pulmón o el melanoma, también podría resultar de utilidad para algunos tipos de CaP. Así pembrolizumab (anti-PDL1) ha demostrado recientemente eficacia en los pacientes con CaP metastásico resistente a castración post-docetaxel y con afectación esquelética (205); sin embargo esta indicación no está aprobada por la AEMPS.

## **I. 5. MANEJO DE LA RECIDIVA TRAS TRATAMIENTO INICIAL.**

### **I. 5. 1. TIPOS DE RECIDIVA: conceptos, diagnóstico y abordaje.**

Entre un 27-53% de todos los pacientes tratados de forma primaria para su CaP con PR, RTE o BT desarrollarán una recidiva bioquímica de la enfermedad (29).

#### **I.5.1.1. RECIDIVA TRAS PROSTATECTOMÍA RADICAL.**

Tras PR, se espera que el PSA alcance valores indetectables en las 4-8 semanas

posteriores. Si el PSA permanece elevado es debido a la presencia de enfermedad residual, ya sea en forma de micrometástasis o como enfermedad pélvica (29). El aumento de los niveles de PSA después de una PR es el marcador más sensible para detectar la recurrencia en el CaP (29).

De cada 100 pacientes tratados con PR, entre 5 y 30 desarrollarán una recidiva bioquímica (RB). Entre un 10% y un 30% de los pacientes con RB del PSA tras la cirugía tienen una verdadera recurrencia local de la enfermedad. De ellos, de 2 a 6 pacientes morirán a causa del CaP (206).

#### **1.5.1.1.1. Persistencia / Recidiva Bioquímica tras Prostatectomía Radical.**

La EAU define la recidiva bioquímica tras PR como la presencia de dos determinaciones consecutivas del PSA por encima de 0,2 ng/ml (29). La recidiva bioquímica del PSA precede en 7-8 años de media la aparición clínica de metástasis. El paso fundamental en este proceso consiste en diferenciar aquellos pacientes que tienen una mayor probabilidad de presentar una recurrencia local o loco-regional de su enfermedad de aquellos otros que puedan presentar metástasis a distancia, ya que esta distinción tiene implicaciones terapéuticas (29).

El rendimiento diagnóstico de las pruebas de imagen convencionales es limitado en pacientes asintomáticos con RB cuando el PSA es inferior a 2 ng/ml (206). La reciente incorporación del PET-TC con colina y del PET-TC PSMA, que permiten detectar con mayor sensibilidad las metástasis con valores de PSA entre 0,2-2 ng/ml, hace que en este grupo de pacientes, la EAU recomiende su realización, siempre que sus resultados puedan repercutir en las decisiones terapéuticas (29).

Hay que diferenciar el concepto de RB del de persistencia de PSA elevado tras PR. Un 5-20% de los prostatectomizados no llegan a alcanzar tras la cirugía valores de PSA indetectables (menores a 0,1 ng/ml). Sin embargo, en la RB, sí que existe un descenso de PSA hasta valores indetectables, aunque luego se eleve. En los casos de persistencia de PSA elevado, la causa puede ser la existencia de enfermedad diseminada previa a la PR, enfermedad residual local o existencia de un remanente prostático benigno. La persistencia está asociada a otros factores de mal pronóstico como márgenes quirúrgicos positivos, afectación extracapsular, ganglios positivos y/o grado ISUP de 3 o

superior (29). Esto explicaría que, aunque algunos pacientes con persistencia elevada de PSA no desarrollen metástasis (la causa de la elevación en este grupo podría ser la presencia tejido prostático benigno residual), los pacientes con persistencia de PSA elevado tras PR presentan una supervivencia global a los 10 años del 63% frente al 80% de los que los que no la presentan (207).

#### **1.5.1.1.2. Recidiva Local tras Prostatectomía Radical.**

Hablamos de recidiva local cuando encontramos evidencia macroscópica de recidiva en el lecho de la PR. La recurrencia local suele aparecer en el tejido alrededor de la anastomosis uretrovesical o sobre un remanente de las vesículas seminales (206). La sensibilidad de la biopsia de la anastomosis uretrovesical es muy baja (40-71% en pacientes con PSA >1 ng/ml) (206). Por eso, según las guías de práctica clínica de la EAU, no se recomienda confirmación histológica en caso de RB (29).

#### **1.5.1.1.3. Manejo de la Recidiva tras Prostatectomía Radical.**

El tratamiento de la persistencia de PSA elevado tras PR pasa por la valoración de la necesidad de RTE. El tratamiento de la RB y local tras la cirugía radical es la radioterapia externa de rescate antes de que las cifras de PSA asciendan por encima de 2 ng/ml (208) (155). Permite que más del 60% de los pacientes consigan niveles de PSA indetectables, un 80% de supervivencia libre de progresión 5 años después e incrementa la supervivencia cáncer-específica más de un 75% en pacientes con un PSA-DT inferior a 6 meses (209). Aunque existe indicación de RT con cifras de PSA entre 0,2 ng/ml y 2 ng/ml, todas las guías clínicas recomiendan el rescate precoz, que se considera aquel que se realiza con cifras de PSA  $\leq 0,6$  ng/ml (29) (155) (210).

En aquellos pacientes que presentan como factores desfavorables un aumento rápido del PSA medido mediante el PSA-DT (PSA-DT <12 meses), un tumor pobremente diferenciado (Gleason score >7) con estadificación avanzada (estadio p  $\geq$ T3a) o un tiempo hasta la progresión bioquímica corto después de la PR (inferior a 3 años) y que por lo tanto tienen mayor riesgo de presentar progresión metastásica de la enfermedad y una mayor mortalidad cáncer-específica (211), se recomienda la deprivación hormonal administrada de forma precoz asociada a la RT de rescate (212) (213) (153).

En el año 2018, se publicaron dos estudios aleatorizados que analizan el papel de la TDA asociada a la RT de rescate: el estudio de la RTOG 9601 (214) y el del grupo

GETUG-AFU 16 (215). Ambos confirmaron el beneficio de esta asociación en términos de supervivencia libre de progresión y, en el caso del estudio de la RTOG, de supervivencia global. Los niveles de PSA pre-RT, el score Gleason o el ISUP y la presencia de márgenes afectos son las variables que determinan en los estudios la indicación de la TDA y la duración de la misma. No hay recomendación de administrar hormonoterapia neoadyuvante (216).

El seguimiento es una opción en los pacientes en los que la probabilidad de desarrollar metástasis a distancia es baja (PSA-DT >12 meses, tiempo transcurrido hasta la RB >3 años, Gleason score <7 y estadio p ≤ T3a), en aquellos que tengan limitada su expectativa de vida por debajo de los 10 años o que no deseen someterse a RTE de rescate (212).

### **I.5.1.2. RECIDIVA TRAS TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO.**

#### **1.5.1.2.1. Recidiva Bioquímica tras Radioterapia Externa.**

Debido a que la glándula prostática permanece in situ tras la radioterapia radical, el PSA no cae a niveles indetectables como ocurre tras la prostatectomía radical (217). La recidiva bioquímica se define según el consenso RTOG-ASTRO (*Radiation Therapy Oncology Group-American Society for Therapeutic Radiology and Oncology*) por los “criterios de Phoenix” de 2005 (actualización de los de 1996) como el ascenso de 2 ng/ml sobre el PSA *nadir*, independientemente de que hayan recibido o no hormonoterapia. Esta definición es válida también para los pacientes tratados con BT (218).

Las guías NCCN recomiendan incluso anticiparse a este valor de consenso en pacientes jóvenes con una cinética de PSA desfavorable (PSA-DT corto) (22). Varios estudios han sugerido una asociación con significación estadística entre un determinado valor de PSA nadir (usualmente establecían ≤ 1 ng/ml) después de radioterapia radical y la supervivencia libre de fallo bioquímico (219). Además, a partir de los resultados obtenidos del análisis de una serie de 1350 pacientes, el grupo de *Stanford* determinó que, los pacientes que alcanzaban el PSA nadir durante el primer año después de la radioterapia presentaban un riesgo relativo de presentar recidiva 18 veces mayor que el grupo que tardó más de 2 años. Este parámetro (tiempo para alcanzar PSA nadir) resultó ser un factor predictivo de fallo bioquímico más potente que el valor absoluto de PSA

nadir, el estadio, el valor del PSA en el momento del diagnóstico o el grado de Gleason (220) (8).

Los pacientes tratados con radioterapia pueden a menudo presentar elevaciones transitorias de PSA sin llegar a presentar un fallo bioquímico real. El grupo del *FCCC* estudió la importancia de este fenómeno, analizando la incidencia de estos aumentos de PSA (*bouncing PSA*) en una serie de 306 pacientes tratados con RTE-3D exclusivamente y observaron que este fenómeno ocurría en un tercio de los pacientes. El tiempo medio de aparición fue de 3 años tras el tratamiento, pudiendo detectarse hasta los 5 años del seguimiento. El control bioquímico a los 5 años de los pacientes con *bouncing PSA* fue del 52% frente al 69% para los pacientes que no lo presentaron, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,0024$ ). Los pacientes con PSA al diagnóstico  $> 20$  ng/ml y aquellos tratados con menores dosis presentaron con más frecuencia elevaciones transitorias de PSA en su seguimiento (221).

Una vez que se confirma la elevación de las cifras de PSA conforme a los criterios de Phoenix, es importante determinar si se trata de una recidiva bioquímica/local o a distancia.

#### **1.5.1.2.2. Recidiva Local tras RTE.**

Ante la sospecha de una recidiva local en pacientes en los que se tiene la intención de rescatar con un tratamiento local con intención curativa es imprescindible realizar biopsia de próstata de confirmación (al menos 18-24 meses después de la RTE) y una RM mp de próstata para valorar afectación extracapsular (222). Además se solicitará estudio de extensión con TC y GO o PET/TC para descartar enfermedad metastásica en aquellos casos en los que existe (222):

- presencia de síntomas óseos,
- PSA  $>10$  ng/ml o
- PSA-DT  $< 6$  meses o vPSA  $> 0,5$ ng/ml/mes.

#### **1.5.1.2.3. Manejo de la Recidiva tras RTE.**

Sólo el 4-6% de los pacientes que presenta una recidiva bioquímica tras una radioterapia externa con intención curativa del CaP recibe tratamiento de rescate (107).

De hecho, el tratamiento de la recidiva local del tumor de próstata después de un tratamiento primario con radioterapia continúa siendo controvertido (223) (29).

Las guías de práctica clínica de la EAU recomiendan realizar, en pacientes cuidadosamente seleccionados, una PR de rescate, crioterapia de rescate o braquiterapia de rescate (29). Las guías de la NCCN recomiendan un tratamiento precoz (antes de que el PSA alcance 5 ng/ml) a fin de obtener mejores resultados pronósticos. En los pacientes más jóvenes y/o con mejor pronóstico sugiere PR de rescate con linfadenectomía asociada (mayor nivel de evidencia/grado de recomendación), aunque ésta deba ser realizada en centros con gran experiencia por el alto riesgo de incontinencia. Como alternativas (nivel evidencia 2B) propone la crioterapia, HIFU e incluso la braquiterapia de rescate, siempre tras biopsia confirmatoria de recidiva local y descartadas las metástasis a distancia. Las posibilidades de reirradiación pélvica, hasta ahora casi inexistentes por la limitación de dosis sobre los OARs, se encuentran en creciente desarrollo gracias a la llegada de la SBRT y la protonterapia (224). Si la biopsia es negativa, la NCCN propone la observación o valoración de hormonoterapia (22).

Aunque algunos autores proponen que se debería valorar el uso de hormonoterapia precoz en aquellos pacientes con cinética desfavorable (PSA-DT 6-10 meses) (223), no hay ningún estudio fase III que lo confirme (22).

## **I. 5. 2. TRATAMIENTOS DE RESCATE.**

### **I.5.2.1. RESCATE TRAS CIRUGÍA: RADIOTERAPIA POSTOPERATORIA.**

#### **I.5.2.1.1. Radioterapia de rescate:**

Es aquella radioterapia administrada a los pacientes ante la presencia de una recidiva bioquímica (principal indicación) y/o en algunos casos seleccionados de recidiva local. Como ya hemos mencionado previamente, las principales guías clínicas proponen RT de rescate como tratamiento de elección ante RB tras PR (22) (29).

Stephenson y colaboradores analizaron una serie de 501 pacientes, tratados con RT de rescate sobre celda prostática con una mediana de dosis de 64,8 Gy para determinar qué pacientes pueden beneficiarse de la misma. La supervivencia global a los 7 años es

de 82% y la causa específica del 90%. La probabilidad de estar libre de progresión a los 4 años fue del 45%. La duración de la respuesta a RT dependía del Gleason, PSA pre-RT, márgenes quirúrgicos, PSADT y afectación de vesículas seminales (225). Otros trabajos mostraron cifras muy variables (30-70%) de supervivencia libre de recaída tras RT de rescate (226). Esto es debido a la inclusión de grupos heterogéneos de pacientes, siendo la RT de rescate menos efectiva si se administra de forma exclusiva en los de alto riesgo de enfermedad diseminada (alto grado Gleason, PSA-DT rápido) (225).

Mengual-Cloquell defiende que la introducción precoz de la RT de rescate (PSA pre-RT < 2 ng/ml) consigue mejores resultados de supervivencia libre de recaída bioquímica y además, incluye como factores predictivos de buena respuesta a RT de rescate, el PSA inicial previo a PR y la cinética de PSA, de modo que si el PSA-DT es más largo o el PSA inicial es bajo, se espera una mejor respuesta (226).

Más recientemente, dos estudios aleatorizados, previamente citados, apoyaron la combinación de RT de rescate con hormonoterapia. Así, los resultados del estudio RTOG 9601 sugieren un beneficio en la supervivencia global con la adición de 2 años de bicalutamida (150 mg diarios) a la RT de rescate (214). Según GETUG-AFU 16, añadir a la RT de rescate un análogo de LHRH mejora además la supervivencia libre de fallo bioquímico y la supervivencia libre de metástasis (215). Sin embargo, estos estudios usan dosis de RT bajas (inferiores a 66 Gy) y presentan diferencias metodológicas importantes entre sí (29).

Las guías de la EAU recomiendan combinar RT de rescate con 2 años de HT cuando el riesgo de progresión es mayor (PSA  $\geq$  0,7 ng/mL y Gleason  $\geq$  8). No se recomienda añadir TDA y por lo tanto, recomiendan RT de rescate exclusiva en los pacientes de muy bajo riesgo (PSA < 0,5 ng/mL and Gleason < 8) (29).

Una reciente revisión (2019) elaborada por Fossati y colaboradores, establece otros factores pronóstico desfavorables ante los que añadir HT a la RT de rescate. En caso de que los pacientes presenten un factor, se recomienda HT de curso corto (6 meses) y ante 2 o más factores, HT larga (2 años). Entre estos factores de riesgo podemos encontrar un grado ISUP alto (>4), Gleason  $\geq$  8, márgenes positivos, estadio  $\geq$  pT3b y PSA > 5 ng/ml (227).

La dosis óptima en radioterapia de rescate no está bien definida. Según las guías de la EAU, se debe administrar un mínimo de 66 Gy (con fraccionamiento estándar) al lecho de prostatectomía (+/- el remanente vesicular en caso de que permaneciese) (29). Además, por cada Gy adicional que podamos escalar la dosis de RT, habría un 2,6% de mejoría del intervalo libre de recidiva (228); pero valorando en paralelo que el incremento de la dosis en RT de rescate está asociado también a una mayor toxicidad.

Así, en un estudio de escalada de dosis en RT de rescate con 350 pacientes, con dosis de 64 Gy la toxicidad urinaria grado 2 y 3 fue del 13 y 0,6% respectivamente, pero si se administraban 70 Gy, era de un 16,6% y 1,7%, respectivamente. Si administráramos dosis por encima de 72 Gy, los efectos adversos, especialmente a nivel genitourinario, se incrementaban (229).

Las guías de la NCCN recomiendan RT de rescate precoz, con PSA inferior a 0,5 ng/ml y con dosis de 64-72 Gy al lecho prostático, incluyendo la pelvis completa en pacientes seleccionados de alto riesgo. Además, defienden una escalada de dosis mayor si existe recidiva local macroscópica (22). Respecto a la adición de HT, otorgan un grado de recomendación alto (nivel de evidencia 1) conforme a los mencionados estudios de RTOG 9601 (214) y GETUG-AFU 16 (22) (215).

Las guías de la EAU también recomiendan la RT de rescate, en base a resultados de trabajos como los de Boorjian, en los que se constata que la RT de rescate mejora el control local y retrasa la necesidad de hormonoterapia, aunque sin beneficio en la supervivencia. Se menciona también el valor de PSA inicial como pronóstico, de modo que si se administra la RT antes de que el PSA supere los 0,5 ng/ml se alcanzan más fácilmente PSAs indetectables tras tratamiento (230).

Obsérvese que las dosis mencionadas para RT de rescate son menores a las de RT radical, dado que el volumen blanco para esta intencionalidad de tratamiento es mayor que ante un tratamiento de RT de primera línea, puesto que el lecho prostático es una cavidad virtual y no un volumen bien definido.

#### **I.5.2.1.2. Radioterapia adyuvante:**

La RT adyuvante es una terapia adicional al tratamiento primario (en este caso a la PR), previo a documentarse una recidiva bioquímica, con objeto de reducir el riesgo de que acontezca la misma.

Numerosos trabajos contemplan la radioterapia adyuvante en pacientes con pT3 (afectación capsular y/o de las vesículas seminales) y/o márgenes positivos, especialmente en pacientes con Gleason 8 o superior, sin esperar a la evolución del PSA del paciente y demorando el inicio del tratamiento hasta la recuperación clínica de la incontinencia (130). Entre todos esos trabajos, existen 4 estudios prospectivos aleatorizados en pacientes pT2-3 y/o márgenes positivos, que avalan la indicación de RT adyuvante.

El estudio SWOG 8794 valora 425 varones prostatectomizados con afectación extraprostática que se randomiza a RT adyuvante vs observación. Con una mediana de seguimiento de 12,6 años concluye que la RT adyuvante reduce el riesgo de recidiva bioquímica y a distancia (231).

El estudio de la EORTC 22911 randomiza 1005 pacientes entre observación y RT adyuvante, obteniendo beneficio en la SLFB en todos los pacientes pT3 y/o con márgenes positivos tratados (232) (233).

El estudio ARO 9602 concluye que la RT adyuvante reduce el riesgo de progresión bioquímica en el 80% de los pacientes pT3 R1 (resto microscópico tras PR) con Gleason 8-10 (234).

Por último y más reciente, el estudio randomizado del *FinnProstate Group* defiende que la RT adyuvante prolonga el intervalo libre de fallo bioquímico tanto en pacientes con márgenes positivos como en los que presentan afectación extracapsular (235).

En ninguno de estos trabajos se asoció hormonoterapia. Las dosis empleadas oscilan de 60-66 Gy a fraccionamiento estándar.

Las guías NCCN en su versión 2.2020 siguen manteniendo esta indicación de adyuvancia (categoría 2A), especialmente en los pacientes de alto riesgo y/o en los que presentan márgenes positivos (+ de 10 mm de afectación o afectación en más de 3 zonas).

No obstante, establecen la recomendación de utilizar nomogramas e individualizar el riesgo previo a la decisión terapéutica en función de la edad, comorbilidades, características del tumor, PSA, PSA-DT. Establecen también la opción de observación estrecha con control de PSA y tratar con RT de rescate cuando se constata una RB de forma precoz (PSA<0,5 ng/ml), especialmente tras la aparición de los últimos trabajos que comparan RT de rescate y adyuvante, como veremos posteriormente.

### **I.5.2.1.3. Rescate vs adyuvancia:**

Como venimos comentando, las guías clínicas de la EAU y de la NCCN anticipan un posible escenario de cambio de indicación de la RT adyuvante en el que se mantendría al paciente con criterios iniciales de adyuvancia en observación estrecha hasta que cumpliera criterios de recidiva bioquímica, para tratamiento entonces de forma precoz. Esto es debido a la publicación de los resultados de 3 estudios prospectivos randomizados que comparan la RT de rescate y la adyuvante.

RADICALS-RT compara 1396 pacientes con un seguimiento de 4,9 años, sin encontrar diferencias en la supervivencia libre de progresión entre el grupo de RT adyuvante y el grupo de vigilancia inicial+RT de rescate precoz, con un empeoramiento de la toxicidad urinaria significativo en la adyuvancia (236).

En los estudios GETUG-AFU17 (237) y RTOG 08.03/RAVES (238) tampoco se mostró beneficio oncológico claro en términos de supervivencia libre de recidiva en los pacientes que recibían RT adyuvante, pero de igual modo que en RADICALS había un incremento de la toxicidad urinaria y una mayor disfunción eréctil en este grupo.

En la **TABLA 16** se recogen los resultados de supervivencia y toxicidad de estos tres estudios.

ESTUDIO	FOLLOW-UP	RB	SLFB/SLP	SG	TOXICIDAD ≥ G3	TTO. RESCATE
GETUG-AFU 17 - ART - SRT (54 %)	6,2 años  Datos a 5 años	11,7 % 16,5 %	SLP 92 % 90 %, p = ns	95 % 99 %, p = ns	TOX GU ≥ 3 6 % 1 %, p = 0,018 TOX GI ≥ 3 ART: 4 % SRT: < 1 %, p= 0,04	NR

<b>TROG 08.03/ANZUP RAVES - ART - SRT (50 %)</b>	6,1 años  <b>Datos a 5 años</b>	15 % 18 %	SLFB 86 % 87 %, p = ns	99 % 98 %, p = ns	TOX GU ≥ 2 70 % 54 %, p = 0,022 TOX GI ≥ 2 ART: 14 % SRT: 10 %, p = 0,53	9 % 6,5 %, p = ns
<b>RADICALS-RT - ART - SRT (32 %)</b>	4,9 años  <b>Datos a 5 años</b>		SLFB 85 % 88 %, p = ns	NR	TOX GU ≥ 3 6 % 4 %, p = 0,020 Incontinencia: ART: 4,8 % SRT: 4 %, p = 0,023	7 % 8 %, p = ns

**TABLA 16: Toxicidad y resultados de los 3 estudios randomizados que comparan RT de rescate [SRT] y adyuvante [ART] (210).**

En 2020, simultáneamente a la publicación de los ensayos fase III, se ha publicado un metaanálisis colaborativo (ARTISTIC) con los datos de 2153 pacientes aleatorizados a ambos tipos de RT. Con una mediana de seguimiento de 5 años, la supervivencia libre de evento (RB, progresión clínica o radiológica, metástasis, inicio de tratamiento de rescate o muerte) es superponible en los dos grupos (88%) (239).

Por último, Tao et al. publicaron en 2019 un metaanálisis con los datos de 15 estudios retrospectivos que incluía 5586 pacientes, 2419 tratados con RT adyuvante y 3167 con RT de rescate. Con las limitaciones de los datos retrospectivos, la adyuvancia obtenía mejores cifras de SLFB, supervivencia libre de metástasis y supervivencia global a 5 años que los pacientes tratados con rescate. Una de sus principales limitaciones, es que en RT de rescate no sólo se incluyen a los pacientes con rescate precoz (240).

Por lo tanto, parece que podemos afirmar que la RT de rescate precoz es igual que la adyuvancia en términos de supervivencia, pero menos tóxica. Y sobre todo, que con un seguimiento adecuado, evitamos sobretratar aproximadamente a un 50% de los pacientes que no recaerán (210).

### **I.5.2.2. RESCATE TRAS RADIOTERAPIA.**

No existe consenso acerca de cuál es la mejor alternativa terapéutica en los casos de recidiva local en pacientes con cáncer de próstata sometidos previamente a radioterapia externa. La braquiterapia, la crioterapia, HIFU y la prostatectomía radical presentan resultados variables en cuanto a control local y toxicidad, en función de factores del

paciente o de la propia enfermedad. Asimismo, la experiencia del centro, preferencias del paciente, disponibilidad de ciertas técnicas, condicionan la elección. La decisión debe ser individualizada (22).

#### **I.5.2.2.1. Prostatectomía de rescate:**

Comparando la evolución de series en el tiempo, la morbilidad de las prostatectomías tras radioterapia ha ido disminuyendo, lo que sugiere una curva de aprendizaje (241) (242). Los resultados oncológicos obtenidos son buenos, con un control local a los 5 años del 57%, márgenes positivos del 15-20%, SCE a 5 años del 64-95% y SLM del 80-85% (243) (241) (242) (244).

Por ello, actualmente las guías de la EAU recomiendan considerarla, especialmente en los pacientes sin comorbilidades, con mayor esperanza de vida, PSA inferior a 10, ISUP menor de 3, cT1-T2, sin ganglios afectos ni enfermedad diseminada (29) (245).

#### **I.5.2.2.2. Crioterapia de rescate:**

La crioterapia de rescate surgió como una alternativa a la PR de rescate, por su aparente menor morbilidad con eficacia esperada equiparable. Sin embargo, las series de crioterapia, al igual que ocurre con la BT, son menos numerosas y con una mediana de seguimiento menor. Además, el hecho de que no exista un criterio universal para definir la RB tras crioterapia de rescate, dificulta el análisis de los datos. Los resultados con las unidades de primera y segunda generación han sido peores que los obtenidos con las mejoras técnicas derivadas de las unidades de tercera generación, dado que, con las primeras, se publicaron series con más de un 50% de tejido residual por falta de ablación. Con más de 300 pacientes publicados, los resultados muestran un control local a los 5 años entre el 50-56% y una SCE a los 5 años del 91% (243) (244) (246). Por ello, se recomienda fundamentalmente en pacientes donde la PR está contraindicada y/o con PSA inferiores a 10 ng/ml (247) .

#### **I.5.2.2.3. HIFU de rescate:**

La indicación de HIFU como terapia de rescate es controvertida y debería limitarse al marco de ensayos clínicos, dado que los resultados hasta la fecha son muy

heterogéneos y poco representativos (29). La SLP a 5 años fue del 40-50%, sin datos maduros hasta el momento en cuanto a SLM o SCE (155).

#### **I.5.2.2.4. Braquiterapia de rescate:**

La BT, LDR o HDR, es una alternativa terapéutica en caso de recidiva local confirmada histológicamente tras haber optado tanto por RTE como por BT (reimplante) como tratamientos primarios del CaP (29) (22). Los trabajos publicados, aunque limitados, evidencian buenos resultados oncológicos (248).

Los resultados con BT en el conjunto de las series publicadas son (243) (244) (249):

- Control bioquímico a 5 años: 53-65%
- SCE a 10 años: 96%
- SLM a 10 años: 79%

Ya hay más de 4 series publicadas que comparan los resultados de la LDR con la HDR, sin evidenciar diferencias significativas en las cifras de supervivencia y control local. En la experiencia del grupo español, la SLFB a 5 años fue del 77% en los pacientes tratados con LDR y del 66% en los que recibieron HDR ( $p=0,09$ ). La SCE a los 5 años fue del 97% y 93%, respectivamente. Las dosis empleadas fueron las mismas que las recomendadas en los casos de tratamiento en el momento del diagnóstico: 135-145 Gy con LDR y con HDR, 30-32 Gy en 2-4 fracciones (250).

El reimplante parece obtener también buenos resultados oncológicos pero incrementa la toxicidad urológica, sexual e intestinal frente a la BT primaria por lo que se debe optar por esta opción en pacientes cuidadosamente seleccionados (251) (22).

#### **I.5.2.3. PAPEL DE LA HORMONOTERAPIA EN LA RECIDIVA.**

Hemos mencionado ya las recomendaciones de las principales guías de práctica clínica sobre combinar HT con RT de rescate. No obstante, existe controversia sobre el papel de la HT en la RB, especialmente en lo relativo al momento de introducir la HT y su duración, dado que una instauración precoz también tiene consecuencias en materia de efectos adversos, como mayor riesgo de síndrome metabólico (22).

De este modo, la NCCN recomienda que en pacientes asintomáticos y sin evidencia clínica de recidiva, aunque con elevación de PSA (RB), se valore el PSA-DT y las condiciones clínicas del paciente (comorbilidades, nivel de ansiedad) previo a prescribir HT (22).

El estudio RTOG 0306 incluye 293 pacientes con RB tras PR o RT sin segundo tratamiento y los aleatoriza a TDA inmediata o demorarla 2 años. La supervivencia global a los 5 años fue del 91,2 % en el grupo de TDA inmediata frente a un 86,4% en el grupo en el que se demoró el inicio ( $p= 0,047$ ). De este modo, proponen pautar HT cuando se alcanzan los criterios de Phoenix para RB tras RT y de PSA de 0,5 ng/ml o superior tras PR. Si el PSA-DT es bajo (inferior a 6 meses) y la esperanza de vida es larga, se podría instaurar la HT más precozmente (252).

### **I. 5. 3. CÁNCER DE PRÓSTATA AVANZADO.**

#### **I.5.3.1. CÁNCER DE PRÓSTATA HORMONOSENSIBLE METASTÁSICO.**

El término CaP *castration-naive* (hormonosensible) metastásico, (CPHSm) hace referencia a aquellos pacientes con CaP metastásico que, a la progresión, no recibían tratamiento con ADT o que las presentan en el momento del diagnóstico inicial (22). En pacientes CPHSm a los que se les administra ADT, el valor de PSA es un factor pronóstico. Así, un PSA inferior a 4 ng/ml a los 7 meses de tratamiento con ADT es predictivo de mejoría en la supervivencia (253).

Los fármacos aprobados para el tratamiento del CPHSm son:

-Acetato de abiraterona (Zytiga®): el estudio LATITUDE (192) (194) avala su eficacia para esta indicación, junto con el brazo G del STAMPEDE (187). El reciente estudio PEACE-1 (189) presentado en ESMO ha demostrado que, para este perfil de pacientes, la adición de abiraterona al docetaxel (+TDA), mejora la supervivencia libre de progresión radiológica y la SG.

-Enzalutamida (Xtandi®): Se abordará posteriormente también su papel en CPRCm para el que de inicio estaba aprobada su indicación. Más recientemente se ha demostrado su beneficio con TDA para CPHSm, según los resultados obtenidos con los ensayos clínicos randomizados fase III ENZAMET (254) y ARCHES (255).

- Apalutamida (Erleada®) ha sido comercializado en España en febrero de 2021 para CPHSm, pero también tiene indicación para CPRC M0, como comentaremos en el siguiente apartado (256). Su ensayo clínico *pivotal* fase III para esta indicación es TITAN (257).

-En pacientes CPHSm sintomáticos, el docetaxel sería el tratamiento de elección (22) fundamentándose en los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados CHAARTED (187) y STAMPEDE (188), que valoran la TDA en combinación con docetaxel vs TDA en monoterapia en los pacientes hormonosensibles metastásicos.

### **I.5.3.2. CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A CASTRACIÓN.**

El CaP Resistente a Castración [CPRC] se define como el cáncer que progresa a pesar de mantener niveles de testosterona en sangre en rango de castración (<50mg/dl) y con niveles de PSA>2 ng/ml (29). Prácticamente todos los pacientes con CaP avanzado desarrollan tarde o temprano resistencia al ADT tras una exposición media de dos años a la HT, evolucionando pues, hacia un cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) que es una enfermedad que comporta ya un peor pronóstico (195) .

En esta fase, la supresión androgénica (aunque debe mantenerse) es insuficiente como tratamiento único.

#### **I.5.3.2.1: CPRC no metastásico [CPRC M0].**

Es el CaP que progresa bioquímicamente (elevación progresiva de PSA) a pesar de la castración en ausencia de detección por métodos convencionales de metástasis óseas y/o de lesiones de partes blandas (ganglionares o viscerales). Son pacientes generalmente asintomáticos (195).

En este escenario clínico de CPRC son tres los tratamientos (los denominados (“antiandrógenos de segunda generación”) que han demostrado hasta la fecha retrasar la aparición de metástasis y mejorar la supervivencia global en pacientes con un PSA-DT inferior a 10 meses: enzalutamida, apalutamida y darolutamida, todos con buena tolerancia y con el máximo nivel de recomendación (categoría 1) de las guías NCCN (22).

PROSPER es el ensayo clínico fase III que sustenta esta indicación para enzalutamida, objetivando una mejoría de la supervivencia global en los pacientes tratados con enzalutamida+TDA vs placebo, con una reducción de la mortalidad del 27% (258).

SPARTAN es un ensayo clínico fase III sobre el ya mencionado nuevo antiandrógeno apalutamida. De hecho, es su estudio *pivotal*, que llevó a su comercialización en 2018 por la FDA. En SPARTAN, se aleatorizó a 1207 pacientes con CPRC M0 y PSA-DT inferior a 10 meses (todos recibían ADT) en dos brazos: apalutamida vs placebo. Con una mediana de seguimiento de 20,3 meses, apalutamida (+ADT) retrasaba la aparición de metástasis (supervivencia libre de metástasis de 40,5 meses vs 16,2 meses para el grupo de placebo + ADT). Tras 52 meses, la supervivencia global de los tratados con apalutamida también era mayor (73,9 meses vs 59,9 meses) (259).

ARAMIS es otro ensayo clínico fase III que aleatoriza 1509 pacientes con CPRC M0 y PSA-DT bajo entre los que reciben darolutamida y placebo. Con una mediana de seguimiento de 17,9 meses, darolutamida retrasa la aparición de metástasis (40,4 meses vs 18,4 meses) y mejora la supervivencia global a los 3 años (83% vs 77%) (260). Darolutamida (Nubeqa)<sup>®</sup> fue comercializada en España con esta única indicación en 2020 (261).

#### **I.5.3.2.2: CPRC metastásico [CPRCm o CPRC M1].**

Se trata del cáncer que progresa a pesar de mantener niveles de testosterona en sangre en rango de castración (<50mg/dl), con PSA>2 ng/ml, además de objetivar la presencia de metástasis óseas y/o de lesiones de partes blandas (ganglionares o viscerales) (195). Los tratamientos indicados para este grupo de pacientes son (22):

- Inmunoterapia (Sipuleucel) previamente mencionada, no disponible en nuestro país: en pacientes asintomáticos, sin metástasis hepáticas.
- Nuevos fármacos hormonales: preferiblemente en pacientes asintomáticos o mínimamente asintomáticos. Se incluirían el acetato de abiraterona y la enzalutamida. Ambos, ya comentados previamente, se aprobaron inicialmente en CPRC para pacientes metastásicos como tratamiento de segunda línea post-QT

pero actualmente también están indicados como estrategia de primera línea (pre-QT).

- Quimioterapia: preferiblemente en pacientes sintomáticos con metástasis viscerales.

### **I.5.3.3. MANEJO DE LA ENFERMEDAD DISEMINADA.**

Junto a las estrategias más específicas que expondremos a continuación, siempre debe considerarse cualquier estrategia (fundamentalmente analgésica) que contribuya al control de la sintomatología y a mejorar la calidad de vida de los pacientes.

#### **I.5.3.3.1 Manejo de la enfermedad ósea.**

##### **I.5.3.3.1.1. Radiofármacos.**

El Radium-223 (Rad223, Xofigo®) es un radiofármaco que, según el ensayo clínico fase 3 ALSYMPCA demostró mejorar la supervivencia frente a placebo (14,9 vs 11,3 meses) en pacientes sintomáticos con CPRCm con metástasis óseas y sin metástasis viscerales, que ya habían recibido previamente quimioterapia con docetaxel o bien que no eran elegibles para dicho tratamiento. Rad 223 consiguió una reducción del riesgo de muerte del 31%. Además de este beneficio en supervivencia, la administración del fármaco prolongó el tiempo hasta el primer evento óseo y no añadió toxicidad reseñable en comparación con placebo (262). Se administra de forma intravenosa en 6 dosis con un intervalo mensual entre dosis. En la actualidad, el Rad223 en Europa se recomienda en combinación con análogos de LHRH después de al menos dos líneas previas para el CPRC con metástasis óseas sintomáticas en pacientes que no presentan metástasis viscerales (195).

Otras opciones de tratamiento con radiofármacos como el Estroncio 89 o el Samario 153 con beneficio paliativo demostrado. Se utilizan para el tratamiento del dolor de las metástasis óseas en pacientes que no responden a otros abordajes terapéuticos o que no son candidatos a QT o a RT ( por ejemplo, por afectación ósea generalizada) (195).

##### **I.5.3.3.1.2. Bifosfonatos/Denosumab.**

Los bifosfonatos ayudan a mitigar el dolor, a fortalecer los huesos en los pacientes que reciben terapia hormonal (prevención de la osteoporosis) y también son eficaces en la prevención de complicaciones esqueléticas (fracturas patológicas) en pacientes con metástasis óseas. El bifosfonato más usado es el ácido zoledrónico, que se administra mediante inyección intravenosa, ajustado a la función renal del paciente (195).

Denosumab es un anticuerpo monoclonal dirigido frente a una proteína clave en la progresión de las metástasis óseas, que se administra por vía subcutánea una vez al mes y tiene también un efecto en la prevención de eventos esqueléticos asociados a las metástasis óseas. No existe evidencia científica que justifique la utilización periódica mensual de ácido zoledrónico en pacientes con CPHSm (22).

Tanto Denosumab como ácido zoledrónico están indicados en el tratamiento del CPRC con metástasis óseas para prevenir los eventos óseos asociados a la enfermedad metastásica; si bien ninguno de los dos fármacos ha demostrado incrementar la supervivencia de los pacientes, aunque pueden contribuir a mejorar la calidad de vida (22).

Denosumab es superior a ácido zoledrónico en la prevención de eventos óseos (estudio aleatorizado de Fizazi y colaboradores) con la ventaja de que no necesita ajustar la dosis a la función renal del paciente aunque la tasa de osteonecrosis mandibular que provoca es discretamente superior a la del ácido zoledrónico y con un mayor coste económico (263).

#### **I.5.3.3.2. Papel de la RT en la enfermedad diseminada.**

La RT es una opción recomendada por las guías de práctica clínica NCCN en prácticamente todos los escenarios de CaP avanzado (22):

- En pacientes N+ (con ganglios afectos): en combinación con HT neoadyuvante, concurrente y/o adyuvante.
- En pacientes M1 con baja carga tumoral: en pacientes recién diagnosticados de CaP con enfermedad diseminada pero baja carga tumoral, sin metástasis viscerales, con hasta 3 metástasis óseas, podría indicarse RT a la enfermedad primaria (próstata) de acuerdo a los resultados del ensayo clínico randomizado

fase III multicéntrico STAMPEDE, en el que se evidenciaba una mejoría de la supervivencia libre de progresión en el brazo de pacientes tratados con RT+ADT vs ADT en monoterapia. Para los pacientes con alta carga tumoral, no se ha demostrado beneficio oncológico al irradiar la próstata (264). Otro ensayo fase III, HORRAD, también demostraba una mejoría de la supervivencia libre de progresión de PSA en los metastásicos con baja carga tumoral y enfermedad exclusivamente ósea, que recibían RT de próstata+TDA, frente a los que recibían sólo el tratamiento hormonal (265).

- SBRT en pacientes oligometastásicos: el reciente ensayo fase II ORIOLE aleatoriza 54 pacientes CPHSm con hasta 3 metástasis óseas, en los que se opta por SBRT sobre dichas metástasis vs observación, con una mejoría significativa del intervalo libre de progresión para los pacientes irradiados (266). No obstante, por las características del estudio, por ahora debe considerarse esta opción en el marco de ensayos clínicos.
- RT paliativa: es la principal indicación de RT en la enfermedad diseminada y el tratamiento de elección cuando hay metástasis óseas sintomáticas. Por lo tanto, es un arma eficaz antiálgica eficaz, pero también se indica como prevención de complicaciones esqueléticas y tratamiento de las mismas (fracturas patológicas, compresión medular). Existen diferentes fraccionamientos con amplia experiencia y eficacia demostrada, pero actualmente se tiende a optar por regímenes de hipofraccionamiento extremo, que han demostrado igual eficacia, menor coste económico y fundamentalmente, mayor comodidad para los pacientes. Así por ejemplo, el ensayo clínico randomizado SCORAD ha demostrado que la administración de una sesión única de 8 Gy sobre una metástasis ósea no es inferior a un fraccionamiento de 20 Gy en 5 sesiones (267). Sin embargo, también se ha demostrado que cuando se opta por una única sesión, los índices de reirradiación son más altos, por lo que deberíamos reservar esta estrategia para pacientes con esperanza de vida muy corta (categoría 2B). Aproximadamente, el 30% de los tratamientos de un Servicio de Oncología Radioterápica están relacionados con las metástasis óseas, con tasas de éxito para alivio del dolor superiores al 70% (268). La RT paliativa antiálgica también podría considerarse en casos de dolor visceral y/o infiltración de plexos.

## **I.6.TOXICIDAD DE LOS TRATAMIENTOS DEL CÁNCER DE PRÓSTATA.**

### **I. 6. 1. TOXICIDAD DE LA PROSTATECTOMÍA.**

Los riesgos asociados a cualquier tipo de PR son similares a los de cualquier cirugía mayor. Así pues, algunos de los problemas que pueden surgir perioperatoriamente son los derivados de la anestesia, sangrado, trombos, infecciones y daños en regiones adyacentes (como los intestinos) (269). Los efectos secundarios más comunes de la PR se enumeran a continuación, siendo los más frecuentes la incontinencia urinaria y la disfunción eréctil:

#### **a. Incontinencia urinaria:**

Puede ser de esfuerzo, de urgencia, de rebosamiento o continua. Por norma general, suele ser transitoria. Durante el primer año tras la cirugía, las tasas de continencia mejoran un 17% con el paso de los meses (270). De este modo, tras 27 meses de seguimiento, los pacientes del estudio retrospectivo español de Bono y colaboradores alcanzan tasas de continencia de hasta un 80% (270). No obstante, la incidencia es muy variable según la técnica empleada (22). Además, la edad del paciente y su función urinaria previa son otros factores predictivos de incontinencia urinaria (271).

La preservación del cuello de la vejiga mejora los resultados funcionales (272), consiguiendo tasas de continencia de hasta un 93% en la serie de Walsh (273). Sin embargo, esta estrategia se desaconseja en los casos de peor pronóstico (tumores grandes, Gleason alto) (195).

#### **b. Disfunción eréctil:**

Por lo general transitoria, al igual que la continencia. También depende de la edad del paciente, función sexual previa, tipo de PR empleada y preservación de la bandeletas neurovasculares (273), con mejores resultados si la conservación de las mismas es bilateral (274).

#### **c. Eyaculación retrógrada:**

Debida a que la mayor parte del contenido del semen es producido por las vesículas seminales y la próstata, que son extirpados. Aparece en el 80% de los pacientes prostatectomizados (275).

#### **d. Infertilidad:**

En la PR se seccionan los conductos deferentes. De este modo, aunque los testículos sigan produciendo espermatozoides, al no poder salir al exterior de forma natural, el paciente tendría que recurrir a técnicas de reproducción asistida para concebir.

**e. Linfedema:**

Dependiente de la linfadenectomía asociada a la PR. Cuanto más extendida sea ésta, mayor riesgo. Poco frecuente (2-20%), incluso con RT pélvica posterior (276).

**f. Cambio en la longitud del pene:**

Debido a un acortamiento de la uretra que ocurre cuando se extrae una porción de ésta junto con la próstata, aparece tras un 15-19% de las PR (277).

**g. Hernia inguinal:**

La PR aumenta las probabilidades de una hernia inguinal en el futuro. Con una incidencia del 12-15 % un año después de la cirugía, depende también del tipo de técnica quirúrgica (278)

Hemos mencionado que la mayor parte de los efectos secundarios de la PR dependen del tipo de técnica empleada, y cómo no, de la destreza del cirujano. Las guías de la EAU recogen la influencia de la técnica de PR en la incidencia de complicaciones (29), basándose en la revisión sistemática de Ramsay, que concluye que en general la prostatectomía robótica condiciona una menor morbilidad perioperatoria frente a la PR laparoscópica y la retropúbica (279). Así, la incidencia de infección es del 0,8% frente al 1,1% de la PR laparoscópica y el 4,8% del abordaje abierto tradicional. De igual modo, el daño a órganos de vecindad (intestino) y la fuga de la anastomosis son del 0,4% y del 1%, respectivamente en la prostatectomía robótica, mejorando significativamente las tasas de aparición de estos efectos respecto a la prostatectomía retropúbica (0,8% y 3,3%, respectivamente) y a la técnica laparoscópica (2,9% y 4,4%, respectivamente). Aunque la PR robótica y laparoscópica aumentan el tiempo quirúrgico, el sangrado y la necesidad de transfusión son menores que en el abordaje abierto, al igual que la duración de la estancia hospitalaria y el tiempo de recuperación (112), obteniendo mejores resultados incluso cuando se emplea la técnica asistida por robot (110).

Existen numerosos trabajos que abordan estas diferencias por técnicas en la toxicidad, a fin de intentar valorar si los avances quirúrgicos permiten, sin empeorar los resultados oncológicos, disminuir las complicaciones, fundamentalmente en lo relativo a la incontinencia urinaria y a la disfunción eréctil. Además de la mencionada revisión de

Ramsay (279), autores como Novara (280) y Ficarra (281) han publicado meta-análisis al respecto, en las que nuevamente se hace hincapié en el grado de destreza del cirujano. Un ensayo prospectivo multicéntrico sueco, aunque no aleatorizado, obtiene que, tras 12 meses de seguimiento, hay una incidencia del 21,3% de incontinencia en la PR asistida por robot frente al 20,2% de la PR tradicional. Sin embargo, respecto a la disfunción eréctil, las tasas eran del 75% en el abordaje abierto frente a un discreto beneficio (incidencia del 70%) de la técnica robótica (282).

Un ensayo clínico aleatorizado fase III australiano compara también estas dos técnicas durante dos años (PR abierta y robótica), sin diferencias estadísticamente significativas entre ambas en lo relativo a la función urinaria y sexual (283).

El ensayo clínico aleatorizado de Porpiglia compara la técnica robótica con la laparoscópica y con un seguimiento de 5 años, concluye mejoría funcional urinaria y sexual para los pacientes sometidos a PR asistida por robot (80% vs 61,6% y 80% vs 54%. respectivamente) (111).

Una revisión de la Cochrane compara las tres opciones quirúrgicas y no encuentra diferencias significativas a nivel oncológico, urinario y sexual, aunque evidencia que las nuevas técnicas implican una menor estancia hospitalaria y un menor requerimiento transfusional respecto a la PR retropúbica (284). No obstante, por el momento, no disponemos de ensayos clínicos aleatorizados que comparen las tres técnicas con un seguimiento largo (29).

Respecto a la también mencionada influencia de la edad del paciente en el desarrollo de complicaciones, el trabajo de Leyh-Bannurah valora el uso de herramientas predictivas en función de este parámetro y otras características clínicas de los pacientes, aplicando escalas de comorbilidad (285).

Cuando la PR no es primaria, sino de rescate en una recidiva tras RTE, la tasa de complicaciones aumenta considerablemente debido a las dificultades técnicas derivadas de la fibrosis postradioterapia y al elevado porcentaje de estenosis del cuello vesical previa. Las complicaciones más frecuentes son (209) (242): incontinencia (28-71%), impotencia (100%), daño rectal (15-17%) y estenosis del cuello vesical (25%). Además,

estos pacientes suelen ser más añosos que los sometidos a PR primaria, lo que unido a mayor comorbilidad, limita las indicaciones médicas de la intervención (155).

Respecto a las diferencias de toxicidad entre la PR y la RTE, el trabajo de Feldman compara las complicaciones desarrolladas por 1429 pacientes prostatectomizados y 1506 pacientes irradiados, con una mediana de seguimiento de 11,4 y 7 años, respectivamente. Los pacientes operados presentaban mayores tasas de incontinencia y disfunción eréctil, pero menor daño gastrointestinal que los tratados con RTE (286). El trabajo canadiense de Nam y colaboradores, con 5 años de seguimiento y más de 32.000 pacientes incluidos, obtuvo esas mismas conclusiones (287).

Desde la década de los noventa, han cobrado importancia y más, en términos de evaluación de toxicidad, los trabajos basados en “resultados referidos por los pacientes” [PROs: *patients reported outcomes*]. Siguiendo esta línea, recientemente se ha publicado una comparativa, con más de 15 años de seguimiento, de los PROs respecto a la calidad de vida tras tratamiento radical para el CaP con BQ, RTE y PR. Si bien se evidencian las diferencias de toxicidades específicas previamente referidas, la calidad de vida a largo plazo fue buena con cualquier de las modalidades de tratamiento, sin diferencias sustanciales (288).

### **I. 6. 2. TOXICIDAD DE LA CRIOTERAPIA E HIFU.**

Las complicaciones asociadas a la crioterapia se deben a la congelación de tejido sano como la uretra, esfínter, musculatura pélvica, recto y uréter (8). Es posible presentar hematuria después del procedimiento (3%), así como dolor en el área donde se colocaron las agujas (20%) y edema/inflamación peneana y escrotal (29). También pueden afectarse la vejiga y el recto, lo que puede causar tenesmo urinario y/o rectal y retención urinaria, que suelen ser transitorios (3-13%) (177). La incontinencia urinaria (1,3-7,5%) y la disfunción eréctil (20-50%) son sustancialmente menos frecuentes que tras la PR (29). Las complicaciones graves son poco frecuentes. Así por ejemplo, la estenosis uretral aparece en menos de un 5% de los pacientes, mientras que en menos del 0,5% aparece una fístula recto-vesical, que es una de las complicaciones más graves por su repercusión en la calidad de vida y porque a menudo requiere de una cirugía para corregirla (22). Cabe reseñar que la crioterapia es un procedimiento ambulatorio, con bajo riesgo quirúrgico y anestésico (174).

En lo relativo a HIFU, presenta menor tasa de incontinencia e impotencia (0-13%, siendo severa en menos del 5% de los pacientes) y disfunción eréctil (23%) que los restantes tratamientos para CaP (22). El principal efecto secundario son las molestias locales (11%) y sobre la región rectal (por su vía de aplicación) y la retención urinaria aguda (10%) (29), pudiendo aparecer, en algún caso infrecuente (inferior al 1%) fístulas rectales (8).

Comparado con lo que hemos mencionado que ocurre cuando se emplean ambas opciones como tratamientos primarios, los efectos secundarios de estas modalidades terapéuticas tienden a ser peores si se emplean como tratamientos de rescate. De este modo, respecto a la crioterapia de rescate, los principales efectos secundarios son: incontinencia (7-10%), fístulas (3%), hematuria (10%), dolor rectal (15-37%) y estenosis uretral (2-8%) (155) (244). Cuando empleamos los ultrasonidos (HIFU) tras RTE, la toxicidad más frecuente publicada es la siguiente: incontinencia urinaria (28-37%), fístula uretro-rectal (3-6,5%), estenosis de cuello vesical (15%) (289) (155).

### **I. 6. 3. TOXICIDAD DE LOS TRATAMIENTOS SISTÉMICOS PARA CaP.**

#### **I.6.3.1. TOXICIDAD DE LA HORMONOTERAPIA.**

Existen efectos secundarios generales comunes a la mayoría de tratamientos de hormonoterapia, aunque en general, todos ellos son fármacos bien tolerados. Es conveniente reseñar que muchos otros órganos, además de la próstata, usan andrógenos, por lo que la TDA puede tener un amplio rango de efectos secundarios como (181):

- Disminución de la libido (50-86%)
- Disfunción eréctil (70-95%)
- Alteraciones de la termorregulación (“sofocos”) (50-63%)
- Disminución de masa ósea
- Fracturas óseas
- Disminución de masa muscular y fuerza física
- Cambios en los lípidos sanguíneos (incremento del colesterol)
- Resistencia a la insulina
- Aumento de peso
- Cambios de humor
- Cansancio
- Ginecomastia

Cabe mencionar además que, con los tratamientos hormonales para el CaP, como tratamientos médicos, podría desarrollarse una reacción alérgica e incluso anafilaxia grave. En menos del 10% de los casos en que se administran de forma parenteral puede haber una reacción local. Cuando los pacientes reciben un agonista de la LHRH por primera vez, pueden experimentar (4-10% de los casos) un fenómeno adverso grave aunque autolimitado llamado "llamarada de testosterona" (*flare up*). Este aumento momentáneo de concentración de testosterona (dura aproximadamente 1-2 semanas) ocurre porque estos fármacos provocan que la hipófisis secrete brevemente más LH antes de bloquear su liberación. Este fenómeno puede empeorar los síntomas clínicos (por ejemplo, dolores óseos, sintomatología obstructiva urinaria e incluso, compresión medular) lo cual puede ser un problema especial en casos de CaP avanzado. El *flare* se contrarresta administrando antiandrógenos durante las primeras semanas del tratamiento con agonistas de LHRH. Otros efectos secundarios más específicos de los agonistas de LHRH son la hiperhidrosis y la hipertensión arterial. (290)

Los antagonistas de la LHRH pueden producir estreñimiento, vértigos, cefalea, trastornos del sueño, además de infrecuentemente otros efectos más graves, como alteraciones cardíacas (181).

Los antiandrógenos esteroideos pueden producir efectos adversos graves (10-30%) como eventos cardíacos, vasculares o cerebrales. Además, también son hepatotóxicos. Pueden contrarrestar las alteraciones de termorregulación (sofocos) con igual eficacia que la medroxiprogesterona y de forma superior a venlafaxina (290). Los antiandrógenos no esteroideos pueden causar, además de los descritos, sintomatología digestiva tipo náuseas y diarrea.

Algunos de los antiandrógenos de primera generación son hepatotóxicos (flutamida). Hasta un 62% de los pacientes que toman bicalutamida pueden desarrollar mastitis, aunque este fármaco produce menor disfunción eréctil y de la libido que otros empleados en la TDA, además de presentar una menor influencia negativa en la mineralización ósea (181).

Respecto a los antiandrógenos de segunda generación, la enzalutamida puede causar artralgiás, astenia, hipertensión y vértigos, siendo el riesgo de convulsiones (1%) el efecto adverso más grave, aunque se presentan más frecuentemente en los pacientes

con historial previo de ataques epilépticos (22). Apalutamida y darolutamida pueden producir rash cutáneo, hipotiroidismo o, más infrecuentemente, eventos cardíacos (22).

Los inhibidores de la síntesis de andrógenos pueden causar diarrea, picazón y erupciones cutáneas o hepatotoxicidad (ketoconazol) (181). El acetato de abiraterona también es hepatotóxico (29%), pudiendo causar además astenia (35%), hipopotasemia (13%), retención hídrica (11%) e, infrecuentemente, efectos cardíacos (fibrilación auricular), debidos en gran medida a la administración simultánea de prednisona, por lo que se desaconsejan en pacientes diabéticos (291). El riesgo cardiovascular de abiraterona es mayor (RR 1,98) que el de enzalutamida (RR 1,36), con el que comparte indicaciones (292).

Los estrógenos evitan la disminución de masa ósea que se observa con otras clases de terapia hormonal, pero aumentan el riesgo de efectos secundarios cardiovasculares, incluso ataques al corazón e infartos cerebrales (181).

### **I.6.3.2. TOXICIDAD DE LA QUIMIOTERAPIA.**

El docetaxel puede provocar neutropenia (99% de los pacientes, siendo grave en el 88% de los casos), fatiga, náuseas, vómitos, diarrea, epistaxis, neuropatía sensorial, alopecia y cambios ungueales (293).

El cabazitaxel comparte gran parte de estos efectos (incidencia de neutropenia del 82%) pero no produce neuropatía periférica, por lo que debe ser usado como primera opción en los pacientes con historial previo, según ha demostrado el ensayo clínico aleatorizado fase III FIRSTANA (294). Ambos fármacos deben administrarse con corticoides.

### **I.6.3.3. TOXICIDAD DE LOS TRATAMIENTOS PARA LA ENFERMEDAD ÓSEA.**

El Radium 223 (<sup>223</sup>Rad) produce comúnmente (20% de los pacientes) sintomatología digestiva (vómitos, náuseas, diarrea, que puede llegar a ser grave por deshidratación). Su efecto adverso más severo es la mielosupresión (fundamentalmente, trombocitopenia y neutropenia) en el 5-30% de los pacientes, por lo que a excepción de con TDA, no debe administrarse a la vez que otro tratamiento sistémico (fundamentalmente QT) (22). También puede producir fracturas óseas, especialmente si

se administra concurrentemente a abiraterona, por lo que se desaconseja su uso simultáneo (295). El uso concomitante de denosumab o de ácido zoledrónico está recomendado para prevención de eventos óseos (22).

En relación a otros radioisótopos de uso terapéutico para CaP como el Samario ( $^{153}\text{Sm}$ ), los efectos secundarios más comunes son igualmente los digestivos, siendo el efecto adverso más grave aunque infrecuente (inferior al 1%) la toxicidad hematológica (296).

Respecto a los bifosfonatos, los efectos secundarios más frecuentes son el dolor musculoesquelético (58% de los casos) y los efectos gastrointestinales (25%). La osteonecrosis mandibular puede ocurrir en un 5-12% de los pacientes (297). El denosumab también produce dolores óseos (20-30%) y efectos digestivos (10-29%). El riesgo de necrosis maxilar con denosumab es superior (22%) al de los bifosfonatos sobre los que tiene la ventaja de que no requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal. Ambos producen hipocalcemia (263).

#### **I. 6. 4. TOXICIDAD DE LOS TRATAMIENTOS RADIOTERÁPICOS.**

##### **I.6.4.1. TIPOS DE TOXICIDAD.**

Según los antiguos criterios de la RTOG y del NCI (*National Cancer Institute*) publicados en la guía CTC (*Common Toxicity Criteria*) (298) se considera toxicidad aguda a todas aquellas alteraciones ocurridas durante el tratamiento y antes de los 90 días de finalizado el mismo, y se consideran efectos crónicos o tardíos a los que aparecen tras meses o años a partir de los 90 días del fin del tratamiento. Según otros autores como Samper, pueden clasificarse como toxicidad aguda los ocurridos antes de los 6 meses y crónica, después de los 6 meses (299). Lo realmente cierto es que no hay un criterio unánime de temporalidad para los efectos secundarios.

##### **I.6.4.2. VALIDACIÓN DE LA TOXICIDAD. ESCALAS.**

###### **I.6.4.2.1. Desarrollo histórico de escalas de validación y gradación de la toxicidad en los tratamientos oncológicos.**

Los efectos de la irradiación se describieron por primera vez entre 1890 y 1900; desde entonces las definiciones y, sobre todo las escalas se han modificado de forma

considerable (5). El primer intento de estandarizar los criterios de evaluación se realizó en 1979. La OMS/WHO publicó las primeras recomendaciones para clasificar la toxicidad aguda. Se consideraron 28 ítems, abarcando 9 órganos o sistemas, enfocados para QT (300).

En 1982, el NCI elaboró una nueva escala para evaluar los efectos secundarios derivados de la QT que denominó "*Common Toxicity Criteria*" o CTC. Incluía 49 ítems, en 13 categorías (órganos) (299). Para su utilización en los ensayos clínicos, en diciembre de 2003 se publicó la versión 3.0, que intenta englobar la toxicidad producida por la cirugía, QT y RT en el tratamiento del cáncer y cuyo objetivo era clasificar los efectos adversos (datos de laboratorio anómalos, síntomas o enfermedades temporalmente relacionadas o no con el tratamiento médico o procedimientos), en 5 grados (301):

- Grado 1: efecto adverso leve.
- Grado 2: efecto adverso moderado.
- Grado 3: efecto adverso severo.
- Grado 4: efecto adverso que compromete la vida.
- Grado 5: muerte relacionada con el efecto adverso.

En 1983, la RTOG desarrolló la "*Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria*" para los efectos agudos relacionados con la radioterapia (302). Para los efectos crónicos se introdujo, como un apéndice, la escala del RTOG/EORTC de 1984 (298). No toxicidad se considera grado 0 y la muerte del paciente directamente relacionada con la toxicidad, se considera grado 5. Cada uno de estos sistemas se diferencia en varios puntos de los demás, por lo que resulta difícil realizar estudios comparativos entre los distintos grupos de trabajo. Las escalas de la RTOG son las más utilizadas en la práctica clínica en Oncología Radioterápica

En 1995, la conferencia de consenso sobre efectos tardíos en los tejidos, desarrolló la escala SOMA/LENT (*Subjective, Objective, Management and Analytic / The Late Effects on Normal Tissues*) para los efectos tardíos de la radioterapia (299). Esta escala fue la primera multidisciplinar (para RT, cirugía y QT).

Se valoran, para cada órgano incluido en el campo de irradiación, 4 aspectos (299):

1. Subjetivo: descripción de síntomas como por ejemplo dolor,

2. **Objetivo:** signos tales como edema o pérdida de peso que pueden detectarse en la exploración física,

3. **Manejo:** posibilidad de tratamiento y de reversibilidad de la toxicidad, y

4. **Analítica:** test especiales de laboratorio o técnicas de imagen (TAC, RMN) y procedimientos cuantificables.

Aunque se ha ido perfilando con el tiempo, no se ha realizado cambio alguno en la clasificación de la severidad, que consta de 5 grados (299):

-Grado 0 = ausencia de toxicidad

-Grado 1 = toxicidad leve, no requiere tratamiento

-Grado 2 = toxicidad moderada, requiere tratamiento médico

-Grado 3 = toxicidad severa e indeseable, requiere tratamiento agresivo

-Grado 4= toxicidad que amenaza la vida o incapacita de forma importante, irreversible, precisa intervención mayor terapéutica

-Grado 5 = muerte tóxica o pérdida del órgano directamente relacionada con la toxicidad

La puntuación global se obtiene calculando la puntuación media. De esta forma puede ocurrir que una toxicidad grado 4 quede enmascarada por toxicidades bajas de otros apartados.

Existen muchas otras escalas de toxicidad (EORTC, ACOSOG, ESTRO, ASTRO) que son utilizadas para tratar de establecer criterios unificados para evaluar los efectos adversos de la radioterapia, aunque a su vez la variabilidad de las mismas dificulta la comparativa entre trabajos (303).

En la **TABLA 17** se ofrece un resumen sobre los *ítems* de algunas de las diferentes escalas de toxicidad mencionadas.

SISTEMA	NÚMERO DE CRITERIOS	ÓRGANOS	TERAPÉUTICA
WHO (1979)	28	9	QT
CTC (1983)	18	13	QT
RTOG/EORTC agudos (1984)	14	13	RT
RTOG/EORTC tardíos (1984)	16	13	RT
LENT/SOMA tardíos (1995)	152	22	RT

CTC versión 2.0 (1998)	264	27	QT,RT, cirugía, tratamientos biológicos
CTC versión 3.0 (2002)	>300	27	QT,RT, cirugía, tratamientos biológicos

**TABLA 17: Evolución de las escalas de evaluación de toxicidad (299).**

#### **I.6.4.2.2. Comparativa entre las diversas escalas de toxicidad.**

La CTC versión 3.0 no es una escala dirigida, específicamente a la toxicidad radioinducida y no diferencia entre toxicidad aguda y crónica. Es una escala muy completa: con respecto a los efectos gastrointestinales y hepáticos se analizan 44 efectos adversos, 15 efectos genitourinarios y 16 efectos adversos de la función sexual (299).

La escala de la RTOG/EORTC es una escala dirigida específicamente a la toxicidad radioinducida, pero no es tan completa como la CTC y muchos efectos secundarios no están contemplados. Si comparamos la evaluación de la toxicidad intestinal para la RTOG/EORTC según la frecuencia del ritmo intestinal, la necesidad de medicación, las molestias rectales, mucosidad, sangrado rectal, perforación, fístula o obstrucción lo clasifica en un único apartado (**TABLAS 19 Y 20**) mientras que en la escala CTC se consideran como efectos adversos independientes: colitis, estreñimiento, diarrea, distensión abdominal, enteritis, fistula gastrointestinal, flatulencia, hemorroides, íleo gastrointestinal, malabsorción, necrosis gastrointestinal, obstrucción gastrointestinal, perforación gastrointestinal, proctitis, estenosis, ulceración (299) (304).

Con respecto a las escalas específicas para toxicidad radioinducida, existen varios trabajos que al comparar las escalas de toxicidad tardía de la RTOG/EORTC con la escala SOMA/LENT respecto a irradiación pélvica, encuentran una buena correlación; sin embargo, determinadas toxicidades están mejor analizadas en la SOMA/LENT que en la RTOG/EORTC, por ejemplo el sangrado rectal o la frecuencia urinaria y otras no están contempladas en la clasificación de la RTOG/EORTC como por ejemplo la disfunción sexual, muy importante en los tratamientos radicales de CaP (299) (304).

Como conclusión, la escala SOMA/LENT es mucho más completa y precisa que la de la RTOG/EORTC, sin embargo resulta mucho más compleja para utilizar en la práctica clínica y en el momento actual no está validada clínicamente (299) (304).

Para medir toxicidad tanto urinaria como rectal a nivel agudo y crónico, disponemos fundamentalmente de las escalas de la RTOG/EORTC (más extendidas en la práctica de la Oncología Radioterápica) y CTCAE (“*Common Terminology Criteria for Adverse Events*”), siendo éstas últimas de más difícil aplicación práctica y evaluando además por efectos adversos, no por órganos (299).

Dado que los parámetros de toxicidad urinaria y rectal tanto aguda como crónica de nuestro trabajo se gradaron según las escalas RTOG (302), se ofrecen con más detalle a continuación (TABLAS 18 y 19).

ÓRGANO	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
Tracto G.I. superior	Anorexia con pérdida de peso <5%/náuseas que no precisan antieméticos/dolor abdominal que no precisa analgesia	Anorexia con pérdida de peso <15%/náuseas que precisan antieméticos/dolor que requiere de analgesia	Anorexia con pérdida de peso >15% o precisa sonda nasogástrica (SNG) o nutrición parenteral/náuseas o vómitos que precisan SNG o nutrición parenteral/dolor abdominal severo a pesar de la medicación/hematemesis o melenas/distensión abdominal	Íleo, obstrucción aguda o subaguda, perforación o sangrado que precisa transfusión/dolor abdominal que requiere derivación intestinal
Tracto G.I. inferior incluida pelvis	Aumento de la frecuencia del ritmo intestinal que no requiere medicación/discomfort rectal que no precisa analgesia	Diarrea que precisa control farmacológico/secreción rectal mucosa/ dolor abdominal o rectal que precisa analgesia	Diarrea que requiere soporte parenteral/secreción rectal mucosa o hemática/distensión abdominal	Obstrucción aguda o subaguda, perforación, sangrado que precisa transfusión/ dolor abdominal que requiere derivación intestinal
Genito-urinario	Polaquiuria y nicturia doble a la basal/disuria, urgencia que no requiere medicación	Frecuencia abdominal <1 hora/disuria, dolor pélvico o espasmos vesicales que requieren analgesia	Frecuencia con urgencia o nicturia <1 hora/disuria, dolor pélvico o espasmo vesical que requiere opiáceos frecuentes/hematuria macroscópica con o sin coágulos	Hematuria que precisa transfusión/ obstrucción aguda no secundaria a coágulos, ulceración o necrosis.

**TABLA 18: Toxicidad aguda urinaria y rectal según escala RTOG para radioterapia pélvica (299).**

GRADO	URINARIA	TRACTO GI BAJO
<b>1</b>	Atrofia epitelial leve; Telangiectasias escasas (hematuria microscópica)	Diarrea leve; dolor cólico leve: hasta 5 deposiciones al día; ligera secreción o sangrado del recto.

2	Frecuencia moderada; telangiectasias generalizada; hematuria macroscópica intermitente	Diarrea moderada; número de deposiciones > 5 veces al día; exceso de moco rectal o sangrado intermitente.
3	Polaquiuria y disuria graves; telangiectasia generalizada grave (a menudo con petequias); frecuente la hematuria; reducción de la capacidad de la vejiga (<150cc).	Obstrucción o hemorragia que requiere cirugía.
4	Necrosis/vejiga contraída (capacidad menor a 100 cc); cistitis hemorrágica grave.	Necrosis/perforación; fístula.
5	Muerte	Muerte

**TABLA 19: Toxicidad crónica urinaria y rectal según RTOG (299).**

### **I.6.4.3. FORMAS CLÍNICAS DE TOXICIDAD POR RADIOTERAPIA.**

#### **I.6.4.3.1. Toxicidad aguda.**

Las complicaciones agudas aparecen prácticamente en todos los pacientes a partir de la tercera semana de tratamiento. En más del 75% de los casos son leves (grado 1-2), menos frecuentemente grado 3 y excepcionalmente grado 4 (155). La RT prostática puede causar de forma aguda: astenia, epitelitis leve (asociada generalmente a alopecia transitoria del área de tratamiento), cistitis aguda, empeoramiento de los síntomas obstructivos (edema prostático), proctitis (o rectitis) y enteritis.

La cistitis aguda cursa con disuria mantenida durante la micción, polaquiuria, urgencia miccional, tenesmo urinario y nicturia. Siempre se debe descartar que exista una infección de orina. La retención aguda urinaria es rara, relacionada sobre todo con volúmenes prostáticos mayores de 70 cc (155) (305). Los cambios urológicos agudos observados en el comportamiento de la vejiga no se deben, a pesar de la gran inervación vesical, a efectos de la radioterapia sobre los nervios *per sé*, sino que parecen ser debidos a la inflamación y a la lesión de la capa de células epiteliales, pudiendo llegar a la ulceración del urotelio (306). Después de días o semanas tras la radiación, se ha observado degeneración dispersa de las células, así como hiperemia y ulceración (5). También se ha visto un aumento de la actividad mitótica tras la radiación, aunque en este punto existen controversias (307).

La rectitis aguda se presenta con clínica de aumento de la frecuencia y urgencia para la deposición, tenesmo y ocasionalmente rectorragias, cuando existe ulceración de la mucosa (155).

La enteritis aguda es el síntoma más frecuente tras la irradiación pélvica con dolor abdominal tipo cólico y diarrea líquida; raramente se acompaña de náuseas y vómitos (155).

El único efecto secundario sistémico referido por los pacientes CaP que puede estar relacionado con la radioterapia es la astenia, asociada o no a hiporexia. Sin embargo, todavía no están claros los mecanismos etiopatogénicos. En general, suele mejorar al acabar las sesiones de radioterapia o en las semanas posteriores.

#### **I.6.4.3.2. Toxicidad crónica.**

Son las complicaciones más importantes puesto que pueden deteriorar la calidad de vida. La latencia para las complicaciones tardías es mayor para la vejiga que para el recto. Así, Pérez (308) encuentra que el 80% de las complicaciones rectales ocurren a los 30 meses de la terapia inicial, frente a los 48 meses para las complicaciones genitourinarias. Esche, por su parte, señala que el intervalo medio que transcurre desde la radiación hasta la manifestación de las complicaciones es de 28 meses para el caso de las complicaciones genitourinarias y 19 para las rectosigmoideas (309). Latencias mayores, más raras pero también existentes, han sido descritas históricamente por otros autores (310) (311), incluso barajándose intervalos mayores, encontrando una primera manifestación de daño vesical postirradiación a los 28 años (312).

La proctitis rádica es la complicación más frecuente de la irradiación pélvica (5-20%). El hecho de no presentar síntomas en la fase aguda no indica una protección frente a la aparición de síntomas tardíos. La relación entre la morbilidad aguda y crónica es controvertida, aunque diversas evidencias sugieren que los efectos gastrointestinales tardíos se podrían correlacionar con la gravedad de los efectos agudos (313). El síntoma más habitual es el sangrado rectal, que suele ser intermitente, seguido de dificultades para la defecación y tenesmo secundario a la menor distensibilidad rectal. Menos frecuentemente puede cursar con incontinencia rectal por disfunción del esfínter anal o alteraciones de la sensibilidad rectal. Con menos frecuencia, el desarrollo de estenosis

puede producir dificultades para la defecación, dolor o sensación de evacuación incompleta. Histológicamente, la proctitis es el resultado de una endarteritis arteriolar, fibrosis submucosa y aparición de telangiectasias. Su diagnóstico se lleva a cabo por endoscopia visualizándose la mucosa irradiada atrófica y friable, con telangiectasias y, ocasionalmente, fístulas (155).

La enteritis crónica ocurre en menos de un 5% de los pacientes que reciben irradiación pélvica. Cursa con dolor abdominal cólico, meteorismo, diarrea sanguinolenta, tenesmo, esteatorrea, pérdida de peso, náuseas y vómitos. Menos frecuentemente aparece obstrucción intestinal, fístulas, perforación intestinal y hemorragia digestiva. Histológicamente, existe pérdida de las vellosidades intestinales, ulceraciones, perforaciones, atrofia, ausencia del tejido linfoide intestinal, fibrosis de la submucosa y endarteritis arteriolar (155).

La cistitis rádica puede ocurrir a los meses e incluso años (de media a los 2-3 años, pero incluso hasta 10 años después) de haber finalizado la radioterapia. Su incidencia es de 3-5% tras la irradiación de los tumores prostáticos. Suele cursar con disuria, urgencia miccional, aumento de la frecuencia urinaria, reducción de la capacidad vesical, hematurias, anemia con requerimiento transfusional y retención urinaria por coágulos. En experimentación se ha observado que tras la irradiación de la vejiga, existe un periodo de latencia de unos 6 meses, pasado el cual se produce una disminución de la función vesical dependiente de la dosis, con cambios en la frecuencia urinaria y la capacidad vesical (314). Histológicamente, se produce un daño microvascular a nivel de la capa submucosa con pérdida celular, fibrosis y ulceraciones que pueden evolucionar a necrosis y fistulizaciones. La vejiga reduce su capacidad de llenado y aparecen telangiectasias que sangran con facilidad. Ante una sospecha de cistitis se debe realizar una analítica de sangre para valorar la función renal y de orina para descartar infección, citologías de orina y ecografía renal y vesical (diagnóstico diferencial con neoplasia vesical). Si se sospecha una neoplasia vesical es obligatoria la cistoscopia. Las biopsias sistemáticas no están indicadas en las cistitis por el riesgo de necrosis (155) (305).

La uretritis crónica en forma de estenosis es la complicación urinaria más frecuente tras el tratamiento con braquiterapia con una incidencia entre el 1-8%. En el caso de la radioterapia pélvica, la uretra es un canal virtual, difícil de delimitar, en la que

no se ha definido aún un claro nivel de dosis de restricción (5). Las recomendaciones internacionales aconsejan registrar la dosis que ha recibido la uretra para control de toxicidad. El diagnóstico se lleva a cabo por uretrografía y uretroscopia en las que se analizan el grado y la longitud de la estenosis (155) (305).

La disfunción eréctil entendida como incapacidad, total o parcial, de obtener y mantener una erección suficiente para permitir una relación sexual satisfactoria, es una complicación frecuente tras la irradiación de tumores prostáticos, que padecerán entre el 30-70% de los pacientes (315). En el metaanálisis publicado por Robinson en 2002, la DE aparece en un 45% de los pacientes que han recibido RT externa (316). La irradiación pélvica puede producir DE por tres mecanismos (317):

- *Neurogénico*: sólo un 3% de los casos, por afectación del plexo sacro, nervios pudendos y bandeletas neurovasculares.
- *Vascular*: el más frecuente (40% de todas las causas), por oclusión de la arteria pudenda interna y sus ramas o afectación de las bandeletas.
- *Urológico*: fibrosis de cuerpos cavernosos y bulbo del pene. Existen datos contradictorios en la literatura sobre la irradiación del bulbo del pene y el riesgo de impotencia, en probable relación con la dosis de RT recibida.

La afectación de las cabezas femorales se basa en que el hueso es 1,8 veces más denso que los tejidos blandos, y por tanto absorbe una proporción de irradiación mayor que el mismo volumen de tejido blando. La radioterapia ocasiona el estrechamiento de los canales vasculares y el hueso se convierte en un tejido desvitalizado. Aunque es un efecto infrecuente (inferior al 5%), a mayor dosis de radiación sobre estructuras óseas, mayor probabilidad de esclerosis, trastornos degenerativos e inclusive, muy infrecuente pero grave, necrosis de las cabezas femorales, pudiendo desembocar en fracturas de cadera más precoces (4).

Todavía más infrecuente es la aparición, en aquellos pacientes con irradiación ganglionar pélvica, de plexopatía lumbar por irradiación de las raíces sacras, presentando este efecto adverso además una latencia muy larga (14 años) (318) (319).

#### **I.6.4.4. TOXICIDAD DE LA BRAQUITERAPIA.**

La BT, a diferencia de la RTE, se realiza con anestesia (usualmente raquídea) por lo que cabe la posibilidad de desarrollar reacciones alérgicas y otros efectos adversos relacionados con los anestésicos y otros fármacos (antibióticos) administrados durante el procedimiento. En las primeras horas después del implante, el paciente puede referir síndrome miccional, dolor perineal, diarrea, dolor abdominal y dolor músculoesquelético secundario a la posición.

La aparición de síntomas urinarios agudos después de la BT es muy frecuente, alcanzando un máximo entre el primer y tercer mes después del implante. Por eso, como comentamos previamente, una contraindicación relativa a la hora de seleccionar pacientes candidatos para BT es presentar una importante clínica miccional previa al implante. La incidencia de RAO con BT varía entre 1,5 y 27%, siendo severa (refractaria a tratamiento médico y que requiere por lo tanto, de cirugía) en menos del 1% de los casos (8).

Los pacientes en los que se ha realizado un implante intersticial con semillas pueden presentar en los 2-3 meses siguientes molestias miccionales que se traducen en aumento de la frecuencia urinaria, urgencia, disuria y cierto grado de síntomas obstructivos. En un 12% de los casos, estos síntomas pueden persistir más allá del primer año (320). El porcentaje de incontinencia es < 1% cuando no existen antecedentes de RTUP previa (320).

Existen varios factores predictivos clínicos para el desarrollo de complicaciones urinarias en los tratamientos de braquiterapia para CaP (5):

- Puntuación elevada en el IPSS previo a la implantación de las semillas radioactivas.
- Próstata de gran tamaño.
- Signos funcionales obstructivos (Qmax disminuido, residuo postmiccional y parámetros urodinámicos de obstrucción).
- Implante menos periférico y más próximo a la uretra (lo que a su vez depende de la técnica/habilidad del oncólogo radioterápico/localización del tumor).

Comparando la toxicidad urinaria entre BT y RTE 3D en el CaP, Zelefsky y colaboradores, encontraron mayor toxicidad grado 2 en el caso de la BT y, además, era

más prolongada, incluso más de un año (321). Así, en el grupo de RT, el 58% de los pacientes no tuvieron toxicidad urinaria aguda o bien fue de grado 1, precisando en el 42% tratamiento medicamentoso (grado 2). En cambio, en los tratados con BT, el 3% presentó RAO (toxicidad grado 3), no habiéndose presentado ningún caso en el grupo de RTE. En cuanto a la toxicidad tardía, el 91% de los tratados con RTE no la tenía o era mínima, mientras que en el grupo de BT, el porcentaje fue del 62%. En los pacientes sometidos a RTE, la toxicidad aguda se resolvió en 4 a 6 semanas, mientras que en el 31% de los pacientes con BT persistió al menos un año (12-70 meses). La estenosis uretral (toxicidad grado 3) se desarrolló sólo en el 1% de los pacientes en el grupo de RTE, pero un 7% en el grupo de BT, siendo un factor de riesgo haber sido sometido a una RTU previa (321).

En general, se puede considerar que los pacientes sometidos a BT presentan más síntomas irritativos y obstrucción del tracto urinario inferior que los que son tratados con RTE, aunque las complicaciones graves a largo plazo son raras. Los pacientes tratados con BT tienen mayor riesgo de obstrucción uretral, mientras que los tratados con PR tienen más probabilidad de incontinencia urinaria. Los tratados con RTE tienen un riesgo intermedio de ambos efectos adversos (322).

Trabajos recientes han demostrado que la asociación de RTE + BT como *boost*, empeora los resultados de toxicidad urinaria respecto a RTE en monoterapia. Según Parry en su estudio poblacional con más de 54000 pacientes, tras 5 años de seguimiento, si el boost se realiza con LDR, la toxicidad génito-urinaria es del 15,8% y si es con HDR, incluso superior (16,6%) comparada con RTE exclusiva (10,4%) (323). Pasalic aborda solamente la toxicidad del boost con LDR, encontrando también un empeoramiento significativo de la función urinaria respecto a RTE en monoterapia, a los 3 y 5 años de seguimiento (324).

La probabilidad de mantener la función eréctil, comparando las diversas técnicas al año del tratamiento, la capacidad es máxima para la BT (0,80), seguida de BT+RTE (0,69), RTE (0,68), PR con conservación de haces neurovasculares (0,22) y PR sin conservación de haces (0,16) (315). Atendiendo a esto, la BT sería el tratamiento que menos afectaría la función sexual (322), con datos de preservación de la misma de hasta el 100% tras BT, si no existe déficit de base (8) (325).

Por lo tanto, habiendo comparado resultados de toxicidad de las tres alternativas terapéuticas principales para el CaP organoconfinado, Ferrer concluye que la BT es el tratamiento radical para CaP localizado que menor impacto produce en la calidad de vida (322).

Sin embargo, tanto BT (2%), BT+RTE (6%) y RTE muestran resultados peores en lo relativo a toxicidad rectal en comparación con PR, aunque para los casos de tratamiento con BT, ésta suele ser leve (grado 3 sólo en un 1% de los pacientes) (326). El citado estudio poblacional de Parry, también encuentra un empeoramiento de la toxicidad gastrointestinal en la asociación de *boost* con LDR (32,3%) respecto a RTE en monoterapia (18,7%). Sin embargo, si el boost se realiza con HDR, las cifras de toxicidad gastrointestinal son discretamente inferiores (16,7%) (323). El trabajo de Pasalic y colaboradores también demuestra este empeoramiento con el uso de LDR (324).

Cuando la BT se emplea como tratamiento de rescate tras RTE, las toxicidades sexual, rectal y urinaria empeoran (22). Las cifras de toxicidad publicadas en los estudios son (243) (244):

- Incontinencia: 24%
- Obstrucción urinaria: 10%
- Rectorragia: 3%
- Impotencia: 75%

La toxicidad  $\geq 3$  en BT de rescate, oscila entre el 10-25% siendo más frecuente la toxicidad urinaria que la rectal. Aunque no existen contraindicaciones distintas a las habituales de BT, la presencia de toxicidad severa radioinducida previa se considera una limitación que desaconseja su utilización como técnica de rescate por ser un factor de riesgo potencial para desarrollar nuevamente toxicidad grave (155).

#### **I.6.4.5. TOXICIDAD DE LA RADIOTERAPIA EXTERNA.**

##### **I.6.4.5.1. Generalidades. Influencia de los avances de RT en la toxicidad.**

La RTE es un tratamiento con una tolerancia buena y una toxicidad severa escasa. La cistitis y la proctitis clínicamente significativas ( $\geq$  grado 3) se registran en un porcentaje aproximado del 5% al 10% de los pacientes y es habitual conseguir su control mediante tratamientos médicos conservadores (155).

La toxicidad depende de factores intrínsecos del paciente (presencia de diabetes, hipertensión, otras enfermedades de base del paciente, cirugías previas, etc.) y factores asociados con el tratamiento (dosis total, fraccionamiento utilizado, volumen de irradiación, presencia de órganos críticos, tecnología empleada, asociación con hormonoterapia o quimioterapia, etc.) (327).

Los avances en la RT ligados a la implementación de nuevas tecnologías como la IMRT, han permitido escalar dosis sin un empeoramiento significativo de la toxicidad. En la **TABLA 20** se recogen las bajas cifras de toxicidad moderada-grave ( $\geq 3$ ) de las diferentes técnicas de RTE. Estudios basados en los mencionados PROs como ProtecT (328) y revisiones como la de Barocas y colaboradores, ponen en manifiesto la menor toxicidad de la RT con las nuevas técnicas (329).

TIPO	RTE 3D ESCALADA DE DOSIS	IGRT	BT + RTE	HIPOFX MODERADO	PROTONES	SBRT
<b>URINARIA: <math>\geq</math> Grado 3</b>	1-14%	1-10%	5-20%	13-19%	0-2,9%	2-4%
<b>RECTAL: <math>\geq</math> Grado 3</b>	1-10%	1%	9-31%	0-3.3%	0-2%	1-5%

**TABLA 20: Cifras de toxicidad clínicamente significativa según la técnica de RT**  
(155).

#### **I.6.4.5.2. Factores predictivos de toxicidad.**

Un factor predictivo de toxicidad es una característica, síntoma, criterio o peculiaridad que puede presumiblemente incrementar la incidencia/prevalencia o la severidad de efectos secundarios por un tratamiento, en este caso, por radioterapia en CaP. En este apartado, se revisarán los diferentes factores tradicionalmente considerados en la literatura como predictivos de toxicidad.

##### **I.6.4.5.2.1. Factores clínicos.**

Entre los factores que pueden condicionar un mayor riesgo de toxicidad urinaria, la cirugía urológica previa a la RTE (155) y la sintomatología urinaria basal han sido los más estudiados (330) (331) (332) (333) (334). En ambos casos, condicionan la frecuencia y la gravedad de la toxicidad urinaria aguda y crónica. La realización de una

buena valoración de los síntomas urinarios, realizada previamente al inicio de la RT, con escalas validadas como el IPSS o el EPIC (335), es obligada.

Los antecedentes quirúrgicos abdomino-pélvicos (334) (336), también se relacionan con una mayor frecuencia de toxicidad vesical grave, sobre todo cuando se trata de cirugía urológica como la resección transuretral [RTU]. Si bien la RTU previa a la RT puede mejorar la tolerancia aguda a la irradiación, la toxicidad vesical crónica en forma de sintomatología obstructiva es mayor (>50%) (155) (305).

Otros factores clínicos como la edad (330) (337), la presencia de DM (338) (339) (340) (335) o las patologías inflamatoria intestinal y cardiovascular (341) (342) (343) (344) (345) (346), también se han correlacionado con el desarrollo de toxicidad radioinducida, pero con resultados dispares en la revisión de la literatura, sin que en ningún caso condicionen la indicación de RTE. El estudio de la comorbilidad del paciente, que puede condicionar la expectativa de vida, añade información sobre la conveniencia de indicar un tratamiento con intención radical, por el impacto en la supervivencia de malas puntuaciones en escalas de comorbilidad como la de Charlson (347), pero tampoco se ha correlacionado como un claro factor predictivo de toxicidad radioinducida, aunque trabajos recientes como el de Ghanem orientan a cifras de toxicidad tardía moderada más elevadas ( $p=0,032$ ) para los pacientes con peores puntuaciones en el índice de comorbilidad, sin evidenciarse diferencia en la toxicidad aguda (348).

Respecto al consumo de fármacos, sólo la ingesta de anticoagulantes y antiagregantes se ha correlacionado con un mayor riesgo de sangrado rectal y urinario. Si su ingesta “*per se*” no contraindica la realización de RT, sí es necesario informar a los pacientes que los consumen, sobre el mayor riesgo de toxicidad hemorrágica (155), de la necesidad de un control riguroso de su prescripción y de la relación riesgo-beneficio de la irradiación en pacientes con elevados índices de comorbilidad por patología cardiovascular asociada (ictus, enfermedad vascular periférica, IAM) (349). Cabe reseñar que este grupo de pacientes, con comorbilidades graves vasculares y cardíacas, constituyen un subgrupo considerable de pacientes remitidos para radioterapia radical, dado que el riesgo anestésico de estos pacientes es tan alto, que son los primeros en ser desestimados para un abordaje quirúrgico radical con PR en Urología.

#### **I.6.4.5.2.2. Factores tumorales.**

No hemos encontrado evidencias en la literatura que demuestren una posible asociación directa entre factores intrínsecos del tumor como la agresividad histológica (Gleason), las cifras de PSA, la estadificación TNM, la estratificación por grupos de riesgo (D'Amico), la invasión capsular o perineural, con la toxicidad por RT en el CaP. La gran mayoría de los trabajos de toxicidad incluyen estos parámetros al explicar la selección de los pacientes estudiados, pero ninguno evidencia una relación directa con la incidencia o severidad de los efectos adversos (350) (351).

Sin embargo, de manera indirecta sí puede existir influencia de las características tumorales en la toxicidad radioinducida, en tanto que los casos más desfavorables (estratificación de riesgo alto, mayor agresividad biológica, PSA más elevados) son aquellos que, de considerarse, suelen ser sometidos a irradiación ganglionar, con un mayor volumen de tratamiento, que sí es un factor predictivo de toxicidad. Además, la escalada de dosis también se plantea comúnmente en los tumores más agresivos, la cual a su vez es un factor pronóstico claro de mayor riesgo de desarrollar toxicidad. Lo mismo ocurriría con el tratamiento hormonal. La posible influencia de estos factores dosimétricos y terapéuticos se comentará posteriormente. Por lo tanto, podríamos concluir en que los tumores más agresivos o con estadificación más desfavorable, si bien directamente no se ha demostrado que *per sé* vayan a desarrollar más efectos adversos por sus características intrínsecas, sí son candidatos a tratamientos más intensivos, lo cual a su vez sí podría suponer una toxicidad mayor.

#### **I.6.4.5.2.3. Factores dosimétricos**

El incremento de la dosis total o escalada de dosis, que mejora, como hemos visto, los resultados del CaP dada la dosis-dependencia de estos tumores, puede implicar una mayor morbilidad en los tejidos sanos, por lo que se han elaborado los mencionados “*constraints*” para limitar la dosis en un determinado volumen de recto, vejiga, bulbo peneano, cabezas femorales e intestino. Estas recomendaciones se ajustan al fraccionamiento utilizado (155). Numerosos autores hablan además de la dosis-dependencia de la toxicidad, y presuponen por ejemplo que la adyuvancia es más inocua que el rescate porque las dosis administradas son menores (155).

Hasta hace casi tres décadas, la barrera de dosis considerada como “segura” para el tratamiento de CaP se situaba en los 70 Gy (8). Posteriormente, fueron apareciendo

trabajos de intensificación de dosis, paralelamente a la generalización de las técnicas conformadas, en los que la RT resultaba segura, con resultados aceptables de toxicidad (352), aunque identificándose una relación dosis-volumen asociada a toxicidad génito-urinaria (353) y rectal (354) (355) (356) (357).

En la mayoría de los estudios, se han establecido puntos de corte dosimétricos (V50, V65, V70) a partir de los cuales se incrementa la toxicidad (358) (359). La dosis máxima en vejiga, D50 rectal, V40 rectal, V65 rectal, la dosis media en recto, V65 en vejiga, V70 rectal y vesical son algunos de los parámetros más utilizados en estudios de toxicidad como variables relacionadas con el riesgo de efectos adversos radioinducidos (360) (331) (361).

En lo relativo a la toxicidad sexual, varios autores han sugerido también una relación entre la dosis a nivel del bulbo peneano y la disfunción eréctil (362), que se puede intentar limitar con las técnicas de IMRT (363).

Como vemos, el estudio de variables dosimétricas resulta de especial importancia en el análisis de la toxicidad. En la actualidad, los estudios más recientes no conciben la escalada de dosis sin el empleo de técnicas de intensidad modulada, que permiten minimizar la dosis sobre órganos de riesgo, a fin de contener todas las toxicidades por RT (364).

Además, se plantean otros factores ligados a la planificación de los tratamientos radioterápicos, como la variabilidad en la delimitación de los volúmenes y en los márgenes que se otorgan al PTV, de modo que, con márgenes mayores, los volúmenes también crecerían, implicando una toxicidad incrementada (351).

Respecto a la posible influencia del fraccionamiento en la toxicidad, habiendo mencionado previamente que los tumores prostáticos radiobiológicamente se benefician de esquemas hipofraccionados, se han publicado numerosos trabajos (160) (365) (366), disponiendo ya en la actualidad de evidencia de que el hipofraccionamiento moderado es seguro, con cifras de toxicidad equiparables a las de los tratamientos con fraccionamiento convencional (367) y resultados todavía más prometedores incluso en el hipofraccionamiento con protones (368).

#### **I.6.4.5.2.4. Otros factores terapéuticos.**

La irradiación pélvica siempre ha sido controvertida precisamente por este potencial incremento de toxicidad (369) con cuestionado beneficio en la supervivencia de los pacientes (370) (371). Sin embargo, si ya con RT3D algunos autores no evidenciaban una mayor toxicidad ligada a la irradiación nodal (373), la utilización de nuevas técnicas de IMRT permite disminuir notablemente el porcentaje de intestino, recto y vejiga que reciben dosis superiores a 45 Gy, disminuyendo potencialmente el riesgo de toxicidad (8).

La HT asociada a la RTE en pacientes de riesgo intermedio y alto, se ha analizado como posible factor predictor de toxicidad urinaria y rectal, sin que en la mayoría de los estudios se haya podido demostrar un mayor riesgo de presentarla ni en fase aguda ni en el seguimiento a largo plazo (358) (345). Además, al margen de los beneficios oncológicos de la neoadyuvancia, está extendida su indicación en la práctica clínica como estrategia citorreductora, en los pacientes con tamaño prostático elevado, a fin de procurar una mejor tolerancia a RT y/o BT (195) (372). Sin embargo, la mayoría de autores coinciden en que la asociación de tratamiento hormonal a la RT aumenta el riesgo de presentar impotencia sexual. (373) (374).

Respecto a la intencionalidad de la RT, la toxicidad en los casos de RT de rescate publicados es contenida, probablemente porque las dosis prescritas tradicionalmente han sido siempre menores (375). Sin embargo, la frecuente incontinencia de los pacientes operados determina un mayor riesgo de toxicidad vesical, similar a lo acontecido tras RTU (245) (376) (377).

La aportación de los avances tecnológicos en RT, desde la instauración de la RT conformada (RTC) (378), pasando por la IMRT (379) y la IGRT (380) (381) han permitido contener e incluso reducir las cifras de toxicidad pese a la escalada de dosis (382) según mostrábamos en la **TABLA 20**. El futuro inmediato de la RT, con la mayor accesibilidad a la protonterapia, y los importantes avances tecnológicos que todavía esperan, podrían demostrar una mejoría aun mayor en lo relativo a los efectos secundarios radioinducidos.

#### **I.6.4.5.2.5. Modelos predictivos.**

Explicados ya los factores tradicionalmente considerados como predictivos de toxicidad por RT para CaP, debemos mencionar que algunos de ellos han sido empleados por varios autores para intentar crear modelos predictivos y nomogramas de utilidad clínica, capaces de predecir toxicidad. Así, en 2014, Mathieu propone un nomograma para toxicidad urinaria tardía, considerado el primero para este evento, obtenido tras analizar los datos de casi 1000 pacientes tratados con RT para CaP en centros franceses y considerando algunos de los factores clínicos que hemos mencionado (edad, diabetes previa, consumo de anticoagulantes) además de la influencia de la dosis (383).

Desde Francia también se propone, en 2017, un nomograma para toxicidad rectal tardía por RT en CaP, que considera fundamentalmente aspectos dosimétricos (384), si bien el primer nomograma para toxicidad rectal crónica había sido propuesto por Valdagni en 2012, considerando además de los relacionado con la dosis, aspectos clínicos de los pacientes (hemorroides, consumo de anticoagulantes, cirugías abdominales previas, etc) (344).

En 2014, Ospina presentó su tesis doctoral sobre modelos estadísticos con aplicación clínica para predecir la toxicidad urinaria y rectal, pero analizando cada toxicidad de forma independiente (385).

#### **I.6.4.6. SECUELAS DE LOS TRATAMIENTOS RADIOTERÁPICOS.**

Por secuelas entendemos los efectos producidos por los tratamientos contra el cáncer, mantenidas a largo plazo o que aparecen tiempo después del mismo, contribuyendo notablemente a empeorar la calidad de vida y requiriendo tratamientos complejos, que a menudo no obtienen los resultados esperados, por lo que el paciente debe aprender a convivir con ellas (permanentes). Mencionados previamente los efectos secundarios tanto agudos como crónicos de la radioterapia para el CaP, cabe reseñar que algunos (hematuria, rectorragia) secundarios a cistitis y/o rectitis crónica, pueden mantenerse en el tiempo, inclusive de forma intermitente.

Otra secuela común es presentar algún grado de incontinencia (hasta un 33%, siendo difícilmente discernible de la ligada al envejecimiento) que, en los casos más severos, requiera de absorbentes (5).

Otras complicaciones mucho más infrecuentes serían las infecciones urinarias de repetición, la cistitis intersticial y el dolor pélvico crónico. La fibrosis ureteral apenas está descrita en la literatura, siendo más habitual en tratamientos combinados. Entre las secuelas más graves, encontramos la estenosis uretral, que constituye, en mayor o menor grado, hasta un 10% de las complicaciones por RT, apareciendo el 1,7% de todos los pacientes irradiados por CaP y que podría condicionar una cistostomía suprapúbica (*talla vesical*). Otra secuela severa es la aparición de fístulas rectovesicales (menos del 1% de las complicaciones tardías) que suelen aparecer de 17-36 meses tras el fin de la RTE (370).

En lo relativo a la BT, las complicaciones suelen estar motivadas por un mal posicionamiento de las semillas, al implantar éstas en otras estructuras anexas a la próstata como las bandeletas neurovasculares, los cuerpos esponjosos, los músculos elevadores, el diafragma urogenital, la base de la vejiga o la fascia rectal. Esto puede derivar en el desarrollo de retención urinaria, incontinencia grave, estenosis uretral (8,2-12%, siendo significativamente superior a la cifra con RTE), disfunción eréctil severa y úlceras vesicales y/o rectales. La tasa de estenosis uretral es más elevada cuando se combina RTE+BT. Esta complicación suele aparecer en más de la mitad de los casos en la porción bulbomembranosa y, en un 33%, en el área esfinteriana. Los pacientes con RTU previa, como hemos mencionado previamente, podrían ser más proclives a desarrollar complicaciones (5).

En el estudio retrospectivo de Flannigan se exponían las complicaciones derivadas para intervención urológica (por tanto, consideradas más severas) tras RTE y BQ en los pacientes tratados por CaP durante 5 años. Los 15 pacientes remitidos presentaban 43 complicaciones, de las cuales 19 eran obstrucciones; 8, segundos tumores vesicales; 6, hematuria persistente; 5, incontinencia refractaria limitante (386).

El trabajo de Jønler está basado en un cuestionario realizado 30 meses después de finalizada la RTE, a fin de conocer la calidad de vida de los pacientes tras un tiempo de recuperación post-tratamiento. De los 105 pacientes que participaron, sólo un 11%

requerían de algún tipo de absorbente por incontinencia. Aunque el 31% presentaban alguna molestia física que atribuían a la RT, la mayoría de ellas eran leves, por lo que el 81% de los pacientes se mostraban satisfechos con el resultado del tratamiento y el 97% volverían a optar por RT si tuvieran que decidir nuevamente sobre su estrategia terapéutica (387).

Los segundos tumores radioinducidos, considerados el peor riesgo de los tratamientos radioterápicos, se abordarán en su apartado específico.

#### **I.6.4.7. MANEJO TERAPÉUTICO DE LA TOXICIDAD RADIOINDUCIDA.**

##### **I.6.4.7.1. Manejo de la toxicidad aguda.**

Respecto a la toxicidad urinaria aguda, una vez realizada una analítica de orina para descartar infección, la cistitis se trata con fenazopiridina, y si persisten los síntomas se pueden asociar antiinflamatorios. Los espasmos vesicales se deben tratar con espasmolíticos anticolinérgicos (oxibutinina, tolterodina, hioscina, etc). El tenesmo urinario puede tratarse con bloqueantes alfa1-adrenérgicos (doxazosina, prazosina, terazosina) o anticolinesterásicos (piridostigmina). Los síntomas obstructivos también se tratan con bloqueantes alfa1-adrenérgicos. La RAO requiere de sondaje vesical que debe mantenerse durante el tratamiento y que no se considera una contraindicación para la RTE (155) (305) (327).

En lo relativo a la toxicidad rectal aguda, las molestias anales y los pujos suelen responder a pomadas antihemorroidales o enemas de corticoides. La enteritis aguda responde a medidas dietéticas (dieta astringente con restricción de lactosa, pobre en grasa y de escasos residuos) y medicamentos que disminuyan la motilidad intestinal (como el butilbromuro de escopolamina). Para el control del dolor se pueden asociar espasmolíticos o analgésicos opiáceos débiles (155) (305) (327).

La radiodermatitis, poco común durante la RT por CaP, se maneja con tratamiento tópico hidratante, pomadas de ácido hialurónico, sulfadiacina argéntica, pomadas de corticosteroides y/o antibióticas.

#### **I.6.4.7.2. Manejo de la toxicidad crónica.**

En lo referente a toxicidad gastrointestinal, el tratamiento de la proctitis rádica dependerá de la intensidad de los síntomas (155) (305) (327) (388) (389):

- Sangrados esporádicos sin repercusión hemodinámica ni hematológica: no precisan tratamiento. Únicamente recomendar al paciente una dieta rica en fibra, sin irritantes y medidas preventivas del estreñimiento (beber abundantes líquidos y tomar algún laxante si precisa).
  
- Proctitis crónica sintomática o con sangrados importantes: no hay ninguna evidencia científica sobre cuál es la mejor opción terapéutica. Se han empleado tratamientos orales como los aminosalicilatos (sulfasalazina, mesalazina) y el metronidazol. Se han usado en asociación con enemas. Las instilaciones rectales con corticoides (hidrocortisona, prednisona, betametasona), 5-aminosalicilatos (usado en la colitis ulcerosa), sucralfato, ácidos grasos de cadena corta y formalina, también se emplean con eficacia desigual. En casos persistentes, la coagulación con argón o la indicación de oxígeno hiperbárico, suelen solucionar de forma prolongada el sangrado rectal.

La administración de metronidazol 400mg/8h junto con mesalazina 3gr/día + enema de betametasona reduce el sangrado un 92% contra un 42% en el grupo que no recibía metronidazol. A pesar del largo tiempo de utilización no se objetivaron efectos secundarios. De los enemas de corticoides, los que mejor resultado obtienen son los de hidrocortisona (90 mg/12h) con una reducción del sangrado del 21% (155) (327) (388) (389).

La esclerosis con láser (Láser-Yag, argón) o electrocoagulación obtienen excelentes resultados en un 66-100% de los casos, con mínimas complicaciones (estenosis rectal, fístula recto-vaginal, tenesmo y dolor rectal). El argón es el más utilizado (eficacia 83-100%), precisándose entre 1-4 sesiones de 20-60 W con una tasa de flujo de 0.6-2 l/min (155) (327) (388) (389).

El oxígeno hiperbárico parece ser efectivo tras el fracaso de otras terapias. Se administra O<sub>2</sub> al 100% en una cámara a 2,4 atmósferas, 30-40 sesiones de 90 minutos

durante un período de 6-8 semanas. Se produce mejoría en el 64% de los pacientes (48% completas). En el estudio aleatorizado llevado a cabo por Clarke y colaboradores en 226 pacientes, el oxígeno hiperbárico mejora el sangrado un 88,9% con una reducción absoluta del riesgo de sangrado de un 32% (155) (390).

En casos extremos, ante ulceraciones o fístulas, pueden ser necesarias cirugías reconstructivas u otras intervenciones agresivas que incluyan una colostomía derivativa (326).

El tratamiento de la enteritis crónica es sintomático igual a la enteritis aguda (dieta y antidiarreicos) añadiendo complementos nutricionales (155) (305) (327):

Centrándonos en la toxicidad urinaria crónica, los tratamientos de los que disponemos para la cistitis rádica son (155) (305) (327):

- Las cistitis severas pueden requerir hidratación, tratamiento de las infecciones asociadas y transfusiones. El ácido tranexámico se puede utilizar hasta que ceda el sangrado. Se realizarán lavados vesicales con suero fisiológico frío en todos los pacientes. Nitrato de plata, hidróxido de aluminio al 1%, hidróxido de magnesio, ácido hialurónico, son eficaces en un 70% de las hematurias.
- Los estrógenos conjugados disminuyen la fragilidad vascular de la vejiga reduciendo el sangrado. Se empieza con tratamiento intravenoso 1mg/kg/12horas durante 2 días y se continúa con una dosis de mantenimiento oral de 5-10mg/día. Las hematurias suelen ceder en unos días aunque son series con escasos pacientes. No se han descrito complicaciones tromboembólicas.
- El WF10 (TCDO; oxoferin) es una dilución al 1:10 del tetraclorodecaoxido aprobado en algunos países para su uso en la cistitis crónica. En un estudio aleatorizado llevado a cabo por Veerasarn en 2004, el WF10 producía unas respuestas (resolución de la hematuria) semejantes al tratamiento convencional, pero con menor número de recurrencias (47% vs 77%, p=0.01). Se administra 0.5ml/Kg diluidos en 250 ml de salino a pasar en 2 horas durante 5 días consecutivos, 2-4 ciclos cada 3 semanas.

- Prostaglandinas (E1, E2, F2-alfa): pueden ser eficaces, sin embargo, no se ha establecido la dosis, duración de tratamiento, ni se ha comparado con otros esquemas.
- Esclerosis intravesical: están descritos tratamientos con argón, con láser YAG y con inyecciones intravesicales esclerosantes de etoxysclerol con alta eficacia y escasa morbilidad.
- Embolización selectiva de la arteria hipogástrica: se utiliza en hematurias intratables con repercusión en el estado general del paciente.
- Cirugías: derivación urinaria o cistectomía (usualmente laparoscópica para evitar complicaciones) para hematurias refractarias a todos los tratamientos.
- Inyecciones intravesicales de toxina botulínica: en cistitis refractaria se han probado inyecciones intravesicales de toxina botulínica (100-200 U) administradas bajo sedación o anestesia local con cistoscopia (20 inyecciones submucosas en el trígono y suelo de la vejiga) con resultados prometedores, incremento de la capacidad vesical y disminución de la frecuencia urinaria (serie limitada a 6 pacientes).
- Oxígeno hiperbárico: Induce una angiogénesis que produce una mejoría de la cistitis en aproximadamente un 75% de los casos. La mayoría de las experiencias son series de pacientes en los que han fracasado otros tratamientos (390).

La uretritis crónica puede responder a medicamentos alfa-1-adrenérgicos (tamsulosina) a dosis de 0.4-0.8mg/día. Cuando no responde a medicación, el tratamiento es quirúrgico (dilataciones, uretrotomía interna y uretroplastia) (155) (305) (327).

En lo que respecta a la disfunción eréctil y dado que el mecanismo más frecuente de la DE tras RT, como hemos comentado, es vascular, un porcentaje alto de los pacientes responderán a medicación oral con los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5. Un estudio aleatorizado cruzado que comparaba sildenafil con placebo llevado a cabo en 60 pacientes obtuvo un porcentaje de respuestas de un 55% con contra un 18% con placebo ( $p < 0,001$ ). El 97% de los pacientes requirieron incrementar la dosis de 50 a 100 mg/día (391). Existen contraindicaciones para el uso de estos fármacos en pacientes en tratamiento con nitratos (riesgo de hipotensión mortal), isquemia coronaria activa, insuficiencia cardíaca congestiva, retinitis pigmentaria y epilepsia. Se debe tener la

precaución de no asociar el sildenafil (contraindicación relativa) y vardenafil (contraindicación absoluta) cuando el paciente esté tomando medicamentos alfa adrenérgicos; en estos casos se puede pautar el tadalafilo. Cuando la DE no responde a medicación oral se debe recurrir a otros tratamientos como los supositorios uretrales de prostaglandinas, inyecciones en cuerpos cavernosos (prostaglandinas E1, papaverina, fentolamina), dispositivos de vacío e implantes peneanos (155) (305) (327).

#### **I.6.4.8. ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN DE LA TOXICIDAD RADIOINDUCIDA.**

Las estrategias de prevención de toxicidad intentan minimizar la misma, interviniendo en las diferentes fases del tratamiento radioterápico.

Durante el diseño y planificación del tratamiento radioterápico, la aplicación de “constraints” internacionalmente validados (QUANTEC, RTOG) (TABLAS 10,11,12), ya mencionados previamente, es de necesario cumplimiento (139). Las también mencionadas planificaciones con modulación de dosis han supuesto un gran avance en este aspecto y una estrategia irrefutable de disminución de incidencia de efectos adversos (TABLA 20).

El posicionamiento diario adecuado, verificado con IGRT, ha contribuido como hemos mencionado previamente, a disminuir la toxicidad en CaP (392). Debido a la movilidad de la próstata y a fin de optimizar su localización en la adquisición de imágenes durante el tratamiento radioterápico, mejorando el control de imagen diario, en algunos centros se colocan marcadores fiduciales (22).

Entre otras estrategias preventivas de toxicidad durante la propia fase de tratamiento, para disminuir la incidencia de proctitis se han estudiado medidas de tipo dietético o farmacológico (sucralfato) sin ningún beneficio confirmado. La única medida preventiva que ha demostrado eficacia en reducir la toxicidad rectal son los implantes de ácido hialurónico entre la próstata y el recto llevados a cabo por Prada, empleados sobre todo en técnicas de BT y de SBRT (393) (155). La creciente experiencia con sistemas espaciadores como el balón salino o el espaciador de hidrogel plantea resultados prometedores (394). El reciente trabajo de Quinn muestra, en un segundo análisis del ensayo *pivotal* fase III (132) a favor del uso del sistema espaciador SpaceOAR®,

diferencias estadísticamente significativas a favor del uso del espaciador rectal como medida para disminuir la toxicidad rectal e intestinal (133).

Respecto a la prevención de la toxicidad urinaria, además de la recomendación de hidratación a los pacientes, con llenado de la vejiga previo a cada sesión de RT, algunos autores propusieron otras medidas más específicas. Hazewinkel y, posteriormente Nordling, propusieron el empleo de agentes químicos profilácticos de la cistitis hemorrágica radioinducida tales como la instilación vesical de sulfato de condroitina, con buenos resultados; sin embargo se necesita una evidencia más sólida que apoye su uso preventivo (395) (396). De modo análogo, en nuestro país también se ha estudiado el beneficio de la administración intravesical de hialuronato de sodio en pacientes que reciben RT pélvica. Aunque bien toleradas, estas estrategias, fundamentalmente por su elevado coste económico, sólo están claramente sustentadas como medidas terapéuticas (397) (396).

El identificar los factores predictivos previamente relatados, si bien en ocasiones no permite predecir per sé la toxicidad, dada la imposibilidad de intervenir sobre algunos de ellos, permite advertir a los pacientes de su propio riesgo de toxicidad, monitorizar de forma más estrecha para poder actuar de manera más temprana e incluso, en algunos casos, optar por otras estrategias terapéuticas. Disponer de modelos predictivos es, por lo tanto, una herramienta útil de práctica clínica para este fin (385).

#### **I.6.4.9. SEGUNDOS TUMORES/TUMORES RADIOINDUCIDOS.**

Los pacientes con CaP pueden desarrollar tumores de forma concurrente al diagnóstico del CaP (en cuyo caso habría que establecer una estrategia de tratamiento para ambos) o durante el seguimiento posterior a ser tratados del CaP. Estos segundos tumores pueden estar vinculados con el tratamiento de RT del CaP (segundos tumores radioinducidos) o no (segundos tumores no radioinducidos).

Respecto a los segundos tumores radioinducidos, se diferencian de los no relacionados con la radioterapia, en el tiempo de latencia (aparecen generalmente unos 15-20 años post-RT) en órganos que han recibido los efectos de la radiación (319).

Sin embargo, el riesgo de segundos tumores radioinducidos tras la radioterapia es controvertido. Hay autores que indican que no existe relación y que la mayor incidencia

sería debido a una predisposición genética o determinado estilo de vida (155). En el bando opuesto nos encontramos a autores como Brenner, que usando datos del *National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results* [SEER] de 1973-1993, encontraron que el riesgo de segundos tumores en pacientes diagnosticados de CaP fue mayor en los pacientes tratados con RT que con PR (6% de diferencia). El riesgo fue mayor para tumores de recto, seguido de tumores vesicales (398).

La mayoría de los datos sobre segundos tumores tras la RT se obtienen de los grandes registros poblacionales que no recogen información sobre las características dosimétricas de la RT (155). Por lo tanto, la mayor parte de la información analizada sobre el tema se basa en modelos y estimaciones matemáticas que predicen el riesgo de segundo tumor en base a la dosis recibida en los distintos tejidos (399).

Clásicamente, los tumores radionducidos se consideran un efecto estocástico tardío, es decir, no tienen umbral de dosis. La intensidad del efecto es independiente de la dosis, aunque su probabilidad aumenta con ella. Otros factores que influyen en el riesgo son la edad, la susceptibilidad individual, la exposición a otros carcinógenos químicos y el tiempo de seguimiento o el perfil inmunitario del paciente, que condicionan el riesgo individual de cada enfermo para el desarrollo de un segundo tumor (399) (400) (401). Además, autores como Suriano defienden que, al aumentar la esperanza de vida de los pacientes tratados de CaP, lógicamente aumentaría el riesgo de presentar un segundo tumor relacionado (402).

En 1999, Levi publicaba que los pacientes tratados por un CaP tenían una menor incidencia de segundos tumores (380 casos) que la esperada (534 casos) en una población de Suiza, con un SIR (casos observados/casos esperados) de 0,7 pero sin considerar el tipo de tratamiento (403). Desde el año 2005, han proliferado el número de publicaciones sobre este tema. En los principales estudios de segundos tumores (basados en su mayoría en el SEER), en general, tras CaP, el número de casos observados es menor al esperado, salvo cuando se analiza el cáncer de vejiga, en el que para algunos de ellos, el SIR oscila entre 1,5 y 3,14 (404). Las principales conclusiones de estas publicaciones son (403) (404) (399) (400)

- El 16% de los tumores que se diagnostican en un año son segundos tumores.

- El 16% de los supervivientes de un cáncer tendrán un segundo primario.
- Dentro de las causas de mortalidad, en un paciente diagnosticado de CaP, los segundos tumores suponen el 41%.
- La mayoría de los segundos tumores tras el CaP, el 81%, son extrapélvicos (pulmón: 21%, colon: 15%).

En 2016, se publicó un metaanálisis y revisión sistemática de diferentes estudios observacionales de pacientes tratados con RT, demostrándose un incremento del riesgo de desarrollar segundos tumores de vejiga (OR: 1,39), colorrectales (OR: 1,68) y rectales (OR:1,62) a los 5-10 años de tratamiento. Aunque en términos generales, el riesgo de segundos tumores a los 10 años era bajo (1-4%) debe ser tenido en cuenta en los pacientes más jóvenes.

Respecto a la BT, las series publicadas presentan una mortalidad por cáncer distinto al CaP de un 7,2%, cifra inferior a la presentada para otros tratamientos como la cirugía o la RT externa (405). En la serie de Liauw, los autores concluían que no existía un exceso de segundos tumores de recto y de vejiga, cuando se asociaba la BT a la RT externa, y que la incidencia de segundos tumores tras la BT era del 1,6% (406). El ya mencionado trabajo de Abdel-Wahab basado en el SEER vino a confirmar esto, presentando unas cifras de supervivencia libre de segundo tumor superponibles con BT, combinación de BT y RTE y vigilancia activa (404). Sin embargo, el grupo de Seattle ha descrito un ligero aumento de la incidencia de tumores vesicales (riesgo absoluto de 35 tumores por cada 10.000 pacientes) a partir del quinto año de tratamiento de LDR-BT pero sólo cuando se combina con RTE (121).

La posibilidad de desarrollar tumores radioinducidos debe ser tenida especialmente en cuenta cuando se tratan pacientes con una esperanza de vida superior a 15 años, considerando además que el riesgo de desarrollar un tumor después del tratamiento con BT es muy bajo comparado con la radioterapia externa (121).

Respecto a la reciente implantación de la protonterapia, cabe reseñar que, el uso de PT no se ha asociado con un riesgo significativamente mayor de neoplasias malignas secundarias en comparación con la terapia con la terapia con fotones, aunque se necesita un seguimiento más prolongado de estos pacientes para determinar si hay una

disminución significativa en las segundas neoplasias malignas en los pacientes tratados con PT (407).



## **II. OBJETIVOS.**

**“No hay que temer a nada en la vida, sólo comprender.”**

*(Marie Curie).*



## **II.OBJETIVOS.**

### **II.1. JUSTIFICACIÓN.**

El tratamiento radioterápico de intención curativa en cáncer de próstata localizado, se asocia a patrones de toxicidad y resultados oncológicos que pueden ser analizados en términos predictivos, identificando elementos de mejora terapéutica transferibles a la práctica clínica.

### **II.2. OBJETIVO PRINCIPAL.**

Determinar factores predictivos de riesgo de toxicidad rectal y urinaria, aguda y crónica, de la Radioterapia Externa en el cáncer de próstata, tanto con intención radical como postoperatoria (adyuvante o de rescate), mediante modelos estadísticos (árboles de decisión).

### **II.3. OBJETIVOS SECUNDARIOS.**

- ✓ Descripción de la frecuencia y gravedad de las toxicidades urinaria y rectal.
- ✓ Definición y descripción de los factores predictivos de toxicidad urinaria y rectal, tanto aguda como crónica.
- ✓ Correlación de los factores predictivos con la toxicidad secundaria a radioterapia radical y a radioterapia postoperatoria.
- ✓ Establecer si la intencionalidad del tratamiento radioterápico tiene repercusión en la potencial toxicidad esperable.
- ✓ Construir árboles de decisión con las variables analizadas en todos los perfiles de pacientes y tipos de tratamiento (radical, adyuvante y de rescate).
- ✓ Interpretar los esquemas de variables de forma práctica, con la intención de intentar predecir la toxicidad esperable para cada paciente en base a sus circunstancias individuales.
- ✓ Correlacionar los resultados con los referentes bibliográficos disponibles actualizados.
- ✓ Transferir conclusiones extrapolables relevantes para la práctica clínica estándar.



### **III. MATERIAL Y MÉTODO.**

**“Un científico en su laboratorio no es sólo un técnico, es también un niño colocado ante fenómenos naturales que le impresionan como un cuento de hadas”. *(Marie Curie)*.**



## **III. MATERIAL Y MÉTODO.**

### **III. 1. DISEÑO DEL ESTUDIO: tipo de estudio, justificación y selección temporal.**

El estudio sobre el que se centra esta tesis doctoral consiste en un análisis no experimental, de tipo retrospectivo unicéntrico, sobre una cohorte de 333 pacientes varones con cáncer de próstata, tratados de forma consecutiva con EBRT en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid [HGUGM] entre los años 2007-2010. Estos pacientes habían recibido EBRT conformada 3D, a dosis radical o postoperatoria y realizaban revisiones programadas en Oncología Radioterápica para control evolutivo y de toxicidad.

285 pacientes de los 333 totales de la muestra, recibieron radioterapia con intención radical. Los 48 restantes habían sido prostatectomizados como tratamiento inicial para su CaP; recibiendo 39 de ellos radioterapia de rescate tras recidiva y 9, radioterapia adyuvante, por factores de riesgo tras cirugía.

La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 65 meses [23-96 meses]. No hay ningún paciente perdido en el seguimiento.

Se seleccionó el análisis retrospectivo y el periodo temporal antes indicado, para poder evaluar la toxicidad tanto aguda como crónica experimentada por estos pacientes; en base a que el rango de plazos y tipo de estudio, permite obtener conclusiones suficientemente válidas (especialmente en medida de toxicidad crónica) en un plazo prudencial de tiempo de elaboración de tesis doctoral.

### **III. 2. SUJETOS A ESTUDIO.**

#### **III.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**

Los criterios de inclusión (debían cumplir todos ellos) fueron los siguientes:

- ✚ Pacientes sin deterioro cognitivo o con deterioro cognitivo leve que permita responder preguntas sencillas relativas a las cuestiones analizadas en el estudio.
- ✚ Diagnóstico histológico confirmatorio de cáncer de próstata.

- ✚ Tratamiento radioterápico para cáncer de próstata con intención radical o postoperatoria (rescate o adyuvante).
- ✚ Tratamiento radioterápico en el Servicio de Oncología Radioterápica del HGUGM.
- ✚ Tratamiento radioterápico con técnica conformada 3D.
- ✚ Tratamiento radioterápico comprendido entre los años 2007-2010.
- ✚ Prescripción de tratamiento por un mismo facultativo (a fin de intentar conseguir una mayor homogeneidad).
- ✚ Contorneado de volúmenes y evaluación de dosimetría por un mismo facultativo.
- ✚ Seguimiento posterior (de evolución y toxicidad) por el mismo facultativo prescriptor.
- ✚ Autorización explícita del paciente para utilizar sus datos y colaborar en la aplicación de herramientas de evaluación de toxicidad (cuestionarios).

### **III.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.**

Cuando los pacientes presentaban al menos uno de los siguientes criterios, eran descartados para el estudio:

- ✚ Pacientes fallecidos previamente a la entrevista de evaluación de toxicidad.
- ✚ Pacientes que no eran capaces de responder a los cuestionarios de evaluación de toxicidad ni colaborar con el estudio.
- ✚ Pacientes con alta sospecha de cáncer de próstata (diagnóstico radiológico o analítico) pero sin confirmación histológica.
- ✚ Pacientes diagnosticados histológicamente fuera del HGUGM, a excepción de si se repitieron las pruebas diagnósticas en dicho centro, o al menos, habiéndose revisado la muestra/pieza por patólogos de dicha institución.
- ✚ Pacientes tratados con finalidad paliativa.
- ✚ Pacientes que recibían tratamiento radioterápico con braquiterapia.
- ✚ Pacientes con diseño de tratamiento 2D o con otras técnicas avanzadas.

- ✚ Pacientes que, por motivos organizativos del personal, fueron evaluados inicialmente por un facultativo, encargándose otro del proceso de planificación de la radioterapia.
- ✚ Pacientes que abandonaron el seguimiento en el HGUGM (deseo de seguimiento en centro externo y/o cambio de domicilio).
- ✚ Pacientes en fase final, de ésta u de otra neoplasia y/o patología degenerativa (por motivos morales).
- ✚ Pacientes que no autorizaron la utilización de sus datos o no deseaban colaborar en el estudio.
- ✚ Pacientes con contraindicaciones absolutas para recibir tratamiento radioterápico (no tolerancia, rechazo, no colaboración, radioterapia pélvica radical previa).

### **III.3. CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO.**

#### **III.3.1. SIMULACIÓN.**

La simulación fue con sistemas de reconstrucción de la imagen tridimensional, realizándose a los pacientes una TC en el propio Servicio de Oncología Radioterápica. Se había solicitado previamente al paciente una dieta pobre en residuos la semana previa a la TC y aplicarse enema rectal en domicilio, antes de acudir al centro. En aquellos casos donde se preveía irradiación ganglionar, se administró contraste intravenoso (salvo contraindicación médica por alergias a los contrastes yodados o por insuficiencia renal grave) por lo que se requería a los pacientes mantener ayunas de 4 horas. Se les recomendaba ingesta hídrica de 500 ml a fin de mantener la vejiga “confortablemente llena” en el momento de la TC. El posicionamiento del paciente fue en decúbito supino. Como sistema inmovilizador se empleó un dispositivo de soporte de rodillas (130). Se realizaban cortes de 3-5 mm, siendo el límite superior del escanograma L3-L4 y el límite inferior 5 cm por debajo de las cabezas femorales. El centraje se consideraba entre el ombligo y el pubis (evitando los pliegues corporales) y se empleaban cuatro marcadores radioopacos, para posteriormente tatuarse las marcas de referencia verificadas. La transferencia de imágenes era inmediata después de la TC.

#### **III.3.2. DEFINICIÓN Y DELIMITACIÓN DE VOLÚMENES DE IRRADIACIÓN.**

Los volúmenes de tratamiento variaban en función del perfil de riesgo del paciente. En pacientes de bajo riesgo, el PTV incluía la próstata y la base de las vesículas seminales con un margen de 10 mm y de 6 mm en el límite posterior (a fin de minimizar la dosis en recto). En los pacientes de riesgo intermedio, el PTV1 incluía la próstata y las vesículas seminales con idénticos márgenes que en los pacientes de bajo riesgo. El PTV2 incluía la próstata con 10 mm de margen salvo en el margen posterior (6mm).

Si el paciente estaba operado, el volumen comprendía el lecho prostático, incluyendo el posible remanente vesicular y los clips/suturas quirúrgicas, además de alcanzar el cuello vesical por lugar frecuente de recidiva.

En los pacientes de alto riesgo, se realizó un campo pélvico que incluía los ganglios ilíacos comunes distales (desde L5-S1), los presacros (hasta S3), los ilíacos internos, los ilíacos externos (hasta la altura de las cabezas femorales) y los obturadores (hasta la parte superior de la sínfisis púbica). En los pacientes de alto riesgo operados, se contemplaba asimismo la irradiación ganglionar pélvica (al igual que en los pacientes radicales de alto riesgo) sustituyendo la irradiación de la próstata y vesículas seminales por la del lecho prostático y posible remanente vesicular.

La delimitación de volúmenes se ayudaba de RM realizada previamente al paciente (en los casos en que ésta estaba disponible), que se fusionaba con las imágenes de la TC de planificación.

El *software* empleado para el contorneado de volúmenes fue FOCAL® (Elekta®).

### **III.3.3. PRESCRIPCIÓN DE DOSIS Y FRACCIONAMIENTO.**

La prescripción de la dosis del PTV fue de 46 Gy en el campo pélvico, 54 Gy en el PTV1 de próstata y vesículas seminales y 24 Gy en el PTV2 en pacientes de riesgo intermedio y alto (llegando, en lugar de a 78 Gy totales sobre próstata a 74 Gy en pacientes de bajo riesgo) con fracciones de 2 Gy. El fraccionamiento fue diario, de lunes a viernes, exceptuándose días festivos.

La dosis fue prescrita a la isodosis mínima que abarcaba completamente el PTV, siendo la dosis prescrita la mínima dosis que abarca el 95-99% del PTV. La dosis máxima

no debía exceder la dosis prescrita en un 7-10%. La dosis se informó en el isocentro de acuerdo con las directrices de la ICRU (408).

### **III.3.4. HDV-CRITERIOS DE RESTRICCIÓN.**

Se establecieron como *órganos de riesgo* los siguientes:

1. El recto: se delimitó todo el volumen rectal desde el ano a la unión recto-sigmoidea.
2. La vejiga: que se contorneó como órgano entero.
3. Las cabezas femorales: se delimitó todo el hueso hasta el trocánter menor o el borde inferior del isquion.
4. Bulbo del pene.

Los *constraints* para los tejidos sanos fueron (140): recto V50 < 65%, V70 <25% y V75 <15%; vejiga V50 < 50%, V60 <40% y V70 < 30%. La dosis limitante a las cabezas femorales fue V50 < 5%.

Los HDV se calcularon usando el *software* planificador XiO® (Elekta®).

Al evaluar la dosimetría se aceptaba que el 95-99% del PTV recibiera al menos el 98-100% de la dosis prescrita, respetándose al mismo tiempo los criterios de restricción.

### **III.3.5. TÉCNICA DE TRATAMIENTO.**

La radioterapia se administró mediante la técnica 3D, en la mayoría de los casos con una configuración de haces isocéntricos de 4-8 campos basada en un cálculo basado a su vez en el diseño de volúmenes de interés, contornos y unidades Hounsfield de la TC.

Los campos de radioterapia se conformaron con colimadores multiláminas de forma personalizada y la energía establecida para el tratamiento fueron fotones de 15 MV.

### **III.3.6. UNIDAD DE TRATAMIENTO.**

Todos los tratamientos se realizaron en el acelerador lineal digital PRECISE® (Elekta®) con mesa de tratamiento robotizada.



**FIGURA 20: Acelerador Lineal PRECISE® (409).**

### **III.3.7. VERIFICACIÓN Y CONTROL DE CALIDAD.**

A los pacientes se les requería mantener en lo posible de forma diaria y a lo largo de todo el tratamiento, las características de la simulación (recto vacío y vejiga llena).

El tratamiento se verificó utilizando dispositivos de imagen de portal electrónico de acuerdo con los protocolos de control de calidad del centro, con una frecuencia de verificación portal semanal de todos los campos de tratamiento. Con estas imágenes de comprobación, se valoraba la necesidad de realizar desplazamientos adicionales a los planificados respecto al isocentro.

### **III.4. METODOLOGÍA APLICADA DEL ESTUDIO.**

#### **III.4.1. IDENTIFICACIÓN DE LOS PACIENTES.**

Se preseleccionaron como pacientes potencialmente incluíbles todos aquéllos tratados en el periodo temporal previamente descrito (2007-2010) que autorizaron expresamente la utilización de sus datos y la colaboración con el estudio, con el compromiso explícito de anonimización y confidencialidad por parte de las investigadoras.

#### **III.4.2. REVISIÓN DE HISTORIAS CLÍNICAS.**

Se realizó una primera revisión de las historias clínicas de los pacientes preseleccionados, en la que se comprobaba que inicialmente cumplían los criterios de inclusión y de exclusión. En esta revisión inicial de la historia clínica electrónica del HGUGM, se revisaron las variables de toxicidad recogidas de rutina en el seguimiento clínico estándar de los pacientes.

### **III.4.3. DISEÑO DE LA BASE DE DATOS.**

Se creó una base de datos en el programa SPSS® (versión 22), en el que se introdujeron las variables que posteriormente detallaremos, tomadas inicialmente de la historia clínica electrónica y sobre la que se irían efectuando las actualizaciones de datos, a medida que se fueron efectuando las entrevistas personales y seguimientos de los pacientes.

### **III.4.4. CONFIDENCIALIDAD y PRINCIPIOS ÉTICOS.**

Cabe reseñar que, al estar tratando con información personal y clínica, los datos han sido sometidos a un procedimiento de disociación, de tal manera que la identidad del sujeto queda desligada de la información confidencial, respetando en todo momento la legislación en materia de protección de datos vigente en el territorio nacional (LOPD 15/1999) (410).

Previo a la introducción de los datos en la base de datos, las identidades han sido anonimizadas mediante códigos alfanuméricos individualizados. Los pacientes participantes firmaron un Consentimiento Informado de colaboración y de tratamiento de datos personales. En cualquier momento, podían revocar su decisión. El manejo de los pacientes y sus datos clínicos respetaba los principios éticos de la Declaración de Helsinki (411).

No se ha contado con financiación o patrocinio de ningún tipo para realizar el estudio, únicamente con colaboración altruista para el análisis estadístico, a fin de garantizar la independencia y neutralidad del trabajo.

### **III.4.5. CUESTIONARIOS.**

#### **III.4.5.1. CITACIÓN DE LOS CUESTIONARIOS.**

A lo largo de los años 2014 y 2015, se revisaron las fechas en las que los pacientes tenían previsto cita pendiente de revisión en el Servicio de Oncología Radioterápica. Cuando acudían a la misma, evitando visitas extraordinarias y molestias para el paciente, se les invitaba a realizar una entrevista personalizada relativa al estudio, previamente autorizada por el paciente. En caso de que por motivos temporales u otras circunstancias, no se pudiera contemplar la entrevista ese mismo día de la revisión, se les ofrecía la posibilidad de realizar la entrevista telefónicamente en un día consensuado por ambas partes.

### **III.4.5.2. CUESTIONARIOS EMPLEADOS.**

En las entrevistas a los pacientes se les realizó una evaluación de la toxicidad rectal y urinaria tras el tratamiento de radioterapia recibido en el centro, además de confirmar y completar algunas de las variables no recogidas en la historia clínica electrónica hasta ese momento.

La evaluación de toxicidad se llevó a cabo empleando cuestionarios estandarizados de toxicidad como el IPSS (*Internacional Prostate Symptom Score*) que se muestra en la **FIGURA 21** (1).

A fin de matizar la sintomatología y experiencias descritas por los pacientes, se diseñó un cuestionario personalizado, que también se realizó a los pacientes estudiados en las entrevistas. En el **ANEXO VIII.1.**, se ofrece además el modelo de cuestionario empleado, que se diseñó en un lenguaje sencillo, para facilitar la comprensión, evitando el lenguaje técnico. No obstante, se evaluaron de forma proactiva las dudas sobre el cuestionario formuladas por los pacientes, a lo largo de las entrevistas realizadas con cada uno de ellos, ya fuera de forma presencial o telefónica. Todas ellas fueron realizadas por una misma persona.

Cuando los pacientes acudían a posteriores consultas de revisión, se volvía a repetir el proceso y se efectuaban nuevas entrevistas en las sucesivas consultas, a lo largo del periodo comprendido entre 2014, 2015 y 2016, en el que se fueron actualizando los datos de forma progresiva hasta el análisis posterior de los mismos.

**IPSS (Puntuación internacional de los síntomas prostáticos)**

	Ninguna	Menos de 1 vez de cada 5	Menos de la mitad de veces	Aproximadamente la mitad de veces	Más de la mitad de veces	Casi siempre
1.- Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido la sensación de no vaciar completamente la vejiga al terminar de orinar?	0. <input type="checkbox"/>	1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>
2.- Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido que volver a orinar en las dos horas siguientes después de haber orinado?	0. <input type="checkbox"/>	1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>
3.- Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha notado que, al orinar, paraba y comenzaba de nuevo varias veces?	0. <input type="checkbox"/>	1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>
4.- Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido dificultad para aguantarse las ganas de orinar?	0. <input type="checkbox"/>	1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>
5.- Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha observado que el chorro de orina es poco fuerte?	0. <input type="checkbox"/>	1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>
6.- Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido que apretar o hacer fuerza para comenzar a orinar?	0. <input type="checkbox"/>	1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4.D	5.D
	Ninguna	1 vez	2 veces	3 veces	4 veces	5 o más veces
7.- Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces suele tener que levantarse para orinar desde que se va a la cama por la noche hasta que se levanta por la mañana?	0. <input type="checkbox"/>	1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>

PUNTUACIÓN IPSS TOTAL:

	Encantado	Muy satisfecho	Más bien satisfecho	Tan satisfecho como insatisfecho	Más bien insatisfecho	Muy insatisfecho	Fatal
8.- ¿Cómo se sentiría si tuviera que pasar el resto de la vida con los síntomas prostáticos tal y como los siente ahora?	0. <input type="checkbox"/>	1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>	6. <input type="checkbox"/>

**FIGURA 21: Ejemplo del cuestionario IPSS.**

### III.4.6. OBTENCIÓN Y MANEJO DE LOS DATOS.

Los datos obtenidos de las entrevistas, se introducían periódicamente en la base de datos inicial, también por parte de la misma persona, a fin de asegurar la misma interpretación de las experiencias personales de los pacientes a la hora de la contribución de éstas en la gradación de la toxicidad. Además, tras cada entrevista, se realizaba una revisión meticulosa de su historia clínica, en especial de lo relativo a las características

del tratamiento radioterápico (informes dosimétricos). Se revisaron también todas y cada una de las planificaciones de los tratamientos radioterápicos en los *softwares* de contorno y cálculo FOCAL® y XIO® de ELEKTA®. También se revisaron pormenorizadamente los datos de los pacientes introducidos en el sistema MOSAIQ® de gestión de datos de los pacientes durante la radioterapia.

### **III.4.7. DATOS Y VARIABLES A ESTUDIO REGISTRADAS.**

#### **III.4.7.1. DATOS DE LOS PACIENTES.**

1. NOMBRE: anonimizado según código alfanumérico.
2. NÚMERO DE HISTORIA CLÍNICA DEL HGUGM.
3. FECHA DE NACIMIENTO.
4. DATOS DE CONTACTO: teléfonos para citación de entrevistas.
5. FECHAS DE REVISIONES/ENTREVISTAS.
6. OTROS DATOS SIGNIFICATIVOS DEL PACIENTE.

#### **III.4.7.2. VARIABLES CLÍNICAS.**

1. EDAD (a su llegada al Servicio de Oncología Radioterápica).
2. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR, codificados en la base de datos como:
  - 0-no se puede obtener información al respecto/no recogidos.
  - 1-no presentes (se ha preguntado al paciente al respecto y los niega).
  - 2-antecedente cardiaco.
  - 3-antecedente vascular.
  - 4-antecedente cerebral.
  - 5-dislipemia.
  - 6-HTA.
  - 7-obesidad.
  - 8-síndrome metabólico.
  - 9- antecedente cerebral+cardiaco+metabólico a la vez.
3. TOMA DE ANTICOAGULANTES, codificados como:
  - 0-no recogido/no consta.
  - 1-el paciente confirma que no toma.

- 2-sí toma.
- 3-toma anticoagulantes y antiagregantes a la vez.
- 4. TOMA DE ANTIAGREGANTES, codificada como:
  - 0-no recogido/no consta.
  - 1-el paciente confirma que no toma.
  - 2-sí toma.
  - 3-toma anticoagulantes y antiagregantes a la vez.
- 5. HISTORIA DE DIABETES MELLITUS, codificada como:
  - 0-no recogido/ no consta.
  - 1-DM tipo1.
  - 2-DM tipo2.
  - 3-el paciente confirma que no es diabético.
- 6. PRESENCIA DE SÍNTOMAS URINARIOS AL DIAGNÓSTICO DEL CaP, codificada como:
  - 0-no recogido/ no consta.
  - 1-el paciente ha negado clínica debut.
  - 2-el paciente confirma la presencia de síntomas urinarios al diagnóstico del CaP.
- 7. TIPO DE CLÍNICA PRESENTE AL DIAGNÓSTICO DEL CaP, codificada como:
  - 0-no recopilada.
  - 1-ausencia de clínica.
  - 2-nicturia.
  - 3-síndrome miccional.
  - 4-ITUS recurrentes.
  - 5-espermatorragia.
  - 6-disfunción eréctil.
  - 7-hematuria.
  - 8-RAO.
  - 9-masa escrotal u orquitis.
  - 10-prostatitis.
- 8. PRESENCIA DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES, codificada como:
  - 0-desconocida/no recopilada.

- 1-el paciente confirma que no tiene ningún diagnóstico de este tipo.
  - 2-el paciente confirma estar diagnosticado de alguna patología autoinmune.
9. TIPO DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES, codificadas como:
- 0-desconocidas/no recopiladas.
  - 1-ausencia de enfermedades autoinmunes.
  - 2-Enfermedad de Crohn.
  - 3-Colitis Ulcerosa.
  - 4-Colagenopatías.
  - 5-otras (se especifican en comentarios).
10. ANTECEDENTES DE DIVERTICULOSIS/DIVERTICULITIS, codificados como:
- 0-desconocido/no recopilado.
  - 1-el paciente ha confirmado carecer de antecedentes de este tipo.
  - 2-el paciente ha confirmado poseer antecedentes de este tipo.
11. PRESENCIA DE PATOLOGÍA ANAL/RECTAL PREVIA A LA RADIOTERAPIA, codificada como:
- 0-desconocida/no recopilada.
  - 1-el paciente ha confirmado carecer de antecedentes de este tipo.
  - 2-el paciente ha confirmado poseer antecedentes de este tipo.
12. TIPO DE PATOLOGÍA ANAL PREVIA A LA RADIOTERAPIA.
- 0-desconocida/no recopilada.
  - 1-ausencia de patología anorrectal.
  - 2-hemorroides.
  - 3-fisura anal.
  - 4-fístula anal.
  - 5-absceso perianal/perineal.
  - 6-prurito anal.
  - 7-prolapso rectal.
  - 8-otros.
13. ANTECEDENTE DE RTU, codificado como:
- 0-desconocida/no recopilada.
  - 1-el paciente niega RTUs previas.
  - 2-el paciente confirma haber sido sometido a RTU.

14. ANTECEDENTES DE OTRAS CIRUGÍAS UROLÓGICAS PREVIAS A LA RADIOTERAPIA, codificadas como:

0-desconocidas/no recopiladas.

1-no.

2-RTU previa.

3-cistectomía.

4-prótesis peneana.

5-esfinterotomía.

6-adenomectomía.

7-cirugía testicular.

8-litotricia.

9-HIFU.

10-RTU y adenomectomía.

11-RTU y cirugía testicular.

12-estenosis uretral.

13-cervicotomía (cuello vesical).

14-RTU y cervicotomía.

15-esfinterotomía, RTU y adenomectomía.

16-RTU e HIFU.

17-renal.

18-otras.

15. ANTECEDENTES DE OTROS TUMORES PREVIOS A LA RADIOTERAPIA, codificados como:

0-no recopilado.

1-ausencia.

2-Tumores ORL.

3-Tumores neurológicos.

4-Cáncer de pulmón.

5-Tumores digestivos no colorrectales.

6-Tumores colorrectales.

7-Tumores de tejidos blandos/óseos.

8-Tumores hematológicos/linfáticos.

9-Melanoma.

- 10-Otros tumores urológicos.
  - 11-Cáncer hepático.
  - 12-Varios (especificar en comentarios).
  - 13-Otros (se especifican en comentarios).
16. PRESENCIA DE INCONTINENCIA URINARIA POST-CIRUGÍA PROSTÁTICA, codificada como:
- 0-no se ha podido recopilar información al respecto.
  - 1-el paciente niega incontinencia urinaria post-cirugía.
  - 2-el paciente confirma que padece incontinencia urinaria desde la prostatectomía.
17. PRESENCIA DE DISFUNCIÓN ERÉCTIL POST-CIRUGÍA PROSTÁTICA, codificada como:
- 0-no se ha podido recopilar información al respecto.
  - 1-el paciente niega disfunción eréctil post-cirugía.
  - 2-el paciente confirma que padece disfunción eréctil desde la prostatectomía.
18. OTROS TUMORES TRAS LA RADIOTERAPIA, codificados como:
- 0-no recopilado.
  - 1-ausencia.
  - 2-Tumores ORL.
  - 3-Tumores neurológicos.
  - 4-Cáncer de pulmón.
  - 5-Tumores digestivos no colorrectales.
  - 6-Tumores colorrectales.
  - 7-Tumores de tejidos blandos/óseos.
  - 8-Tumores hematológicos/linfáticos.
  - 9-Melanoma.
  - 10-otros tumores urológicos.
  - 11-Cáncer hepático.
  - 12-Varios (especificar en comentarios).
  - 13-otros (se especifican en comentarios).
19. ESTATUS DEL PACIENTE, codificado como:
- 0-no se ha podido recopilar.
  - 1-Vivo sin enfermedad.

- 2-Vivo con recidiva.
- 3-Vivo con metástasis.
- 4-Fallecido por causa no oncológica.
- 5-Fallecido por CaP.
- 6-Fallecido por otro tumor.

20. CAUSA DE LA MUERTE (para aquellos pacientes fallecidos tras la entrevista de toxicidad y que, por lo tanto, sí se pudieron incluir en el análisis), codificándose de la siguiente manera:

- 0-no codificada.
- 1-CaP.
- 2-Toxicidad.
- 3-Causa cardiovascular.
- 4-Segundo tumor.
- 5-otra causa (se especifica en comentarios).
- 6-muerte natural.

21. OTROS DATOS CLÍNICOS RELEVANTES.

### **III.4.7.3. VARIABLES TUMORALES.**

1. VALOR DE PSA (en ng/ml) AL DIAGNÓSTICO.
2. GRUPO DE RIESGO (D'Amico), codificado como:
  - 0-no registrado.
  - 1-bajo riesgo.
  - 2-riesgo intermedio.
  - 3-alto riesgo.
3. GRADO DE GLEASON EN LA BIOPSIA.
4. PRESENCIA DE INVASIÓN VASCULAR EN LA BIOPSIA, codificada como:
  - 0-no registrada.
  - 1-ausencia de invasión vascular.
  - 2-presencia de invasión vascular.
5. PRESENCIA DE INVASIÓN CAPSULAR EN LA BIOPSIA, codificada como:
  - 0-no registrada.

- 1-ausencia de invasión vascular.
  - 2-presencia de invasión vascular.
6. PRESENCIA DE INVASIÓN PERINEURAL EN LA BIOPSIA, codificada como:
- 0-no registrada.
  - 1-ausencia de invasión vascular.
  - 2-presencia de invasión vascular.
7. TACTO RECTAL, codificado como:
- 0-desconocido/no recopilado.
  - 1-no patológico.
  - 2-patológico en un lóbulo.
  - 2-patológico en dos lóbulos.
  - 3-tacto rectal compatible con estadificación T3/T4 (afectación extraprostática).
  - 4-patológico, sin poder discernir tipo de afectación entre las anteriores.
8. ESTADIFICACIÓN CLÍNICA cT (según la 7ª edición del TNM), codificada como:
- 0-desconocida/no recopilada.
  - 1-T1a o T1b.
  - 2-T1c.
  - 3-T2a.
  - 4-T2b.
  - 5-T2c.
  - 6-T3a.
9. ESTADIFICACIÓN CLÍNICA cN (según la 7ª edición del TNM), codificada como:
- 0-desconocida/no recopilada.
  - 1-ausencia de ganglios patológicos (cN0).
  - 2-presencia de adenopatías linfáticas regionales (cN1).
10. ESTADIFICACIÓN PATOLÓGICA pT (según la 7ª edición del TNM), codificada como:
- 0-desconocida/no recopilada (por ejemplo, en pacientes no prostatectomizados).

- 1-pT2a.
  - 2-pT2b.
  - 3-pT2c.
  - 4-pT3a.
  - 5-pT3b.
  - 6-pT4.
11. ESTADIFICACIÓN PATOLÓGICA pN (según la 7ª edición del TNM), codificada como:
- 0-No codificado/no recopilada (por ejemplo, en pacientes no prostatectomizados).
  - 1-Ausencia de ganglios linfáticos regionales patológicos (pN0).
  - 2-Presencia de adenopatías regionales patológicas (pN1).
  - 3-No se realizó estadificación ganglionar.
12. VALOR DE PSA (en ng/ml) AL FIN DE LA RADIOTERAPIA.
13. VALOR DE PSA (en ng/ml) A LOS TRES MESES TRAS EL FIN DE LA RADIOTERAPIA.
14. VALOR DE PSA NADIR (en ng/ml).
15. PATRÓN PRIMARIO DE GLEASON EN EL ESPÉCIMEN DE PROSTATECTOMÍA (3,4 ó 5). No se recoge si el paciente no ha sido prostatectomizado.
16. PATRÓN SECUNDARIO DE GLEASON EN EL ESPÉCIMEN DE PROSTATECTOMÍA (3, 4 ó 5). No se recoge si el paciente no ha sido prostatectomizado.
17. GRADO GLEASON TOTAL EN EL ESPÉCIMEN DE PROSTATECTOMÍA. No se recoge si el paciente no ha sido prostatectomizado.
18. INVASIÓN VASCULAR EN EL ESPÉCIMEN DE PROSTATECTOMÍA, codificada como:
- 1-no recogida (por ejemplo, en pacientes no prostatectomizados).
  - 2-ausencia de invasión vascular.
  - 3-presencia de invasión vascular.
19. INVASIÓN CAPSULAR EN EL ESPÉCIMEN DE PROSTATECTOMÍA, codificada como:

- 1-no recogida (por ejemplo, en pacientes no prostatectomizados).
  - 2-ausencia de invasión capsular.
  - 3-presencia de invasión capsular.
20. INVASIÓN PERINEURAL EN EL ESPÉCIMEN DE PROSTATECTOMÍA, codificada como:
- 1-no recogida (por ejemplo, en pacientes no prostatectomizados).
  - 2-ausencia de invasión perineural.
  - 3-presencia de invasión perineural.
21. PORCENTAJE DE ESPÉCIMEN DE PROSTATECTOMÍA CON AFECTACIÓN TUMORAL, codificado como:
- 0-desconocido/no recopilado.
  - 1-inferior al 10%.
  - 2-Del 10 al 25%.
  - 3-Del 25 al 50%.
  - 4-Superior al 50%.
22. EXTENSIÓN DE LA AFECTACIÓN TUMORAL EN EL ESPÉCIMEN DE PROSTATECTOMÍA.
- 0-no consta (por ejemplo, en pacientes no prostatectomizados).
  - 1-unilateral.
  - 2-bilateral.
  - 3-afectación extracapsular.
  - 4-afectación de vesículas seminales.
23. PRESENCIA DE DATOS DE RECIDIVA BIOQUÍMICA (y fecha de la misma).
24. VALOR DE PSA (en ng/ml) EN LA RECIDIVA BIOQUÍMICA.
25. OTRO TIPO DE RECIDIVA PRESENTE.
- 0-no recogida.
  - 1-bioquímica.
  - 2-local.
  - 3-regional.
  - 4-metástasis.
  - 5-varias.
  - 6-no signos de recidiva.

## 26. SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA.

### III.4.7.4. VARIABLES TERAPÉUTICAS.

1. INTENCIONALIDAD DEL TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO (I):  
codificada como:
  - 1- postoperatoria.
  - 2- radical.
2. INTENCIONALIDAD DE TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO (II-se especifica la intencionalidad postoperatoria): codificado como:
  - 1-Radioterapia de Rescate
  - 2-Radioterapia Radical.
  - 3-Radioterapia Adyuvante.
3. ADMINISTRACIÓN DE HORMONOTERAPIA, codificada como:
  - 0-desconocida.
  - 1-no.
  - 2-sí.
4. TIPO HORMONOTERAPIA, codificada como:
  - 0-desconocida.
  - 1-adyuvancia larga (2-3 años).
  - 2-adyuvancia corta (4-6 meses).
  - 3-neoadyuvancia.
  - 4-neoadyuvancia + adyuvancia larga.
  - 5-neoadyuvancia+adyuvancia corta.
5. TIPO DE PROSTATECTOMÍA (y fecha de la misma), codificada como:
  - 0-desconocida.
  - 1-abierta.
  - 2-laparoscópica.
6. REALIZACIÓN DE LINFADENECTOMÍA, codificada como:
  - 0-desconocida.
  - 1-no realizada.
  - 2-sí realizada.
7. TIPO DE LINFADENECTOMÍA, codificada como:
  - 0-no recopilada/ausencia de linfadenectomía.

- 1-estándar.
- 2-ampliada/extendida.
- 8. ESTADO DE LOS MÁRGENES EN LA CIRUGÍA, codificado como:
  - 0-no recopilado/ausencia de cirugía prostática.
  - 1-márgenes no afectados.
  - 2-resto microscópico (R1).
  - 3-resto macroscópico (R2).
- 9. COMPLICACIONES EN LA CIRUGÍA, codificadas como:
  - 0-no se han recopilado.
  - 1-ausencia de complicaciones.
  - 2-existencia de complicaciones (se especifican en comentarios).
- 10. TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA.
  - 0-No consta.
  - 1-No.
  - 2-Radioterapia de rescate.
  - 3-Hormonoterapia.
  - 4-Hormonoterapia y Radioterapia.
  - 5-HIFU.
  - 6-Quimioterapia.
  - 7-Crioterapia de rescate.
  - 8-Prostatectomía de rescate.
  - 9-Braquiterapia de rescate.
  - 10-varios.

#### **III.4.7.5. VARIABLES DOSIMÉTRICAS.**

- 1. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO (número de sesiones, fecha de inicio y fin de la radioterapia).
- 2. FRACCIONAMIENTO, codificado como:
  - 0-no recogido.
  - 1-1,8 Gy x 5 días a la semana.
  - 2-2 Gy x 5 días a la semana.
- 3. VOLÚMENES DE TRATAMIENTO INCLUIDOS, codificados como:
  - 1-Pelvis+próstata+vesículas seminales.

- 2-Próstata+Vesículas seminales.
- 3-Próstata (exclusiva).
- 4-Lecho de prostatectomía+vesículas seminales.
- 5-Lecho de prostatectomía.
- 6-Lecho de prostatectomía+vesículas seminales +pelvis.
- 4. DOSIS MÁXIMA EN EL PTV (en Gy).
- 5. DOSIS MÍNIMA EN EL PTV (en Gy).
- 6. DOSIS MEDIA EN EL PTV (en Gy).
- 7. V70 EN RECTO (en %)
- 8. V65 EN RECTO (en %).
- 9. DOSIS MEDIA EN RECTO (en Gy).
- 10. RANGO DE DOSIS MEDIA EN RECTO, codificado como:
  - 0-no codificado/no recogido.
  - 1-Entre 40-45 Gy.
  - 2-Entre 45-50 Gy.
  - 3-Entre 50-55Gy.
  - 4-Entre 55-60 Gy.
  - 5-Mayor a 60 Gy.
- 11. V70 EN VEJIGA (en %).
- 12. V65 EN VEJIGA (en %).
- 13. DOSIS MEDIA EN VEJIGA (en Gy).
- 14. RANGO DE DOSIS MEDIA EN VEJIGA.
  - 0-no recogido.
  - 1-20-30 Gy.
  - 2-31-40 Gy.
  - 3-41-50 Gy.
  - 4-51-60 Gy.
  - 5-mayor a 60 Gy.
- 15. DOSIS A LAS VESÍCULAS SEMINALES (en Gy).
- 16. DOSIS A LA PELVIS (en Gy).
- 17. VOLUMEN RECTAL (en cc).

18. RANGO DE VOLUMEN RECTAL (en cc), codificado como:

0-no codificado.

1-menor de 100cc.

2-De 100 a 150 cc.

3-mayor a 150 cc.

19. VOLUMEN VESICAL (en cc).

20. TAMAÑO (en cm) del PTV PROSTÁTICO.

21. TAMAÑO (en cm) del PTV LECHO DE PROSTATECTOMÍA.

### **III.4.7.6. VARIABLES DE TOXICIDAD POR RADIOTERAPIA.**

1. TOXICIDAD URINARIA AGUDA, según grados RTOG, codificada como:

0-ausencia de toxicidad.

1-Toxicidad grado 1.

2-Toxicidad grado 2.

3-Toxicidad grado 3.

4-Toxicidad grado 4.

5-Toxicidad grado 5.

2. RANGO DE TOXICIDAD URINARIA AGUDA, en base a agrupar los grados de toxicidad de los pacientes en función de la clasificación de la RTOG:

1-no toxicidad.

2-rango bajo (grados 1y2).

3-toxicidad severa (grados 3 y 4).

4-exitus por toxicidad (grado 5).

3. TOXICIDAD RECTAL AGUDA, según grados RTOG, codificada del mismo modo que la toxicidad urinaria aguda.

4. RANGO DE TOXICIDAD RECTAL AGUDA, en base a agrupar los grados de toxicidad de los pacientes en función de la clasificación de la RTOG, codificada del mismo modo que el rango de toxicidad urinaria aguda.

5. TOXICIDAD URINARIA CRÓNICA, según grados RTOG, codificada del mismo modo que la toxicidad urinaria aguda.

6. RANGO DE TOXICIDAD URINARIA CRÓNICA, en base a agrupar los grados de toxicidad de los pacientes en función de la clasificación de la RTOG, del mismo modo que el rango de toxicidad urinaria aguda.

7. INCONTINENCIA TRAS LA RADIOTERAPIA, codificada como:

0-no recogida.

1-presencia.

2-ausencia.

8. GRADO DE INCONTINENCIA TRAS LA RADIOTERAPIA, codificada como:

0-no consta.

1-total.

2-sin pañales.

3-con pañales.

4-variable.

9. HEMATURIA DURANTE LA RADIOTERAPIA, codificada según la RTOG como:

0-ausencia.

1-Hematuria grado 1.

2-Hematuria grado 2.

3-Hematuria grado 3.

4-Hematuria grado 4.

5-Hematuria grado 5.

10. RANGO DE SEVERIDAD SEGÚN GRADO DE HEMATURIA DURANTE LA RADIOTERAPIA, agrupando los grados de severidad de la RTOG para hematuria:

0-no hematuria.

1-bajo (grados 1 y 2).

2-severo (grados 3 y 4).

3-Exitus por hematuria.

11. HEMATURIA TRAS LA RADIOTERAPIA, codificada según la RTOG, del mismo modo que la hematuria durante la RT.

12. GRADO DE HEMATURIA TRAS LA RADIOTERAPIA, agrupando los grados de severidad de la RTOG para hematuria, del mismo modo que el rango de hematuria durante la radioterapia.

13. TRATAMIENTO DE LA TOXICIDAD UROLÓGICA.

0-no consta.

1-no requerido.

2-Medidas higiénicas.

3-AINES, corticoides.

4-Antibióticos.

5-Lavados con ácido hialurónico.

6-Transfusión.

7-Sondaje vesical.

8-Instilaciones vesicales.

9-Tratamiento láser.

10-RTU.

11-Otras (se especifican en comentarios).

12-Medidas higiénicas+AINEs y corticoides+Antibióticos.

13-Sondaje vesical+ácido hialurónico.

14-RTU + transfusión.

15-Transfusión+otras medidas de soporte.

16-Transfusión+láser.

17-Antibióticos+Sondaje vesical.

18-Transfusión+antibióticos.

19-AINES y corticoides + ácido hialurónico.

20-Sondaje vesical+RTU.

21-AINES y corticoides + Sondaje vesical.

22-AINES y corticoides+RTU.

23-Ácido tranexámico.

14. TOXICIDAD RECTAL CRÓNICA, según grados RTOG, codificada del mismo modo que la toxicidad urinaria aguda.

15. RANGO DE TOXICIDAD RECTAL CRÓNICA, en base a agrupar los grados de toxicidad de los pacientes en función de la clasificación de la RTOG, codificada del mismo modo que el rango de toxicidad urinaria aguda.

16. TRATAMIENTO DE LA TOXICIDAD RECTAL.

0-no consta.

1-no requerido.

2-Medidas higiénicas.

3-Antiinflamatorios/corticoides.

4-Fulguración con argón.

5-Cirugía.

6-Transfusión.

7-Otros.

8-Transfusión+argón.

9-Cirugía+Transfusión.

10-Antiinflamatorios/corticoides +otros.

11-Antiinflamatorios/corticoides+transfusión.

17. PRESENCIA DE SECUELAS LIMITANTES TRAS LA RADIOTERAPIA, codificado como:

0-no codificado.

1-ausencia de secuelas.

2-presencia de secuelas.

18. TIPO DE SECUELAS LIMITANTES TRAS LA RADIOTERAPIA, en caso de existir, codificadas como:

0-no recogidas.

1-Ausencia de secuelas limitantes.

2-Hematuria intermitente.

3-Cistostomía suprapúbica/talla vesical.

4-Sangrados intermitentes.

5-Estenosis uretral.

6-Necrosis cabezas femorales.

7-otras.

19. DISFUNCIÓN ERÉCTIL TRAS LA RADIOTERAPIA, codificada como:

0-no recopilada.

1-Sin disfunción eréctil por radioterapia.

2-Con disfunción eréctil tras la radioterapia.

#### **III.4.7.7. VARIABLES PRINCIPALES Y SECUNDARIAS.**

Por tratarse de un trabajo de toxicidad urinaria y rectal por radioterapia, las variables principales serían las variables de toxicidad, considerándose todas las demás como variables secundarias.

#### **III.5. SEGUIMIENTO DEL ESTUDIO.**

El seguimiento clínico de los pacientes se realizó cada 3 meses el primer año, cada 6 meses hasta completar el quinto año y después con periodicidad anual, en base a los protocolos recomendados de seguimiento tras tratamiento radioterápico.

Las actualizaciones de toxicidad, como se ha comentado previamente, se hacían cuando el paciente acudía a su revisión ordinaria.

Tras cada revisión/actualización, se actualizaba la base de datos, con una última actualización en mayo de 2016, para posteriormente proceder al análisis estadístico de los datos.

### **III.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

El análisis descriptivo se realizó utilizando estadísticos estándar tanto para variables cuantitativas (media y desviación típica en distribuciones normales; mediana y rango en las no normales) como para las cualitativas/categorías (frecuencia absoluta y relativa).

Los Test de Fisher y Chi-cuadrado se usaron para evaluar la asociación entre variables categóricas, mientras que el test de Mann-Whitney para las ordinales. El test de la T de Student se empleó para la comparativa entre variables cuantitativas. La regresión logística se utilizó para el cálculo de probabilidades y el análisis de supervivencia.

Los intervalos de confianza y la  $p$  se consideraron estadísticamente significativos cuando eran menores a 0,05.

Se realizó un análisis estadístico multivariante llamado Análisis de Segmentación o Árbol de Decisión. El objetivo del mismo es encontrar “segmentos” o subconjuntos de la muestra que tienen un comportamiento propio y diferenciado respecto a una variable a explicar (toxicidad, secuelas). Para ello, se seleccionan iterativamente las variables que más información aportan sobre la variable objetivo, de modo que, cada nodo final, supone una regla de comportamiento/predicción que puede expresarse en un lenguaje natural a partir de las variables y sus categorías (412).

El análisis de segmentación es la técnica más adecuada para casos como el nuestro, en los que las variables son de diferentes tipos y la variable dependiente es categórica con más de dos categorías, dado que permite una fácil interpretación de los resultados, con probabilidades directas de las salidas y una fácil aplicación de las reglas obtenidas. Para cada nuevo caso se predice su salida/respuesta en función de un conjunto de casos pasados que tienen las mismas categorías en las variables explicativas independientes. Para ello se desciende el árbol hasta llegar al nodo terminal que corresponda. En la construcción de las

reglas predictivas, las categorías similares se agrupan automáticamente y se determinan cortes óptimos en variables cuantitativas. Además, se puede trabajar con todos los casos, aunque haya algunos valores perdidos. Esto permite incluir en el análisis un mayor número de variables candidatas explicativas respecto a otros modelos como los de regresión (413).

De este modo, en nuestros resultados se han construido árboles de decisión seleccionando factores predictivos de forma correlativa a su significación estadística ( $p < 0,05$ ), permitiendo así la detección de interacciones con los valores de la variable previamente seleccionada. Para la elaboración de los mismos, en cada paso se selecciona la variable explicativa más significativa según el test de Chi-cuadrado, siendo ésta la variable con mayor poder predictivo en el conjunto de datos que definen ese nodo. Los nodos iniciales incluyen los 333 casos (total de pacientes de la muestra), que se van subdividiendo por las variables seleccionadas a estudio como posibles factores predictivos de toxicidad. La subdivisión se detiene cuando ninguna variable es significativa en ese nodo o el número de casos no supera 20. Para las variables predictivas cuantitativas, esta técnica determina el punto de corte óptimo que maximiza la asociación con la variable objetivo (y, por tanto, con la toxicidad).

Este método identifica grupos de pacientes con un comportamiento homogéneo en la variable de respuesta (toxicidad), de modo que se obtienen resultados fiables, muy funcionales, fácilmente disponibles y extrapolables.

Los cálculos proceden del paquete estadístico **SPSS®** versión 22.0 (año 2014), de IBM Corporation Released®.

## **IV. RESULTADOS.**

**“Nada en la vida debe temerse, sólo debe ser entendido.  
Ahora es el momento de comprender más, para que podamos temer menos.”**

*(Marie Curie).*



## **IV. RESULTADOS.**

### **IV.1. VARIABLES CLÍNICAS.**

#### **IV.1.1. EDAD.**

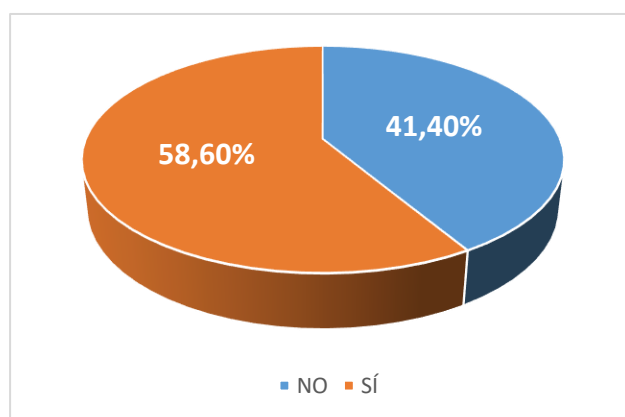
La media de edad de los 333 pacientes fue de 69 años, con una mediana de 70 años (P25-P75: 65-74). El rango de edades abarcaba de los 50 a los 83 años.

#### **IV.1.2. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.**

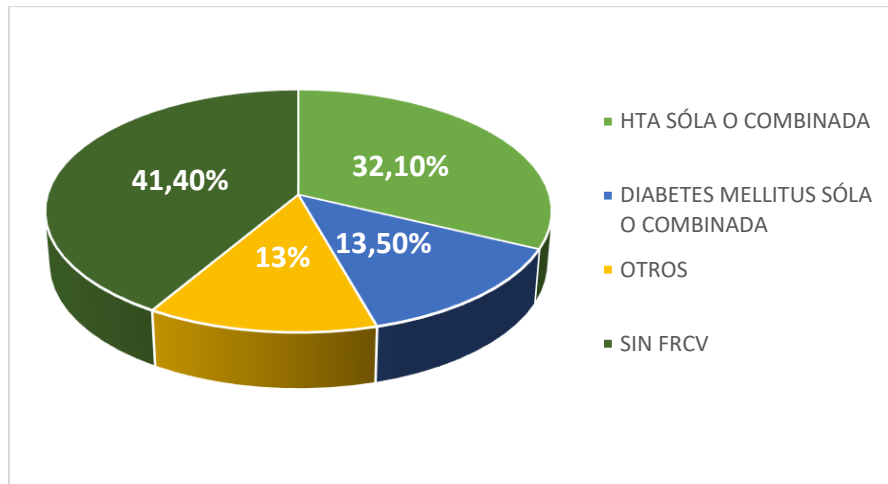
Un 41,4% de todos los pacientes (n=138) no presentaban factores de riesgo cardiovascular. El 13,5% del total (n=45) estaban diagnosticados de diabetes mellitus tipo I o II. El 32,1% (n=107) de los pacientes tenían HTA; de los cuales el 24,3% (n=81) la presentaban como factor de riesgo cardiovascular único. De los pacientes hipertensos, un 7,5% (n=25) presentaban además criterios de síndrome metabólico, mientras que el 0,3% (n=1) tenía además criterios de riesgo cerebral y/o cardiaco.

Un 26,4% del total de pacientes (n=88) presentaba un único factor cardiovascular de los siguientes: obesidad (1,2%, n=4), hipercolesterolemia (5,7%, n=19), patología cerebral (2,7%, n=9), vascular (4,8%, n=16), o cardiaca (12%, n=40).

Todos estos resultados, se resumen en los diagramas de sectores siguientes **(FIGURAS 22 Y 23).**



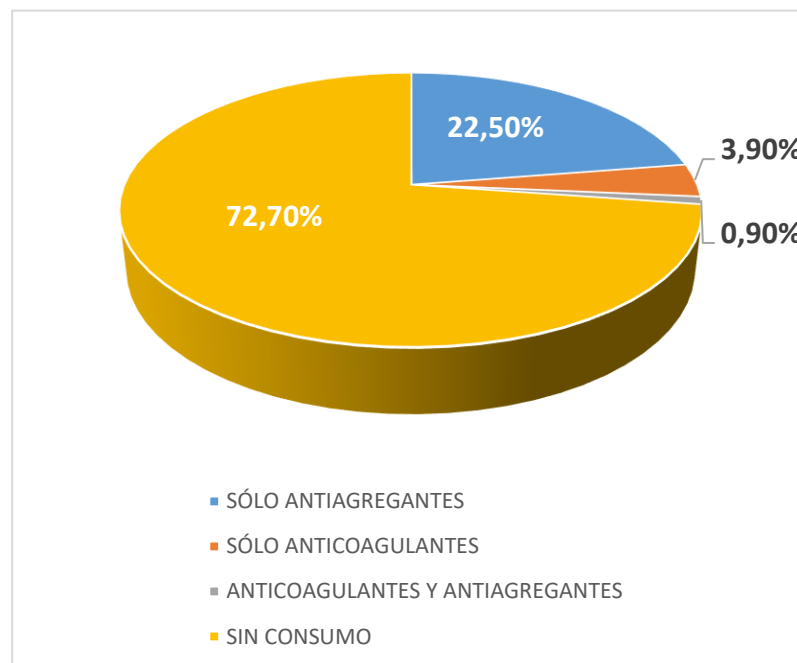
**FIGURA 22: Presencia de FRCV.**



**FIGURA 23: Tipo de FRCV presente.**

#### **IV.1.3. CONSUMO DE ANTICOAGULANTES Y ANTIAGREGANTES.**

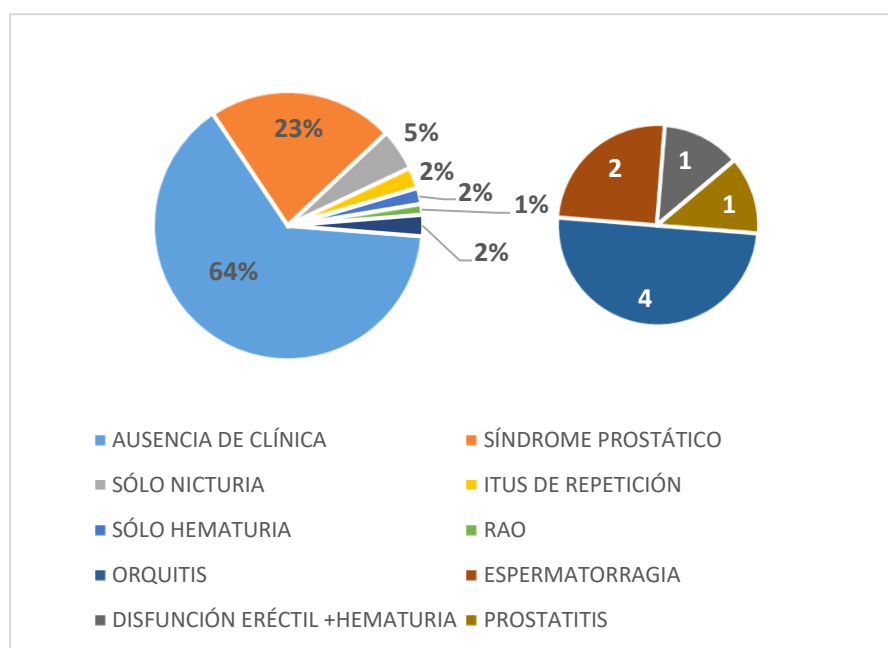
Según se muestra en el siguiente diagrama de sectores (**FIGURA 24**), de los 333 pacientes, el 72,7% (n=242) no consumían ningún fármaco de este tipo. Un 23,4% consumían antiagregantes (n=78) sólo o en combinación con anticoagulación. Un 3,9% del total de los pacientes (n=13), estaban únicamente anticoagulados.



**FIGURA 24: Consumo de fármacos anticoagulantes y antiagregantes.**

#### IV.1.4. CLÍNICA URINARIA PREVIA.

En el momento del diagnóstico de CaP, el 61,4% de los pacientes (n=204) no presentaban clínica relacionada. En caso de sintomatología, la más común, un 21,3% del global (n=73), era el síndrome prostático y STUI, consistente en: polaquiuria, nicturia, disuria, incontinencia urinaria, urgencia miccional, problemas para inicio de micción (esfuerzo, flujo débil, vaciado incompleto). Los diferentes tipos de clínica urológica previa se detallan en la **FIGURA 25**.



**FIGURA 25: Sintomatología urinaria previa al diagnóstico de CaP.**

#### IV.1.5. ENFERMEDADES AUTOINMUNES PREVIAS.

Sólo 6 pacientes (1,8%) presentaban algún tipo de enfermedad autoinmune: Enfermedad de Crohn (n=1); colagenosis (n=2); otras (n=3).

#### IV.1.6. ANTECEDENTES DE ENFERMEDAD DIVERTICULAR.

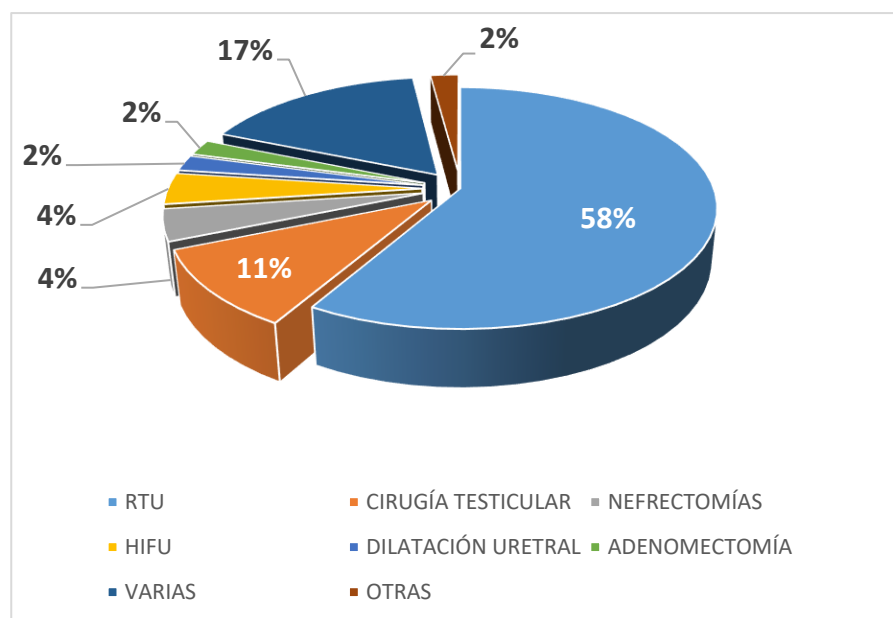
Sólo 5 pacientes (1,5%) referían antecedentes conocidos de diverticulosis y/o diverticulitis.

#### IV.1.7. PATOLOGÍA ANORRECTAL PREVIA.

El 5% de todos los pacientes (n=17) presentaban algún tipo de patología anal y/o rectal (hemorroides, fisura anal) diagnosticada. Cabe recordar que muchas de estas patologías están infradiagnosticadas.

#### IV.1.8. RTU Y OTRAS CIRUGÍAS UROLÓGICAS PREVIAS.

El 14,4% de los pacientes (n=48) tenían antecedentes de cirugías urológicas, excluyéndose, en este apartado, las prostatectomías radicales. La más común era la RTU previa, a la que habían sido sometidos como única intervención, el 8,4% de todos los pacientes de la muestra (n=28) y, por lo tanto, el 58% del total de los pacientes intervenidos. Además, 8 pacientes tenían, además de la RTU, otro tipo de cirugías urológicas previas (2,4% del total de la muestra). La frecuencia de cada una de las intervenciones se detalla en el siguiente diagrama de sectores (**FIGURA 26**).



**FIGURA 26: Intervenciones urológicas previas a la RTE.**

#### IV.1.9. INCONTINENCIA URINARIA y DISFUNCIÓN ERÉCTIL PREVIAS.

Tras la prostatectomía y previo al inicio de RT postoperatoria, el 54% (n=26) de los 48 pacientes, presentaban incontinencia urinaria significativa que requería el uso de absorbentes. La impresión clínica es que en mayor o menor grado los pacientes prostatectomizados describen algún grado de incontinencia en el postoperatorio, tras la

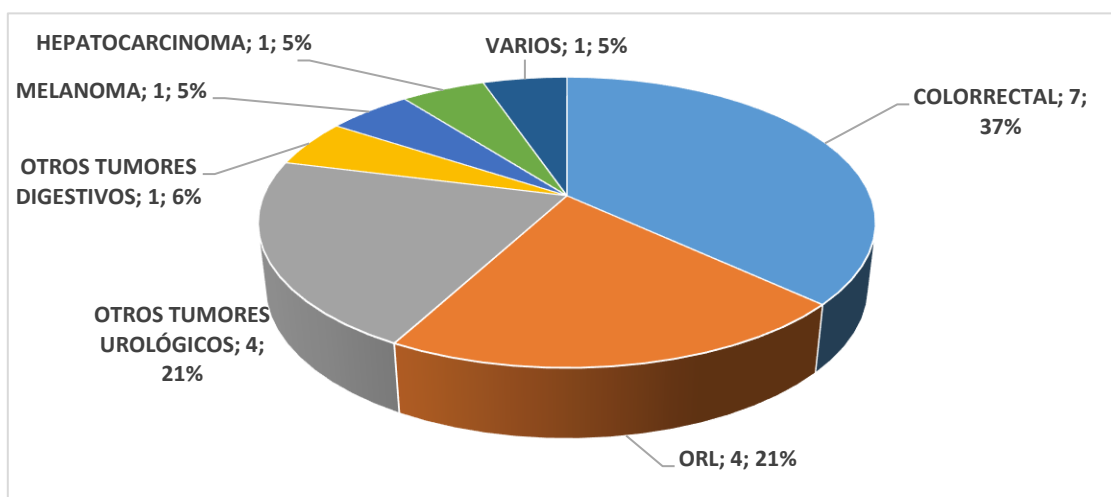
retirada del sondaje vesical, que conforme pasan las semanas, mejoran y es menor el porcentaje de pacientes en los que la incontinencia significativa persiste.

Respecto a las cifras de incontinencia urinaria tras PR, comparando con la incidencia de este evento en los 285 pacientes tratados con RTE radical, se observa que en este último subgrupo sólo el 12% (n=35) de los pacientes referían incontinencia previa al inicio de las sesiones de RTE.

Además, el 75% (n=36) de los pacientes sometidos a PR presentaban disfunción eréctil previa al inicio de RT (sin poder precisar en qué grado experimentaban esta sintomatología previa a la cirugía).

#### IV.1.10. TUMORES PREVIOS A LA RADIOTERAPIA.

El 5,7% del total de los pacientes analizados (n=19), presentaban historia oncológica previa. El tumor previo más frecuente fue el cáncer colorrectal, presente en un 2,1% del total de pacientes de la muestra (n=7) y, por lo tanto, el 37% de todos los tumores previos a RTE. La frecuencia y porcentaje de cada uno de los antecedentes oncológicos de nuestros pacientes, respecto al total de tumores diagnosticados previamente a la RTE del CaP, se detallan en el diagrama de sectores ofrecido en la **FIGURA 27**.



**FIGURA 27: Tumores previos a la RTE por CaP.**

#### IV.2. VARIABLES TUMORALES.

##### IV.2.1. VALOR DE PSA (ng/ml) AL DIAGNÓSTICO.

La mediana de valor de PSA en el momento del diagnóstico de CaP de los 333 pacientes analizados en nuestra muestra fue de 8,7 ng/ml (P25-P75: 6,4-12,6). El rango de valores de PSA abarcaba desde 1,12 a 99 ng/ml.

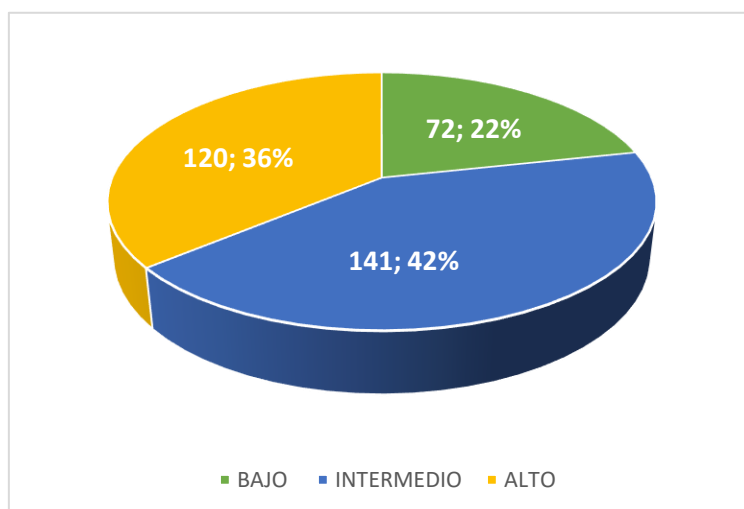
En la **TABLA 21** se ofrece el porcentaje de pacientes según cada tramo de valor inicial de PSA.

<10 ng/ml	60,4% (n=201)
10-20 ng/ml	28,5% (n=94)
>20 ng/ml	11,1% (n=38)

**TABLA 21: Valor de PSA (por rangos).**

#### IV.2.2. GRUPO DE RIESGO (D'Amico).

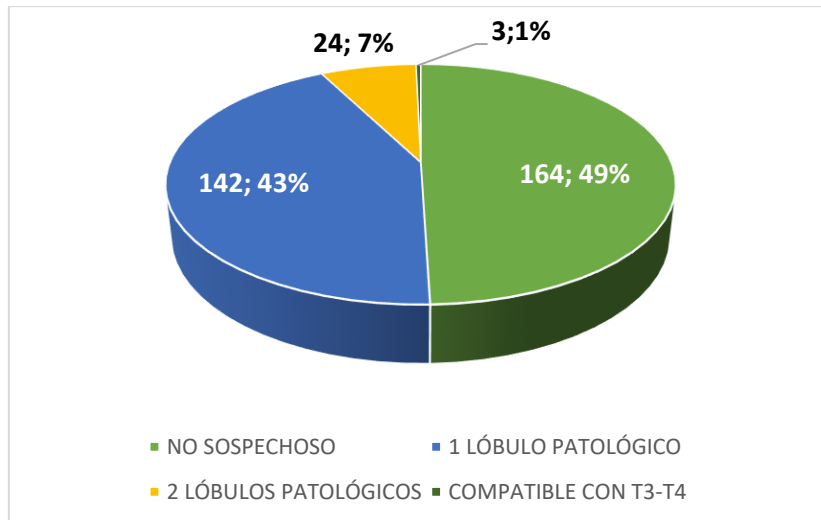
En la **FIGURA 28** se ofrece un diagrama de sectores con la distribución por grupo de riesgo de los pacientes según la clasificación de D'Amico.



**FIGURA 28: Distribución por grupo de riesgo de los pacientes de la muestra.**

#### IV.2.3. TACTO RECTAL AL DIAGNÓSTICO.

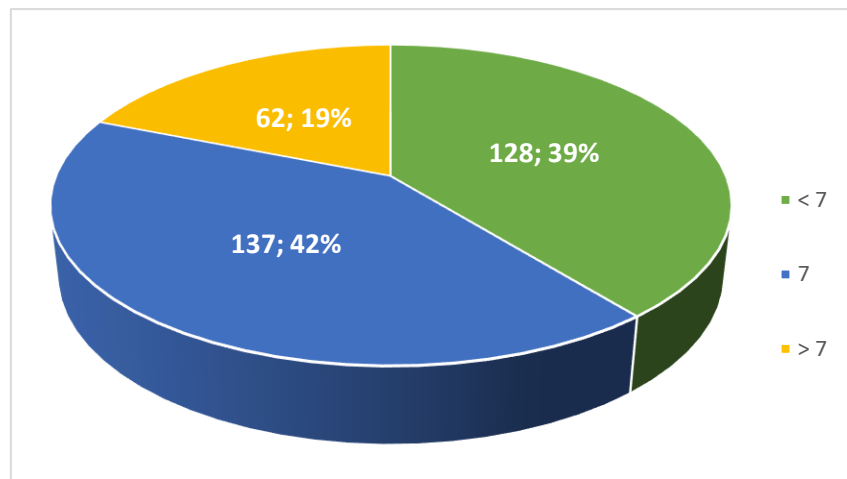
En la **FIGURA 29** se incluye un diagrama de sectores que resume las características del tacto rectal inicial de los pacientes analizados, según se considerasen sospechosos de patología en un lóbulo, ambos, con afectación extraprostática o con un tacto rectal considerando no patológico.



**FIGURA 29: Tacto rectal al diagnóstico.**

#### IV.2.4. SCORE GLEASON EN LA BIOPSIA DIAGNÓSTICA.

El *score* Gleason en la biopsia diagnóstica de CaP, se estratifica por rangos, mostrándose tanto el número de pacientes de cada grupo como el porcentaje respecto de la muestra total en la **FIGURA 30**. En 6 pacientes no se pudo obtener confirmación de este dato.



**FIGURA 30: Distribución por grado de Gleason en la biopsia.**

#### IV.2.5. PRESENCIA DE INVASIÓN CAPSULAR, VASCULAR Y PERINEURAL EN LA BIOPSIA.

En la **TABLA 22** se resume el número de pacientes y el porcentaje respecto del total, con factores de riesgo histológicos en la biopsia diagnóstica (invasión capsular, vascular y perineural).

<b>INVASIÓN CAPSULAR</b>	20,7% (n=69)
<b>INVASIÓN VASCULAR</b>	1,2% (n=4)
<b>INVASIÓN PERINEURAL</b>	24% (n=80)

**TABLA 22. Invasión capsular, vascular y perineural en la biopsia.**

#### **IV.2.6. ESTADIFICACIÓN CLÍNICA cT y cN (según la 7ª edición del TNM).**

La estadificación clínica más frecuente era T1c, que presentaban al diagnóstico un 37,8% (n=126) de todos los pacientes (TABLA 23). Los pacientes analizados no presentaban afectación ganglionar clínica (cN0).

<b>ESTADIFICACIÓN T</b>	<b>NÚMERO DE PACIENTES</b>	<b>PORCENTAJE RESPECTO AL TOTAL</b>
<b>T1a-b</b>	9	2,7
<b>T1c</b>	126	37,8
<b>T2a</b>	63	18,9
<b>T2b</b>	61	18,3
<b>T2c</b>	61	18,3
<b>T3a</b>	10	3
<b>T3b</b>	2	0,6
<b>T4</b>	1	0,3

**TABLA 23. Estadificación clínica T al diagnóstico.**

#### **IV.2.7. ESTADIFICACIÓN PATOLÓGICA pT y pN (según la 7ª edición del TNM).**

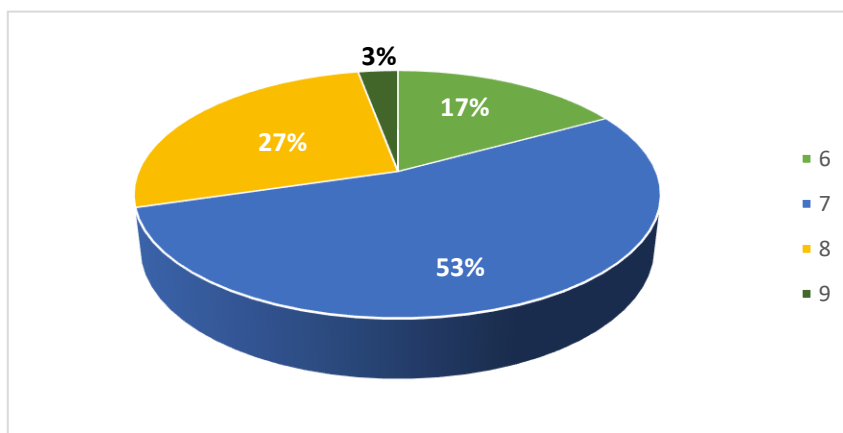
De los 48 pacientes prostatectomizados, un 58,3% (n=28) resultaron pT2c. El 33% (n=16) eran pT3 mientras que sólo el 4% (n=2) se consideraron pT2a o pT2b. Únicamente 1 paciente (2%) se catalogó como pT4.

Además, más de un 70% de los pacientes prostatectomizados (n=34) eran considerados pNx, por no haberse realizado linfadenectomía con la prostatectomía. Sólo un 4% (n=2) de los prostatectomizados, presentaba afectación ganglionar patológica, mientras que el restante 23% (n=11) de la población prostatectomizada, no presentaba afectación ganglionar.

#### **IV.2.8. PATRONES PRIMARIO, SECUNDARIO Y SCORE TOTAL DE GLEASON EN EL ESPÉCIMEN DE PROSTATECTOMÍA.**

El patrón primario de Gleason más frecuente en el espécimen quirúrgico era el 4, presente en el 47% de los pacientes prostatectomizados. El patrón secundario de Gleason más prevalente en nuestra muestra de pacientes intervenidos era también el 4. El *score*

total de Gleason de los pacientes prostatectomizados del estudio, se resume en el diagrama de sectores ofrecido en la **FIGURA 31**, siendo el más frecuente el Gleason 7.



**FIGURA 31. Score Gleason en la prostatectomía.**

#### **IV.2.9. INVASIÓN VASCULAR, PERINEURAL Y CAPSULAR EN EL ESPÉCIMEN DE PROSTATECTOMÍA.**

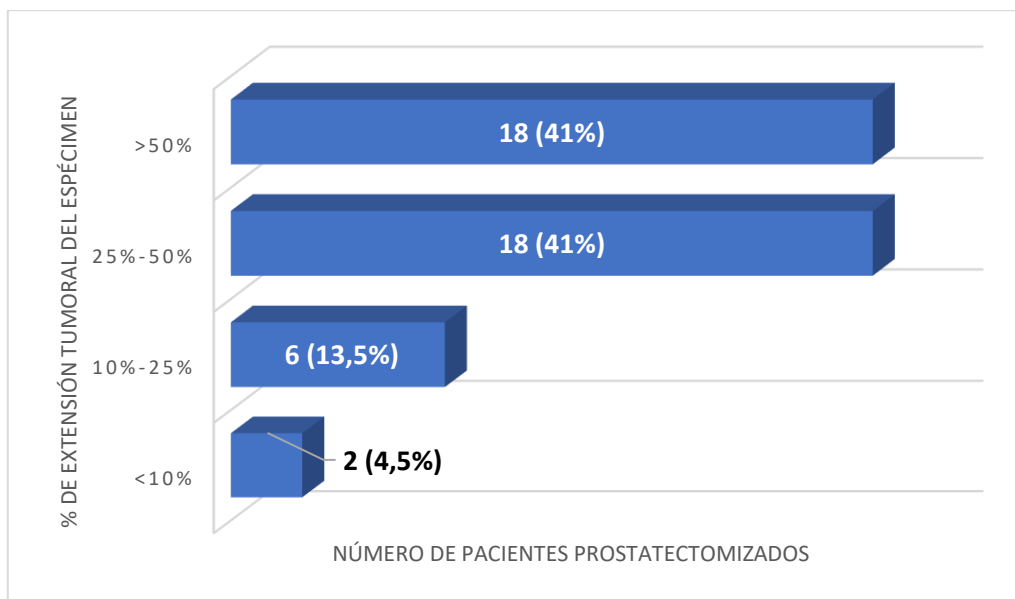
En la **TABLA 24** se resumen los datos relativos a varios factores histológicos desfavorables presentes en la AP de la prostatectomía de algunos de los pacientes del subgrupo operado.

<b>INVASIÓN CAPSULAR</b>	36,1% (n=17)
<b>INVASIÓN VASCULAR</b>	68% (n=32)
<b>INVASIÓN PERINEURAL</b>	68% (n=32)

**TABLA 24. Invasión capsular, vascular y perineural en la prostatectomía.**

#### **IV.2.10. PORCENTAJE DE ESPÉCIMEN DE PROSTATECTOMÍA AFECTADO POR TUMOR.**

En la **FIGURA 32** se muestra un gráfico de barras que recoge el número absoluto y porcentaje respecto del total de prostatectomizados, de casos estratificados según el porcentaje tumoral del espécimen quirúrgico.

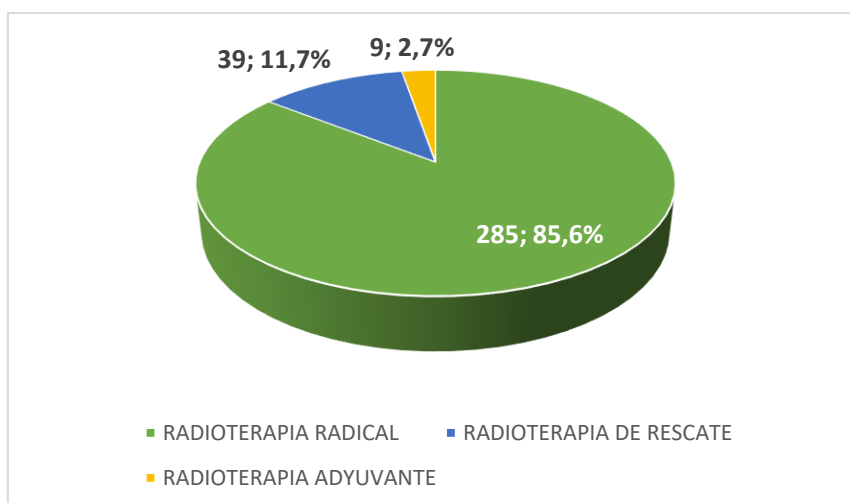


**FIGURA 32: Porcentaje de afectación tumoral en el espécimen de prostatectomía.**

### IV.3. VARIABLES TERAPÉUTICAS.

#### IV.3.1. INTENCIONALIDAD DEL TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO.

En la **FIGURA 33** se incluye un diagrama de sectores que resume la distribución de nuestros pacientes según la intencionalidad del tratamiento radioterápico.



**FIGURA 33: Intencionalidad de la radioterapia**

#### IV.3.2. HORMONOTERAPIA.

El 53% de los pacientes (n=177) recibieron hormonoterapia. El esquema empleado de forma más frecuente fue neoadyuvancia previa a la radioterapia (en un tiempo

promedio de 6 meses) y posterior adyuvancia larga (2-3 años), indicado en el 63,8% (n=113) de los pacientes que recibieron terapia hormonal.

#### **IV.3.3. PROSTATECTOMÍA y LINFADENECTOMÍA.**

El 60% de las prostatectomías realizadas a los 48 pacientes intervenidos fueron abiertas (n=29). En el 28%, se realizó además linfadenectomía pélvica (n=13).

#### **IV.3.4. ESTADO DE LOS MÁRGENES.**

Los márgenes estaban afectados en el 63,8% de los pacientes operados (n=30). La afectación era microscópica en todos los casos.

#### **IV.4. VARIABLES DOSIMÉTRICAS.**

##### **IV.4.1. FRACCIONAMIENTO UTILIZADO Y DURACIÓN DEL TRATAMIENTO.**

El fraccionamiento propuesto en la mayoría de los pacientes (92,8%, n=309) fue de 5 días a la semana, recibiendo 2 Gy en cada fracción, 1 fracción al día. La duración media del tratamiento fue de 7,6 semanas, siendo el tratamiento más corto registrado de 6 semanas (RT adyuvante) y el más largo, de 10 semanas (RT radical, con pausa por proceso intercurrente).

##### **IV.4.2. DOSIS PRESCRITA y VOLÚMENES DE TRATAMIENTO.**

Las dosis prescritas a los pacientes de la muestra, según la intencionalidad del tratamiento, se resumen en la **TABLA 25**.

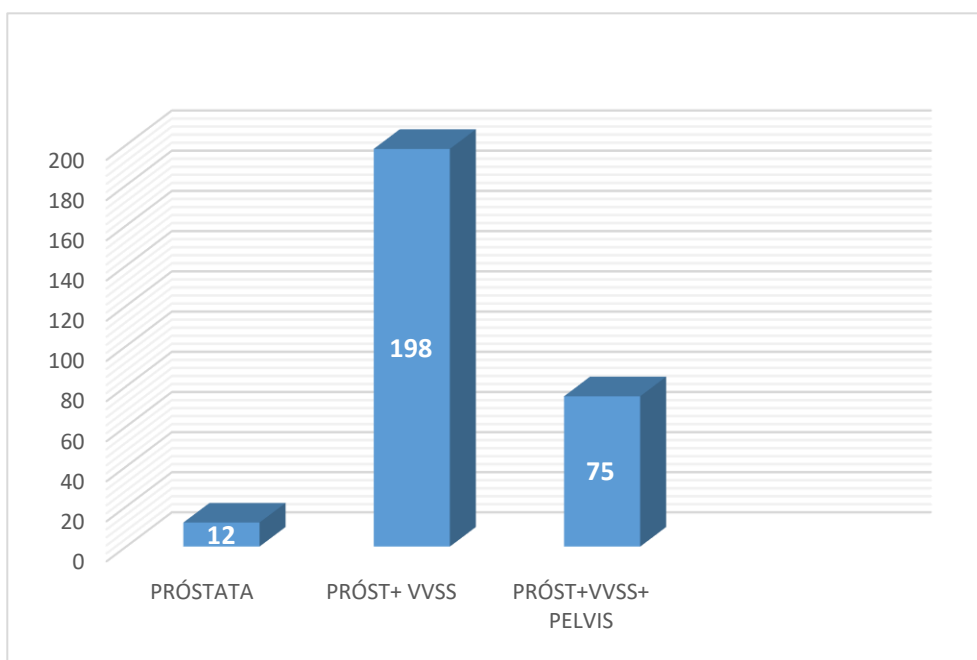
<b>RADICAL</b>	<76 Gy (35%, n=100) ≥76 Gy (65%, n=185)
<b>RESCATE</b>	70 Gy (90%, n=35) 74 Gy (2,5%, n=1) 69 Gy (2,5%, n=1) 66 Gy (2,5%, n=1) 65 Gy (2,5%, n=1)
<b>ADYUVANCIA</b>	66 Gy (67%, n=6) 60 Gy (22%, n=2) 70 Gy (11%, n=1)

**TABLA 25. Dosis prescritas según la intencionalidad de la RT.**

En la **FIGURA 34** se incluye un gráfico de barras que muestra los diferentes volúmenes de tratamiento delimitados para aquellos pacientes con tratamiento radioterápico con intención radical. El volumen más frecuentemente considerado para este grupo de pacientes, incluía la próstata y las vesículas seminales.

La irradiación ganglionar no puede considerarse factor de sesgo, dado que se utilizaron criterios unánimes para su consideración, por tratarse de tratamientos prescritos por un mismo médico de forma homogénea.

En todos los pacientes operados, el volumen de tratamiento incluía el lecho de prostatectomía y, en caso de existir, el remanente vesicular. 18 de los 48 pacientes prostatectomizados recibieron RT pélvica.



**FIGURA 34: Volúmenes de tratamiento delimitados para RT radical.**

#### **IV.4.3. DOSIS MÁXIMA, MÍNIMA Y MEDIA EN EL PTV.**

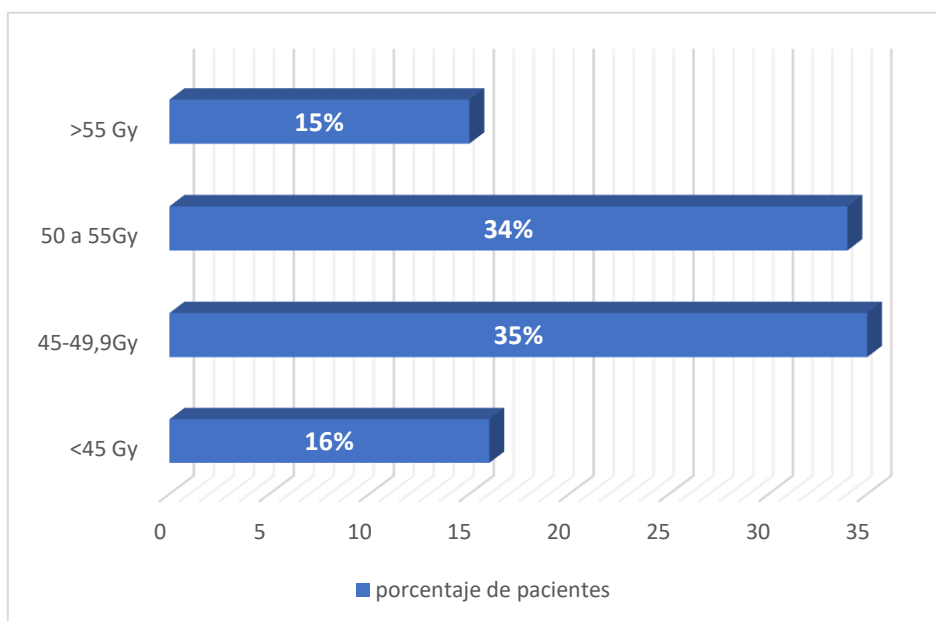
Las dosis máxima, mínima y media, respectivamente, en Gy, recibidas en el PTV, se resumen en la **TABLA 26**.

<b>DOSIS MÁXIMA EN EL PTV</b>	<b>RTE RADICAL</b>	<b>MEDIA: 79 Gy.</b> <b>RANGO: 76-84 Gy.</b>
	<b>RTE POSTOPERATORIA</b>	MEDIA: 70 Gy. RANGO: 63-76 Gy.
<b>DOSIS MÍNIMA EN EL PTV</b>	<b>RTE RADICAL</b>	MEDIA: 74 Gy. RANGO: 64-82 Gy.
	<b>RTE POSTOPERATORIA</b>	MEDIA: 58 Gy. RANGO: 43,4-70 Gy.
<b>DOSIS MEDIA EN EL PTV</b>	<b>RTE RADICAL</b>	MEDIA: 76,1 Gy RANGO: 74-82 Gy.
	<b>RTE POSTOPERATORIA</b>	MEDIA: 68 Gy RANGO: 60-74,6 Gy

**TABLA 26. Dosis máxima, mínima y media alcanzadas en el PTV.**

#### **IV.4.4. DOSIS MEDIA, V70 y V65 EN RECTO. VOLUMEN RECTAL MEDIO.**

El valor medio aritmético de la dosis media recibida por el recto en la muestra fue de 47,1 Gy [30,4 -61 Gy]. Estos valores se agruparon por rangos para facilitar su interpretación (**FIGURA 35**).

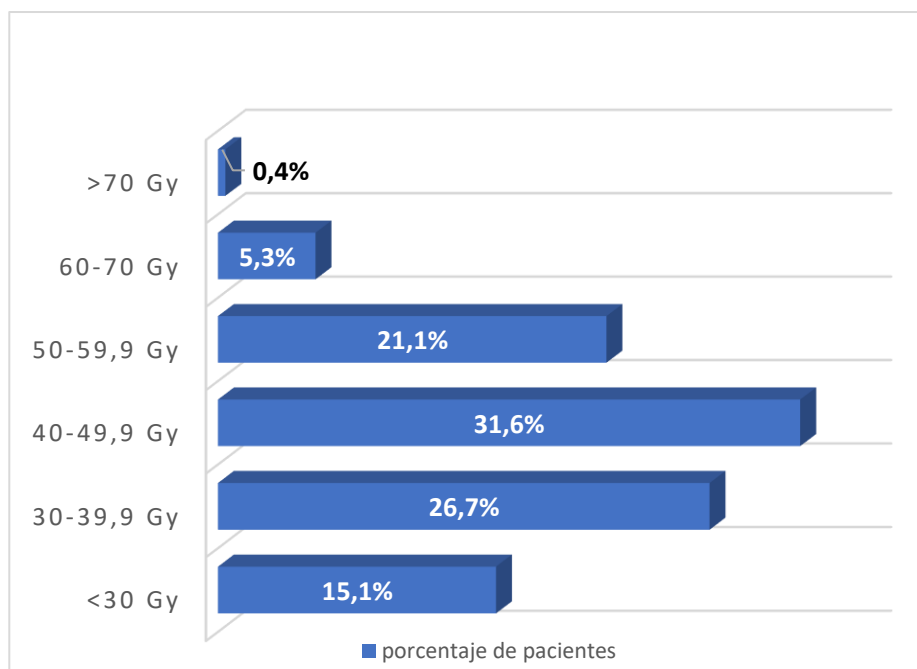


**FIGURA 35. Distribución de los pacientes según rango de dosis media en recto.**

Respecto al V70 alcanzado en recto, la media recibida era del 17,21% [0-32,94%]. En relación con el V65 rectal, la media alcanzada era del 26,52% [0-54,3%]. El volumen rectal medio de los pacientes analizados fue de 122,7 cc [42,4-348 cc]. El 43,2% de los pacientes de los que disponemos estos datos (n=73) presentaban un volumen rectal inferior a 100 cc.

#### IV.4.5. DOSIS MEDIA, V70 y V65 EN VEJIGA. VOLUMEN VESICAL MEDIO.

El valor medio aritmético de la dosis media recibida por la vejiga en la muestra fue de 42,42 Gy [14,9 -73,3 Gy]. Estos valores se agruparon por rangos para facilitar su interpretación (FIGURA 36).



**FIGURA 36. Distribución de los pacientes por rango de dosis media en vejiga.**

Respecto al V70 alcanzado en vejiga, la media recibida era del 19,48% [0-84,92%]. En relación con el V65 vesical, la media alcanzada era del 40,56% [0-89,25%]. Estos datos no pudieron ser recogidos en 24 de los casos. El volumen vesical medio de los pacientes analizados fue de 317,57 cc [45,18-1395 cc].

#### IV.4.6. DOSIS A LAS VESÍCULAS SEMINALES Y A LA PELVIS.

La dosis media alcanzada en las vesículas seminales fue de 45 Gy [0-76 Gy], considerando que había 12 pacientes donde el volumen blanco de tratamiento incluía únicamente la próstata. La dosis media recibida por la pelvis en los pacientes que recibieron irradiación pélvica electiva, fue de 46 Gy [45-54 Gy].

#### IV.4.7. TAMAÑO DEL PTV PROSTÁTICO Y DEL PTV DEL LECHO DE PROSTATECTOMÍA.

El tamaño medio del PTV prostático fue de 189 cc [101-407 cc] mientras que el tamaño medio del PTV cuando se trataba de irradiación del lecho de prostatectomía era discretamente superior: 244 cc [106-456 cc].

#### IV.5. VARIABLES EVOLUTIVAS.

##### IV.5.1. EVOLUCIÓN DEL PSA TRAS LA RTE: PSA AL FINAL DE LA RTE, A LOS 3 MESES Y PSA NADIR.

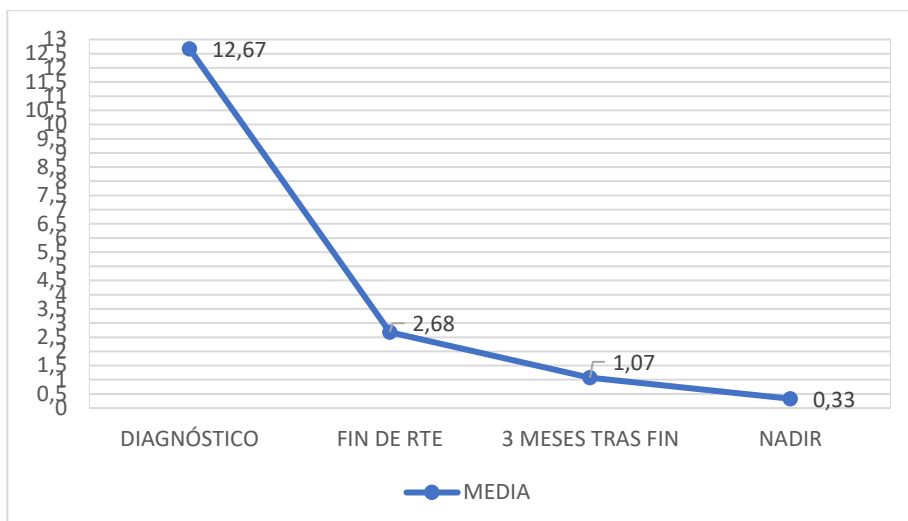
En la **TABLA 27** se resumen los valores de PSA al final del tratamiento radioterápico, a los tres meses de finalizado y el valor más bajo alcanzado por los pacientes tras la RT (*PSA nadir*), tanto por grupos según intencionalidad de la RT como del total de la muestra analizada. Todos los valores de PSA se aportan en ng/ml, incluyéndose además del valor medio, el rango con los valores mínimo (mín) y máximo (máx). El valor 0,01 es el valor más bajo detectable por el laboratorio que analizó las muestras. El 82% del total de los pacientes (n=273) presentaban cifras inferiores a los 2 ng/ml a los 3 meses de finalizada la RTE.

Grupo de pacientes	PSA AL FIN DE LA RT			PSA TRAS 3 MESES			PSA NADIR		
	mín	media	máx	mín	media	máx	mín	media	máx
TOTAL (n=333)	0,01	2,28	16,90	0,01	0,97	9,35	0,01	0,30	7,30
RTE RADICAL (n=285)	0,01	2,68	16,90	0,01	1,07	9,35	0,01	0,33	7,30
RTE RESCATE (n=39)	0,04	0,43	1,80	0,04	0,39	4,29	0,01	0,15	1,80
RTE ADYUVANTE (n=9)	0,04	0,1	0,4	0,04	0,07	0,24	0,04	0,06	0,24

**TABLA 27. Valores de PSA tras el tratamiento radioterápico.**

En la **FIGURA 37** se muestra la evolución de los valores medios de PSA de los pacientes tratados con RTE radical, desde el diagnóstico hasta que alcanzaron el nadir, incluyendo en detalle los valores al final de la RTE y a los tres meses de finalización del tratamiento radioterápico.

En el 84% de los pacientes (n=278), el último PSA registrado al fin del seguimiento era inferior a 1 ng/ml. De ellos, en el 68% (n=227), el PSA era menor a 0,5 ng/ml.



**FIGURA 37. Evolución del valor medio de PSA en RT radical.**

#### **IV.5.2. TIPO DE RECIDIVA Y VALOR DE PSA EN LA MISMA.**

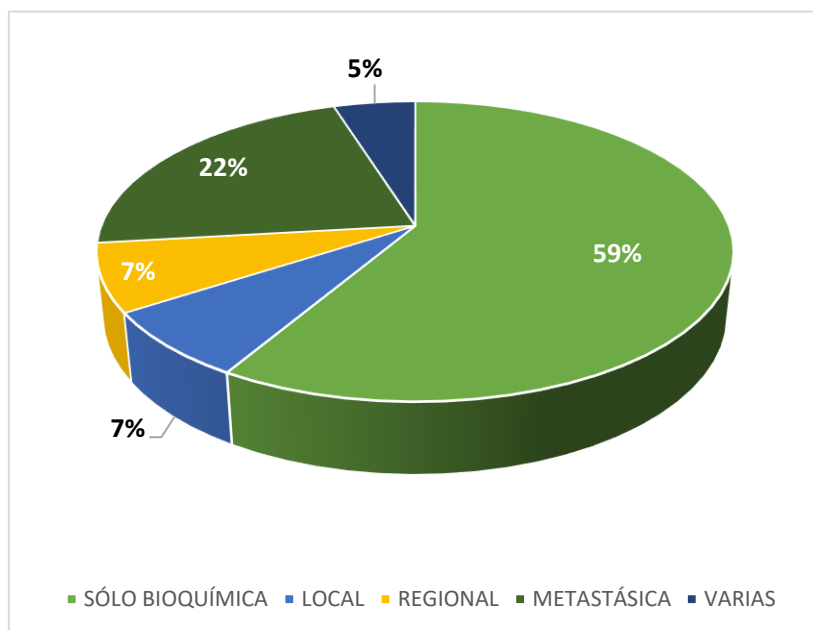
El 78% del total de pacientes incluidos en el estudio no presentaron recidiva de su CaP. Entre el 22% restante, debemos tener en cuenta que, los pacientes del grupo de RT de rescate, ya presentaban criterios de RB en el momento de su inclusión. Tras la RT, con una mediana de seguimiento de 65 meses [23-96 meses], sólo presentaron recidiva/progresión el 12% de los pacientes analizados (n=40).

Analizando los resultados según la intencionalidad de la RT, encontramos que, el 90% de los pacientes tratados con intención radical no presentaron recidiva. De las 29 recidivas de este grupo de pacientes, el 62% fueron exclusivamente bioquímicas (n=18), mientras que el 24% fueron metastásicas (n=7). El 14% de las recidivas restantes (n=4) en los pacientes radicales, se dividían entre locales y regionales.

Entre los 9 pacientes tratados con intención adyuvante, sólo registramos 2 casos de recidiva posterior, siendo ésta bioquímica en uno de ellos (aunque el paciente posteriormente falleció por otra causa) y otro, con progresión metastásica y exitus posterior por dicha causa (afectación hepática).

39 pacientes fueron tratados con RT de rescate por recidiva bioquímica en el momento de inclusión al estudio. Entre ellos, sólo un 23% (n=9) presentó una nueva recidiva/progresión de su enfermedad en el seguimiento posterior. 2 de los casos corresponden a recidiva local, 1 a recidiva ganglionar, 1 a enfermedad metastásica.

Los tipos de recidivas que presentaron los pacientes tras la RT (n=40) a lo largo de la evolución del análisis, se resumen en la **FIGURA 38**.

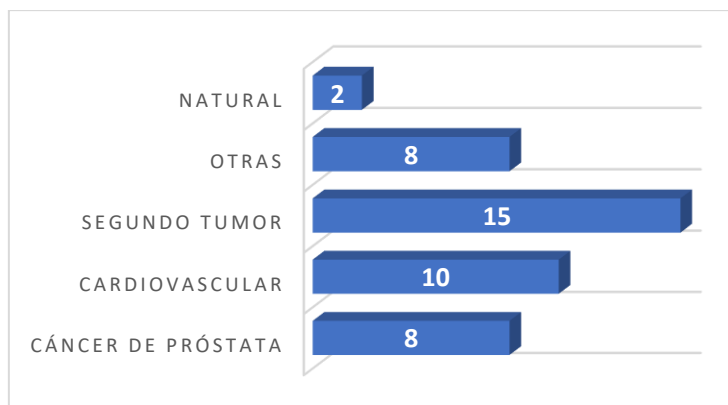


**FIGURA 38. Tipos de recidivas.**

El valor medio de PSA en la recidiva, incluyendo todos los tipos de recidivas, fue de 7,18 ng/ml [0,4-262 ng/ml]. Entre los 39 pacientes sometidos a RT de rescate de inicio, la mediana de PSA en el momento de dicha recidiva era de 0,6 ng/ml (P25 de 0,5 y P75 de 1,23 ng/ml) con un valor medio de 1,03 ng/ml [0,4-4 ng/ml].

#### **IV.5.3. ESTATUS DE LOS PACIENTES AL FIN DEL ANÁLISIS Y CAUSA DE EXITUS EN LOS FALLECIDOS.**

Un 13% de los pacientes de la muestra (n=43) han fallecido en la fecha del análisis. Las causas de fallecimiento se recogen en la gráfica de barras de la **FIGURA 39**, siendo la más común, otro segundo tumor (34,9%, n=15).



**FIGURA 39. Causa de éxitus de los pacientes fallecidos al fin del análisis.**

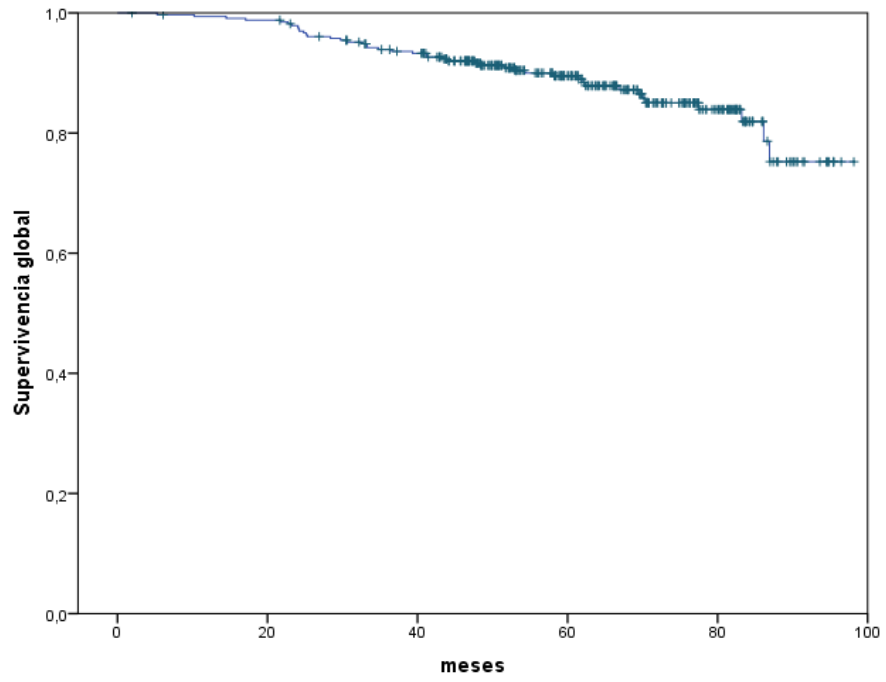
Sólo un 2,4% del total de pacientes estudiados (18,6% de los éxitus, n=8) fallecieron a causa de su CaP (todos ellos por metástasis siguiendo la evolución natural de la enfermedad). No se registraron eventos fatales ligados a toxicidad. Además, de los 43 pacientes fallecidos, el 74,4% (n=32) no tenían enfermedad. Un 7% de los fallecidos (n=3), si bien no fallecieron a causa del CaP, lo padecían en el momento de su muerte.

De los 290 pacientes vivos (87% del total), el 79,31% (n=230) no presentan evidencia de enfermedad. Entre los 60 pacientes vivos, pero con enfermedad (sin remisión de su CaP), sólo el 13,3% (n=8) presentan metástasis.

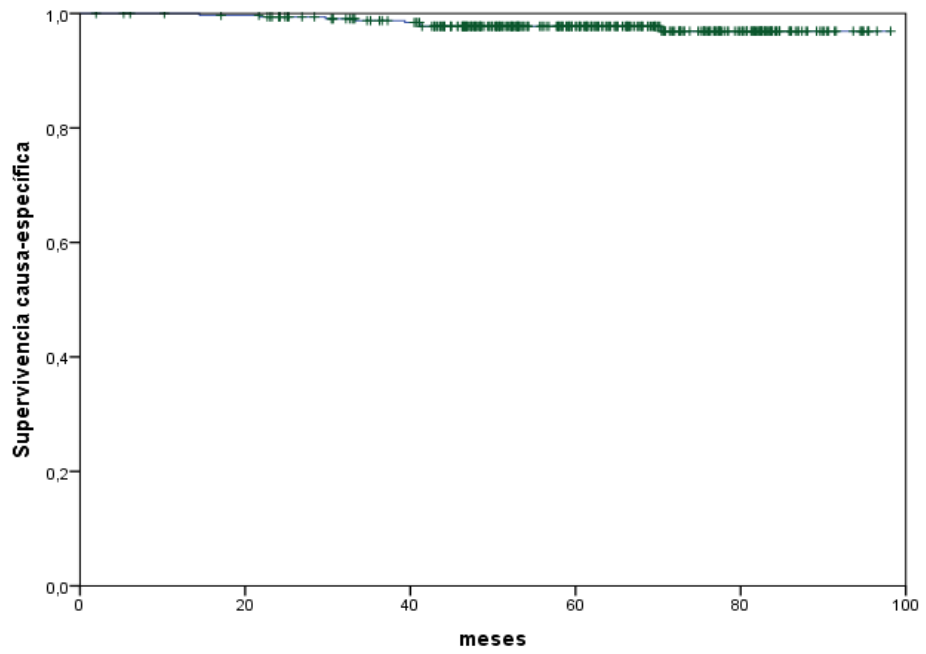
#### **IV.5.4. ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA.**

La estimación de la supervivencia global a 5 años obtenida mediante el método de Kaplan-Meier (**FIGURA 40**), con una mediana de seguimiento de 65 meses fue del 89±1%.

La estimación de la supervivencia causa-específica a 5 años (CaP), obtenida del mismo modo (**FIGURA 41**), con una mediana de seguimiento de 65 meses, fue del 97±1%.

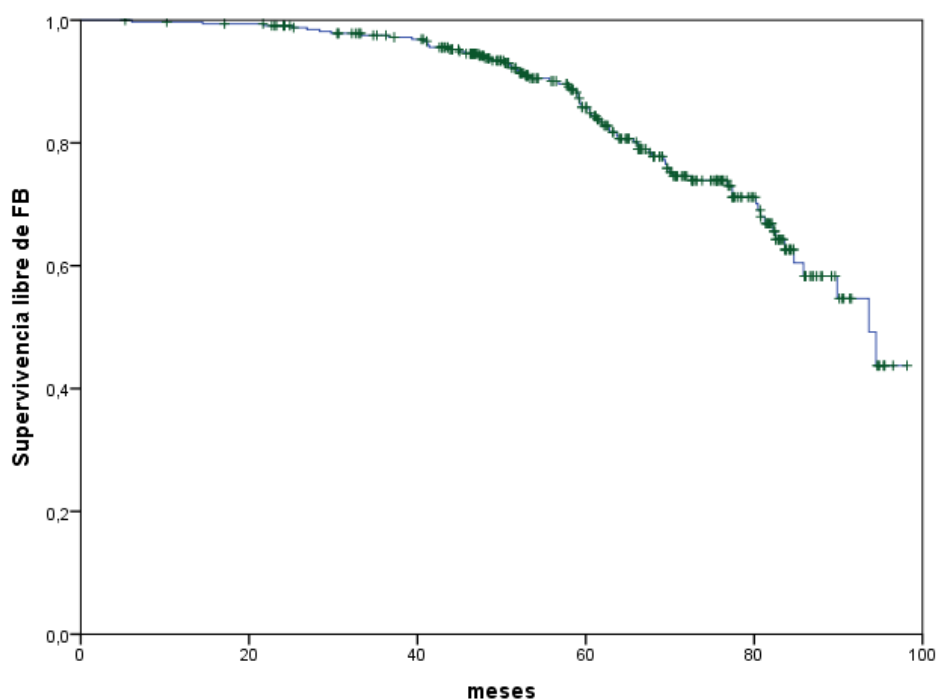


**FIGURA 40. Análisis de supervivencia global (Kaplan-Meier).**



**FIGURA 41. Análisis de supervivencia causa-específica (Kaplan-Meier).**

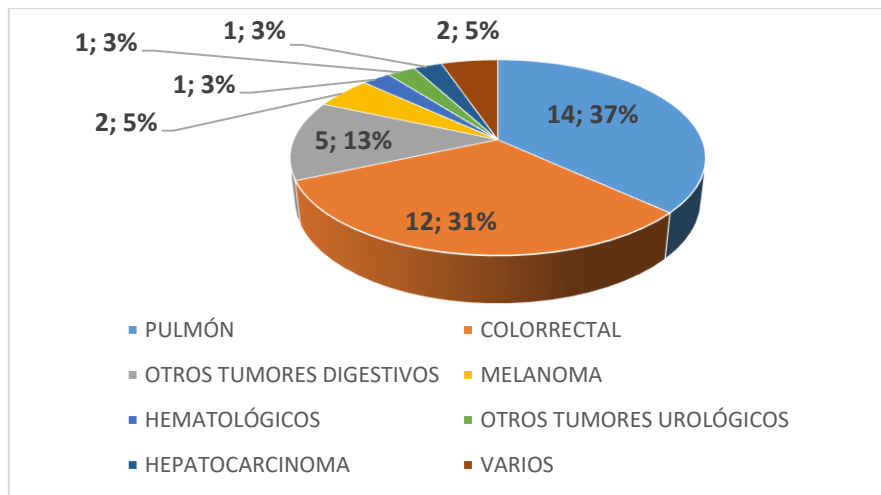
Con una mediana de seguimiento de 65 meses, la supervivencia libre de fracaso bioquímico a 5 años, (FIGURA 42), fue del  $85\pm 2\%$



**FIGURA 42. Análisis de supervivencia libre de fracaso bioquímico (Kaplan-Meier).**

#### **IV.5.5. TUMORES TRAS LA RADIOTERAPIA.**

Un 11,5% de los pacientes analizados (n=38) desarrollaron un segundo tumor primario tras el tratamiento con RTE de su CaP. El segundo tumor más común fue el de pulmón, que se diagnosticó en un 4,2% del total de pacientes, constituyendo un 35% de todos los tumores diagnosticados tras la RTE (n=14). La frecuencia y porcentaje, respecto al total de segundos tumores, por cada tipo de neoplasia, se detallan en el diagrama de sectores ofrecido en la FIGURA 43.



**FIGURA 43: Segundos tumores tras RTE.**

#### **IV.5.6. TRATAMIENTO DE LAS RECIDIVAS.**

Un único paciente del grupo de RT de rescate fue reirradiado (pelvis) de forma paliativa por hematuria grave tras progresión con afectación vesical. Del grupo de RT radical, sólo un varón requirió de RT con intención paliativa antiálgica cuando, durante la evolución de su enfermedad, desarrolló metástasis esqueléticas.

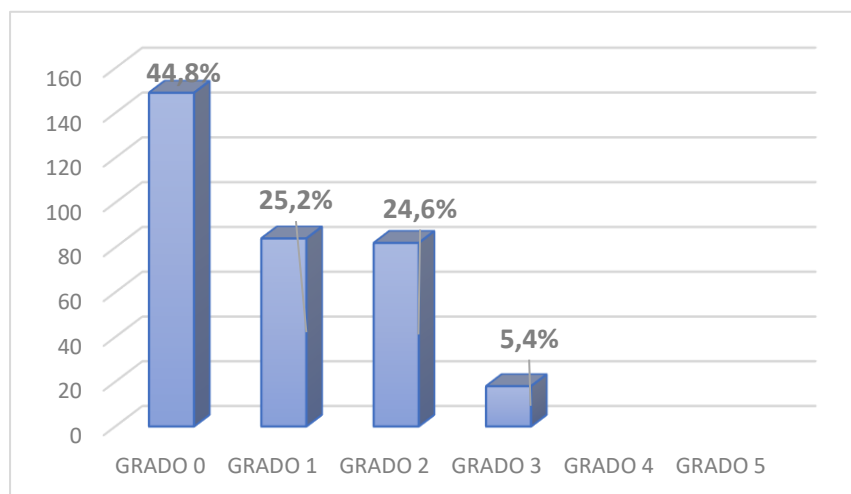
Sólo un paciente fue sometido a prostatectomía de rescate tras la recidiva bioquímica, por evidenciarse recidiva macroscópica en el lecho (recidiva local) en los estudios de imagen pertinentes y en la biopsia. El 6,8% de los pacientes (n=5) recibieron quimioterapia y hormonoterapia (pacientes metastásicos). En 9 pacientes (12,3%) se decidió abstención terapéutica ante la recidiva (pacientes de mayor edad y con comorbilidades) con tratamiento únicamente sintomático.

#### **IV.6. ANÁLISIS GENERAL DE TOXICIDAD.**

##### **IV.6.1. TOXICIDAD URINARIA AGUDA.**

El 55,3% (n=184) del total de pacientes incluidos en nuestro estudio presentaron toxicidad urinaria aguda, que, en su mayoría (90,2%, n=166) era leve-moderada (grados 1 y 2). Sólo un 5,4% (n=18) de todos los pacientes analizados, presentaron toxicidad grave (grado 3). No hubo casos de toxicidad grados 4 ni 5. El 44,7% (n=149) de los pacientes estudiados, terminaron la RT asintomáticos desde el punto de vista urinario.

La toxicidad urinaria aguda que presentaron los pacientes, clasificada por grados según la escala RTOG, tanto en número de pacientes como en porcentaje respecto al total analizado, se resume en la **FIGURA 44**. Es grado 0 es la ausencia de toxicidad.

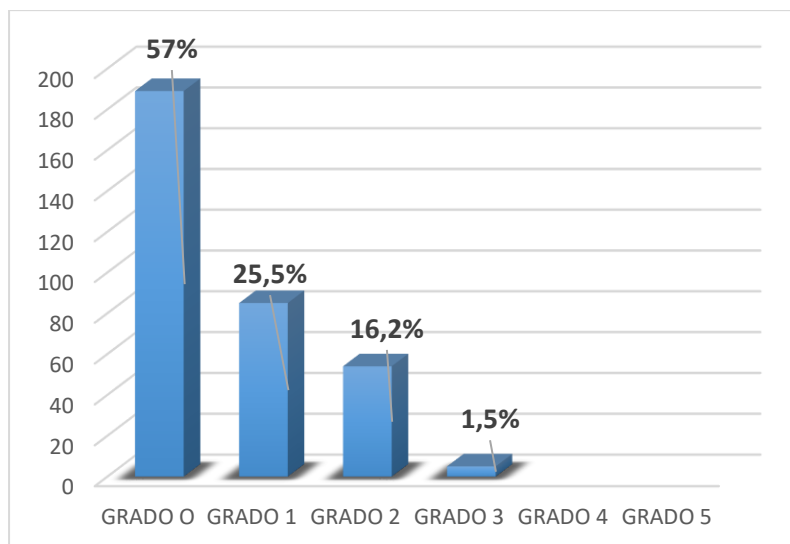


**FIGURA 44. Toxicidad urinaria aguda por grados RTOG.**

#### **IV.6.2. TOXICIDAD RECTAL AGUDA.**

El 56,8% (n=189) de los pacientes no presentaron signos de toxicidad rectal aguda. Entre los 144 pacientes (43,2% de la muestra) que sí presentaron toxicidad, el 96,5% se podían catalogar como grados 1-2 (leve-moderada). Sólo 5 pacientes (1,5% de los pacientes tratados) presentaron toxicidad aguda rectal grado 3. No hubo casos de toxicidad grados 4 ni 5.

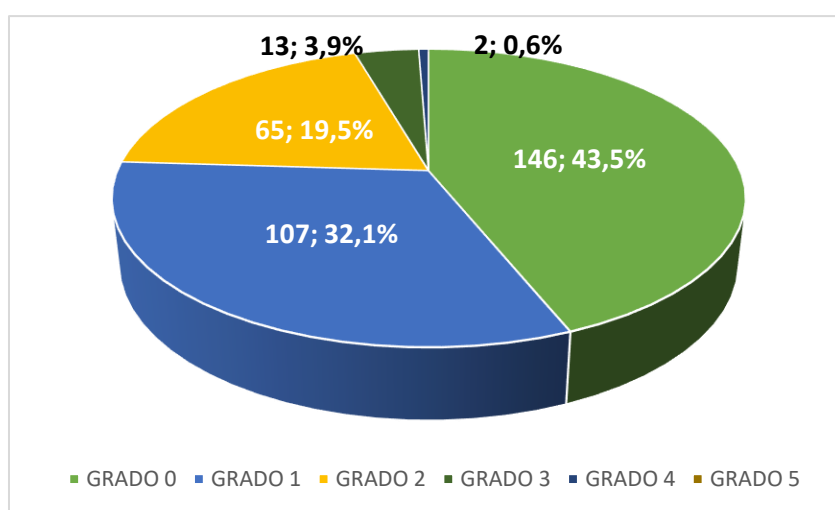
La toxicidad rectal aguda que presentaron los pacientes, clasificada por grados en función a la mencionada escala RTOG, tanto en número de pacientes como en porcentaje respecto al total analizado, se resume en la **FIGURA 45**.



**FIGURA 45. Toxicidad rectal aguda por grados RTOG.**

#### IV.6.3. TOXICIDAD URINARIA CRÓNICA.

El 43,5% de los pacientes (n=146) no presentaron toxicidad vesical crónica tras la RT. Entre los 187 pacientes (56,15% del total) que sí presentaron sintomatología urinaria a largo plazo, la clínica fue leve-moderada (grados 1 y 2) en el 91,9% de los casos (n=172). 15 pacientes (4,5% de los tratamientos del estudio) presentaron toxicidad grave o muy grave (grados 3 y 4). No hubo casos de toxicidad grado 5. La toxicidad urinaria crónica que presentaron los pacientes, clasificada por grados en función a la mencionada escala RTOG, tanto en número de pacientes como en porcentaje respecto al total analizado, se resume en la **FIGURA 46**.



**FIGURA 46. Toxicidad urinaria crónica por grados RTOG.**

Un 38,13% de los varones incluidos en el estudio (n=127 pacientes) presentaron cierto grado de incontinencia tras la RT, requiriendo absorbentes únicamente 18 varones (5,4% del total y 14,17% de los incontinentes).

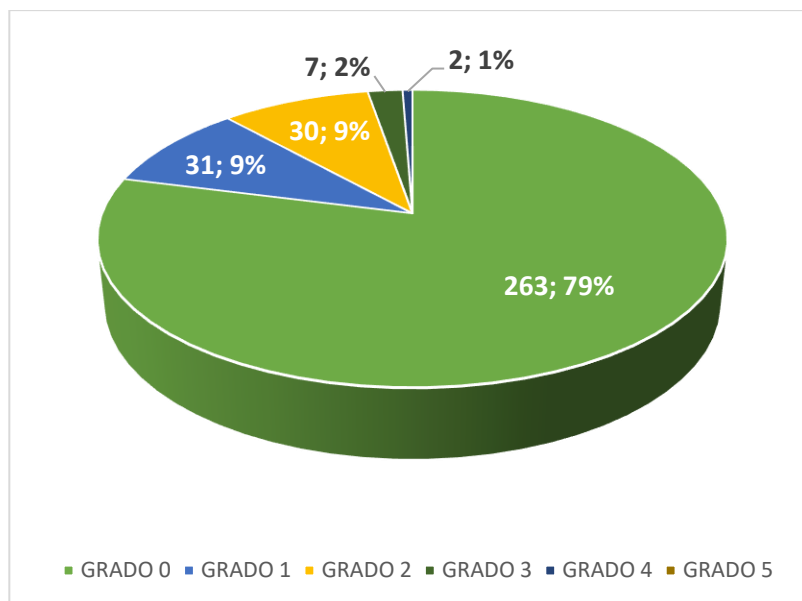
Entre los 27 pacientes que presentaron hematuria como signo de toxicidad vesical crónica, ésta fue muy leve (grado 1) en 7 de ellos (26%); leve (grado 2) en 14 pacientes (52%); moderada (grado 3) en 3 varones (11%) y grave (grado 4) en otros 3 pacientes. No hubo casos de hematuria grado 5.

En los pacientes afectados por cistitis hemorrágica radioinducida o por otras manifestaciones de toxicidad urinaria, el tratamiento más frecuentemente empleado fue el sintomático (90,8% de los tratamientos empleados, n=198) con medidas higiénicas, AINES, corticoides y espasmolíticos. 7 pacientes requirieron lavados con ácido hialurónico (3,2% de los tratamientos) y 12 (5,5%), de sondaje por retención aguda de orina. Sólo 4 pacientes (1,8% de los que requirieron de tratamiento) precisaron de embolización. Un único varón requirió de ácido tranexámico por sangrado. También, sólo un paciente tuvo que ser sometido a RTU tras la radioterapia por síntomas obstructivos graves.

#### **IV.6.4. TOXICIDAD RECTAL CRÓNICA.**

70 pacientes de los 333 incluidos (21%), manifestaron rectitis crónica. De ellos, el 87% (n=61) se clasificaban como grados 1-2 (leve-moderada) mientras que únicamente 9 pacientes (2,7% del total de pacientes analizados y 12,8% dentro del subgrupo con toxicidad rectal crónica) presentaron rectitis crónica severa (grados 3 y 4). No hubo casos de toxicidad grado 5. El 89% de los pacientes (n=263) no presentaron toxicidad tardía a nivel rectal.

La toxicidad rectal crónica que presentaron los pacientes, clasificada por grados en función a la mencionada escala RTOG, tanto en número de pacientes como en porcentaje respecto al total analizado, se resume en la **FIGURA 47**.



**FIGURA 47. Toxicidad rectal crónica por grados RTOG.**

Al igual que en los casos de toxicidad urinaria, el tratamiento más comúnmente empleado para la toxicidad rectal crónica fue el sintomático con medidas higiénicas y tratamientos médicos básicos (opción elegida para el 94,3% de los tratamientos, n=150): AINES, corticoides, espasmolíticos, antidiarreicos. 6 pacientes (3,77%) requirieron de fulguración con argón y 3 pacientes (1,9%) precisaron transfusiones de concentrados de hemáties por anemia secundaria a rectorragias.

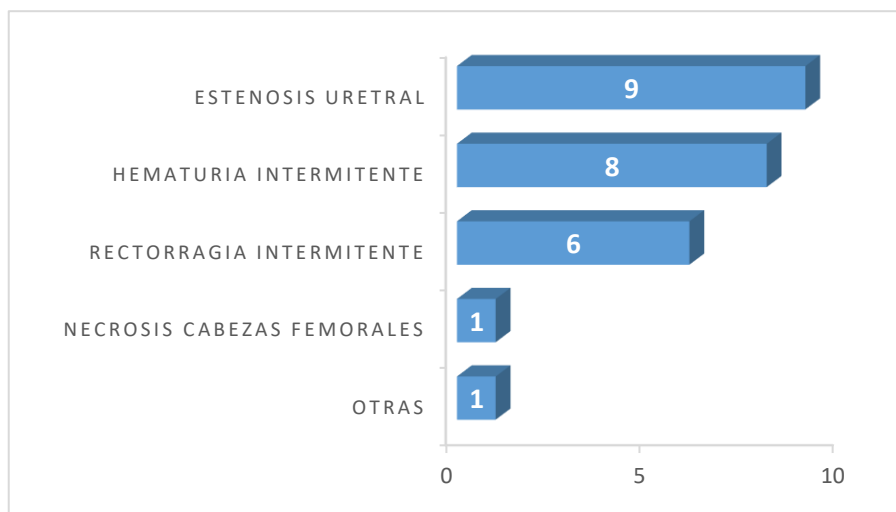
#### **IV.6.5. OTRAS TOXICIDADES: DISFUNCIÓN ERÉCTIL TRAS RT.**

Hasta un 73% de los pacientes tratados (n=243) refería cierto grado de disfunción eréctil al fin de la radioterapia. Por los objetivos del trabajo, en el que la disfunción eréctil no era una de las variables a analizar, no se recogió pormenorizadamente la severidad de esta afectación. La etiología podría ser multifactorial, dado que muchos de los pacientes que la referían al fin de la RT, arrastraban los síntomas desde antes del diagnóstico de CaP, o desde la PR (el 75% de los pacientes operados, n=36).

#### **IV.6.6. SECUELAS A LARGO PLAZO.**

El 7,5% (n=25) del total de los pacientes presentaron secuelas permanentes limitantes atribuibles a toxicidad por RT, que se especifican en la **FIGURA 48**.

De los 9 pacientes que presentaron estenosis uretral (2,7% del todos los pacientes), cuatro requirieron someterse a una cistostomía suprapúbica (talla vesical).



**FIGURA 48. Tipos de secuelas tras RTE.**

#### **IV.6.7. RESUMEN DE LAS PRINCIPALES TOXICIDADES ANALIZADAS.**

Las cifras de toxicidad de nuestra serie fueron bajas, similares a las recogidas por la literatura. Cabe resaltar que, muy pocos pacientes experimentaron toxicidad grave, tal y como podemos evidenciar en la **TABLA 28**, en la que se ofrece un resumen de las cuatro toxicidades principales analizadas en el estudio.

<b>TIPO DE TOXICIDAD</b>	<b>INCIDENCIA TOTAL</b>	<b>TOXICIDAD GRAVE( <math>\geq 3</math>)</b>
URINARIA AGUDA	<b>55,3%</b>	<b>5,4%</b>
RECTAL AGUDA	<b>43,2%</b>	<b>1,5%</b>
URINARIA CRÓNICA	<b>56,2%</b>	<b>4,5%</b>
RECTAL CRÓNICA	<b>21%</b>	<b>2,7%</b>

**TABLA 28. Tabla-resumen de las principales toxicidades analizadas.**

#### **IV.7. ANÁLISIS UNIVARIANTE DE LA TOXICIDAD.**

##### **IV.7.1. TOXICIDAD URINARIA AGUDA.**

##### **IV.7.1.1. VARIABLES CLÍNICAS.**

Respecto a posibles factores predisponentes para desarrollar toxicidad urinaria aguda, ni la edad, ni el antecedente de un tumor previo al CaP, presencia de enfermedades

autoinmunes, antecedentes de factores de riesgo cardiovascular, enfermedad diverticular o patología anorrectal previa, influyeron en los resultados.

Sobre la influencia del consumo de fármacos anticoagulantes y/o antiagregantes, no hubo diferencias significativas en la toxicidad urinaria aguda entre los que los consumían (56%) y los que no (55%).

Los pacientes con síntomas del tracto urinario inferior previos a la RT, presentaron peor tolerancia durante la RT (el 62,5% refirieron toxicidad grado 1-3, n=80) frente al 50,4% de los pacientes (n=103) que se encontraban asintomáticos en el momento de iniciar el tratamiento ( $p=0,041$ ). La toxicidad urinaria aguda grave ( $\geq 3$ ), fue más frecuente en los pacientes con disfunción urinaria intensa al inicio de la RT, con una asociación estadísticamente significativa ( $p=0,034$ ).

No se ha podido demostrar una relación estadísticamente significativa entre los antecedentes de cirugías urológicas y la toxicidad vesical aguda. Un 42% de los 48 pacientes con dicho antecedente, no refirieron sintomatología urinaria tras la RT. Este porcentaje se repite (46%) en los pacientes sometidos a RTU previa a la RT.

#### **IV.7.1.2. VARIABLES TUMORALES.**

No se ha podido demostrar asociación estadística entre las variables tumorales tales como los factores histológicos adversos tanto en la biopsia y/o en la pieza de prostatectomía o el tacto rectal, con la aparición de toxicidad vesical aguda. Tampoco se ha podido demostrar asociación entre el grupo de riesgo y la incidencia o severidad de la toxicidad vesical aguda.

#### **IV.7.1.3. VARIABLES TERAPÉUTICAS.**

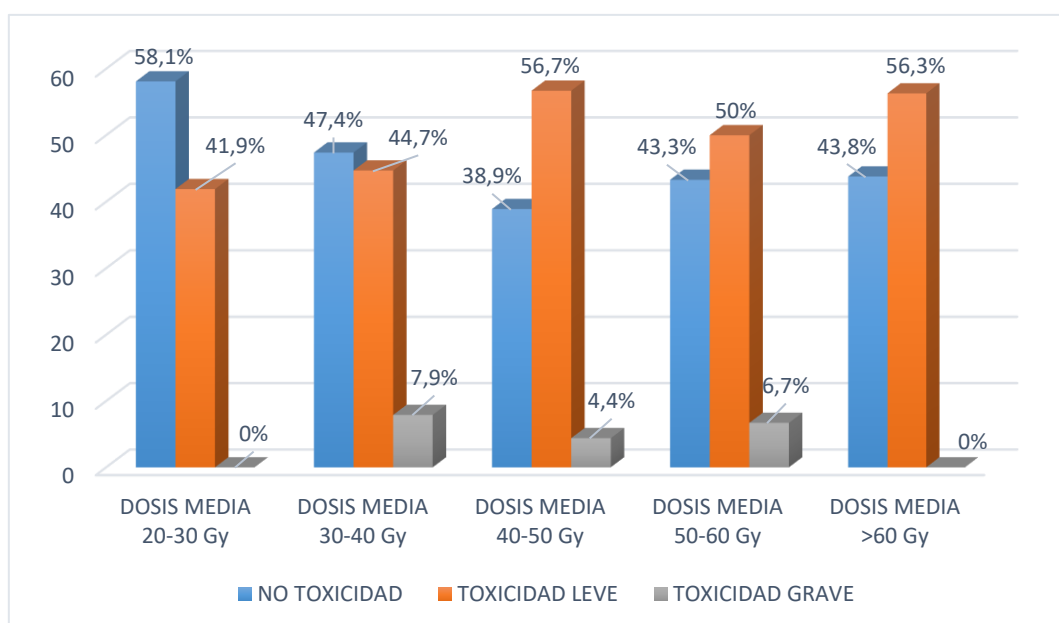
Sin haber podido demostrar en nuestro análisis que los pacientes sometidos a EBRT postoperatoria presenten, con una  $p$  estadísticamente significativa, una mayor incidencia y severidad de toxicidad urinaria aguda; sí podemos advertir que en estos pacientes se debe llevar a cabo una anamnesis más pormenorizada de la situación urinaria basal previa con IPSS y flujometría en pacientes sintomáticos. Esto es debido a que, un porcentaje no despreciable de estos pacientes sufren sintomatología urinaria residual previa a la RT, lo que sí ha demostrado que es un factor predisponente para una peor tolerancia al tratamiento radioterápico.

Para las demás variables terapéuticas (hormonoterapia, tipo de linfadenectomía realizada, estado de los márgenes y/o complicaciones postquirúrgicas) tampoco se ha podido demostrar su influencia en la toxicidad vesical aguda.

#### IV.7.1.4. VARIABLES DOSIMÉTRICAS.

No se ha encontrado evidencia estadística de una posible asociación entre la duración del tratamiento de radioterapia y el fraccionamiento utilizado, con el desarrollo de toxicidad urinaria aguda.

Tampoco se ha podido demostrar asociación estadísticamente significativa entre la dosis media a la vejiga y la incidencia de toxicidad vesical aguda, que se refleja en las **FIGURA 49**.



**FIGURA 49. Porcentaje de pacientes con toxicidad urinaria aguda leve o grave en función del rango de dosis media a la vejiga.**

Sin embargo, ninguno de los pacientes con dosis medias sobre vejiga inferiores a 30 Gy presentó toxicidad vesical aguda grave, además de ser el subgrupo con menor incidencia de sintomatología urinaria aguda (58,1%, n=25). Por encima de los 40 Gy, la incidencia de toxicidad leve aumentaba significativamente (más de un 12%) (**FIGURA 49**).

Algo similar ocurre al analizar la posible relación con el volumen vesical de los pacientes, pues, aun no habiendo asociación estadísticamente significativa, observamos

una mayor incidencia de toxicidad urinaria grave cuando el volumen vesical supera los 400 cc. Tampoco se ha podido establecer correlación con el V70 y el V65 ni con la dosis y/o volumen rectal.

En relación con la dosis prescrita, los pocos casos de toxicidad grave (9,8% de los casos de toxicidad y 5,4% del total de pacientes analizados, n=18), se concentran cuando la dosis prescrita a próstata supera los 76 Gy. Respecto a la dosis recibida por las vesículas seminales, sí que se ha podido determinar asociación estadística ( $p=0,047$ ) con la toxicidad aguda a nivel urinario. Además, cabe resaltar que los pocos casos de toxicidad grave se concentran fundamentalmente en dosis a vesículas seminales superiores a 54 Gy.

Respecto a la irradiación pélvica cabe resaltar que, cuando ésta no tuvo lugar, el 95% de los pacientes resultaban asintomáticos o muy levemente sintomáticos.

Considerando el tamaño del PTV prostático/lecho, mientras que, a tamaños menores, casi no aparecen casos de toxicidad vesical aguda, ésta se incrementa a partir de 227 cc de tamaño de PTV.

## **IV.7.2. TOXICIDAD RECTAL AGUDA.**

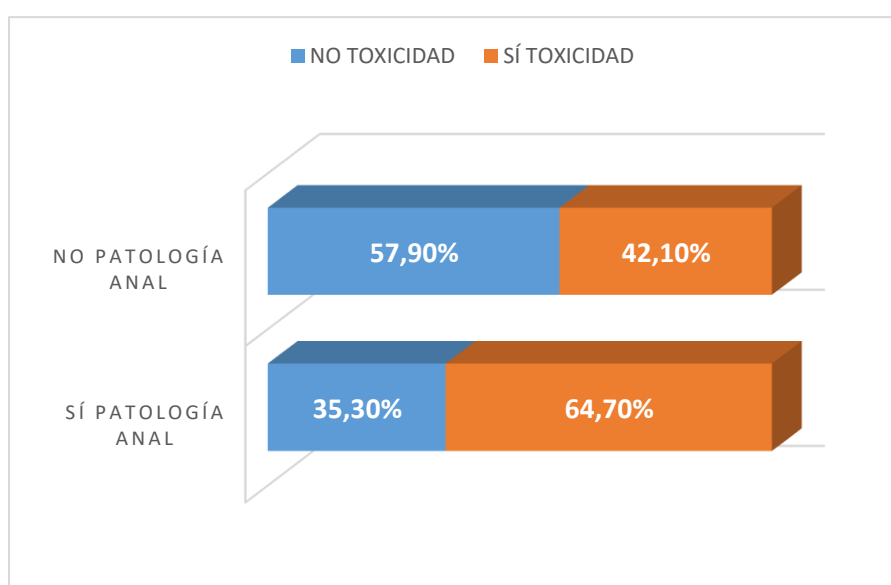
### **IV.7.2.1. VARIABLES CLÍNICAS.**

Analizando los posibles factores predisponentes para desarrollar toxicidad rectal aguda o para experimentarla con mayor grado de severidad, ni la edad al diagnóstico, ni el antecedente de un tumor previo al CaP, presencia de enfermedades autoinmunes, los antecedentes de factores de riesgo cardiovascular, la sintomatología inicial ni las cirugías urológicas previas, han podido relacionarse de forma estadísticamente significativa.

En lo relativo al consumo de anticoagulantes y antiagregantes, y, pese a no identificarse asociación estadísticamente significativa, observamos que, un 49,45% de los pacientes usuarios de estos fármacos frente al 40,45% de los que no los consumían, presentaron toxicidad rectal aguda. La toxicidad rectal aguda grave (grado 3) aparece de forma discretamente más frecuente en el subgrupo de pacientes que emplean este tipo de fármaco (60% de los casos de toxicidad grado 3) frente al subgrupo que no los utiliza (40%). Además, la toxicidad rectal aguda también era más grave en pacientes con tratamiento anticoagulante (el 50% de los pacientes que requirieron de fulguración con argón por sangrado, tomaban previamente anticoagulantes).

Tampoco hemos podido establecer una asociación estadística significativa, debido al bajo número de pacientes que reúne estas características, entre enfermedad diverticular y rectitis aguda por RT aunque la toxicidad grave (grado 3) fue de hasta el 20% en los pacientes con enfermedad diverticular frente al 1,22% de los pacientes sin este antecedente.

Sí existe relación estadística entre la patología anal previa (fistula, hemorroides, pólipos, etc) con la toxicidad rectal aguda ( $p=0,001$ ), siendo la ausencia de clínica aguda a nivel rectal muy superior en el subgrupo de pacientes sin este tipo de antecedentes, tal y como podemos objetivar en la **FIGURA 50**.



**FIGURA 50. Porcentaje de toxicidad rectal aguda según la patología anorrectal previa.**

#### **IV.7.2.2. VARIABLES TUMORALES.**

No se ha podido demostrar asociación estadística entre las variables tumorales tales como los factores histológicos adversos tanto en la biopsia y/o en la pieza de prostatectomía o el tacto rectal, con la aparición de toxicidad rectal aguda. Tampoco se ha encontrado relación con el grupo de riesgo del paciente.

#### **IV.7.2.3. VARIABLES TERAPÉUTICAS.**

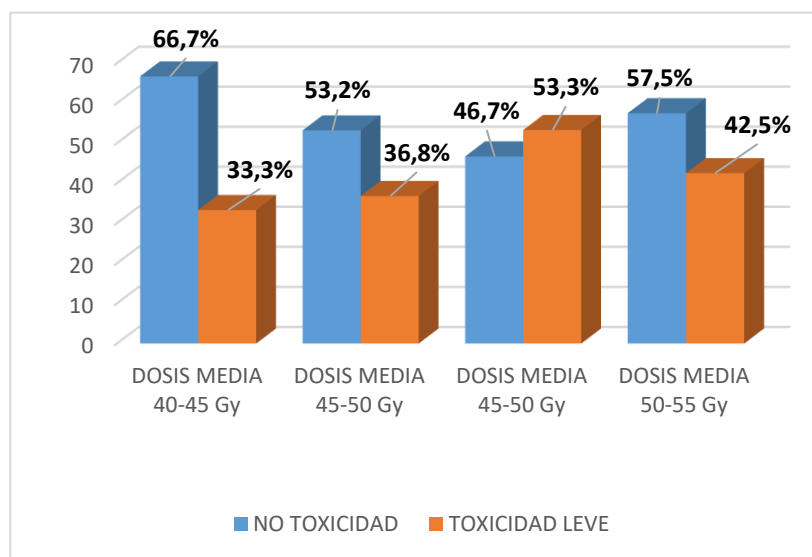
No hemos encontrado asociación estadísticamente significativa entre la incidencia o severidad de la toxicidad rectal aguda en relación con la intencionalidad de la RT. Sin

embargo, la ausencia de sintomatología rectal aguda fue más frecuente en el subgrupo de pacientes tratados con intención radical (58,2%) frente a los tratados postoperatoriamente (47,9%).

Para las demás variables terapéuticas analizadas, tales como la hormonoterapia, el tipo de linfadenectomía realizada, estado de los márgenes y/o complicaciones postquirúrgicas, tampoco se ha podido demostrar influencia en la toxicidad rectal aguda.

#### IV.7.2.4. VARIABLES DOSIMÉTRICAS.

No se ha podido establecer relación estadística entre la duración del tratamiento de radioterapia y el fraccionamiento utilizado, con el desarrollo de toxicidad rectal aguda.



**FIGURA 51. Porcentaje de pacientes con toxicidad rectal aguda en función del rango de dosis media al recto.**

Tampoco se ha podido demostrar asociación estadísticamente significativa entre la dosis media sobre el recto y la toxicidad rectal aguda, si bien, estratificando por rangos la dosis media a recto, encontramos que, la ausencia de rectitis aguda, era más frecuente (66,7%) con dosis rectales menores (de 40 a 45 Gy), mientras que la incidencia de toxicidad rectal aguda aumentaba en dosis medias a recto superiores a 50 Gy, según se muestra en la **FIGURA 51**. Todos los casos de toxicidad rectal aguda fueron grados 1-2.

Hemos observado una menor incidencia de toxicidad en volúmenes de recto inferiores a los 100 cc, mientras que la incidencia crece especialmente a partir de volúmenes rectales superiores a los 150 cc.

No se ha podido establecer correlación con el V70 y el V65 rectales, ni tampoco con los parámetros de dosis y/o volumen vesical.

Los pacientes en los que no se consideró radioterapia nodal, resultaron mayoritariamente asintomáticos (98%) a nivel rectal durante la RT.

Si evaluamos la posible influencia de la dosis prescrita a la próstata en la rectitis aguda, encontramos que es más frecuente que el paciente permanezca asintomático a nivel rectal cuando las dosis prescritas son inferiores.

Respecto a la dosis recibida por las vesículas seminales, se observa una asociación estadística ( $p=0,003$ ) con la toxicidad aguda a nivel rectal. La casi totalidad de los casos se registran con dosis superiores a 50 Gy.

Considerando la asociación con el tamaño del PTV prostático, sí se ha obtenido significación estadística ( $p=0,006$ ) que demuestra que, a mayor tamaño del PTV la frecuencia de aparición de rectitis aguda es mayor. Además, en los tamaños menores, casi no aparecen casos de toxicidad rectal aguda mientras que, ésta se concentra a partir de 228 cc de tamaño de PTV.

#### **IV.7.3. TOXICIDAD URINARIA CRÓNICA.**

##### **IV.7.3.1. VARIABLES CLÍNICAS.**

Analizando los posibles factores predictivos de aparición de toxicidad urinaria crónica y de su mayor severidad, ni la edad al diagnóstico, ni el antecedente de un tumor previo al CaP, los antecedentes de factores de riesgo cardiovascular o la patología anorrectal previa, influyeron en los resultados. Tampoco se encontró asociación estadística entre el antecedente de patología autoinmune, la hematuria o la incontinencia tras la RT con la cistitis crónica radioinducida.

En relación con la hipótesis de la influencia del soporte mediante fármacos anticoagulantes y/o antiagregantes, hemos encontrado que, entre los pacientes que sí los consumían, un 63,4% desarrolló algún grado de toxicidad vesical crónica, fundamentalmente leve-moderada (91,23% de los pacientes que presentaron clínica), mientras que, entre los que no requerían de esta medicación, un 54% presentó clínica urinaria crónica (siendo leve-moderada en el 92,3% de los casos). Los casos de

incontinencia más severa aparecen de forma más frecuente en el subgrupo de pacientes que sí toman estos tratamientos (7,7% vs 4,5%). Además, se ha podido establecer asociación estadística entre estos fármacos y la aparición de hematuria tras la RT ( $p=0,038$ ). Las cifras de hematuria en los diferentes subgrupos de pacientes según su tratamiento para la hemostasia/coagulación, se resumen en la **TABLA 29**, destacando la mayor incidencia de hematuria grave en los pacientes anticoagulados (4,4%) en comparación con los que no (0,8%).

TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE Y/O ANTIAGREGANTE	SIN HEMATURIA	HEMATURIA LEVE	HEMATURIA GRAVE	TOTAL
NO	93,4% (n=226)	5,8% (n=14)	0,8% (n=2)	100% (n=242)
SÍ	87,9% (n=80)	7,7% (n=7)	4,4% (n=4)	100% (n=91)
TOTAL	91,9% (n=306)	6,3% (n=21)	1,8% (n=6)	100% (n=333)

**TABLA 29. Toxicidad urinaria crónica en pacientes con tratamiento anticoagulante y/o antiagregante.**

A diferencia de lo que se observa en la toxicidad urinaria aguda, no se demuestra asociación estadística entre la toxicidad urinaria crónica y la clínica urinaria previa de los pacientes, aunque se registra que la aparición de sintomatología crónica leve es más común en los pacientes que ya referían clínica previa a la RT (54,3% vs 50,2%). Los casos de hematuria grave aparecen también de forma ligeramente superior en los pacientes con clínica previa (3,1% vs 1%). Los pacientes sin sintomatología previa, preservan más frecuentemente la continencia que los que sí refieren este signo (67,2% vs 53,9%) y, además, la incontinencia (leve, sin absorbente) aparece más frecuentemente en el subgrupo con sintomatología inicial (40,6% vs 27,5%), pudiendo establecerse además asociación estadística ( $p=0,04$ ).

Además, hay una clara asociación entre la incontinencia previa a la RT como secuela quirúrgica y la incontinencia tras la RT ( $p=0,001$ ), de modo que hasta el 75% de los pacientes prostatectomizados con incontinencia post-RT referían antecedente de incontinencia previa frente al 15% de pacientes sin incontinencia post-cirugía y en los que este síntoma apareció *de novo* tras la RT.

No se ha identificado una relación estadísticamente significativa entre los antecedentes de cirugías urológicas y la toxicidad vesical crónica o la hematuria, aunque la toxicidad grave sea tres veces más frecuente en aquellos pacientes con antecedentes de RTU (11,1%) u otras cirugías urológicas (10%) en comparación con los pacientes sin este tipo de antecedentes (con cifras de toxicidad urinaria crónica del 3,5%). Sin embargo, valorando la posible influencia de este tipo de cirugías previas en la incontinencia tras la RT, sí que existe asociación estadística ( $p= 0,002$ ), siendo la incidencia y la severidad de la aparición de este tipo de complicación muy superiores en los subgrupos de pacientes con intervenciones urológicas previas, ya sean RTU fundamentalmente, con tres veces más frecuencia de toxicidad urológica crónica grave (11% vs 3,5%) o de otro tipo, tal y como se describe en la **TABLA 30**.

			CONTINENCIA URINARIA TRAS LA RT		
			Continencia total	Incontinencia sin compresa	Incontinencia con compresa
<b>CIRUGÍAS UROLÓGICAS PREVIAS A LA RT</b>	<b>NO</b>	<b>Recuento</b>	188	84	13
		<b>% dentro de cirugías previas</b>	66,0%	29,5%	4,6%
	<b>RTU PREVIAS</b>	<b>Recuento</b>	13	13	2
		<b>% dentro de cirugías previas</b>	46,4%	46,4%	7,1%
	<b>OTRAS</b>	<b>Recuento</b>	5	12	3
		<b>% dentro de cirugías previas</b>	25,0%	60,0%	15,0%
<b>TOTAL</b>		<b>Recuento</b>	206	109	18
		<b>% dentro de cirugías previas</b>	61,9%	32,7%	5,4%

**TABLA 30. Continencia en pacientes con antecedentes de cirugías urológicas previas a la RT.**

#### **IV.7.3.2. VARIABLES TUMORALES.**

No se establece asociación estadística entre las variables tumorales tales como los factores histológicos adversos tanto en la biopsia y/o en la pieza de prostatectomía o el tacto rectal, con la aparición de toxicidad urinaria crónica.

En la **TABLA 31** se muestra la toxicidad urinaria crónica en porcentaje y número dentro de su grupo de riesgo (D'Amico). Las cifras son significativamente superiores de toxicidad grave (grados 3 y 4) en los pacientes de riesgo alto (7,5% de toxicidad vesical crónica frente al 1,4% del subgrupo de riesgo bajo y más del doble que los pacientes de riesgo intermedio (3,6%). Aplicando tests estadísticos, se detecta asociación entre el grupo de riesgo y la incidencia y severidad de la toxicidad vesical crónica de los pacientes ( $p=0,044$ ). Estos resultados señalan una probable relación con una mayor frecuencia de la irradiación pélvica en el subgrupo de pacientes de alto riesgo, lo que implicaría volúmenes de tratamientos mayores y una toxicidad vesical crónica esperable superior. De manera similar, se ha podido demostrar la asociación estadística entre el grupo de riesgo de los pacientes y la aparición de hematuria como presentación de toxicidad urinaria crónica ( $p=0,02$ ), evidenciándose cifras de hematuria, tanto leve como grave, superiores en los pacientes de riesgo alto, según se recoge en la **TABLA 32**. Sin embargo, la correlación entre el grupo de riesgo y la incontinencia tras la RT, no se confirma.

GRUPO DE RIESGO	NO TOXICIDAD	TOXICIDAD LEVE (1 y 2)	TOXICIDAD GRAVE (3 y 4)
<b>BAJO</b>	47,2% (n=34)	51,4% (n=37)	1,4% (n=1)
<b>INTERMEDIO</b>	46,8% (n=65)	49,6% (n=69)	3,6% (n=5)
<b>ALTO</b>	37,5% (n=45)	55% (n=66)	7,5% (n=9)
<b>TOTAL</b>	43,5% (n=144)	52% (n=172)	4,5% (n=15)

**TABLA 31. Toxicidad urinaria crónica según grupo de riesgo de D'Amico.**

GRUPO DE RIESGO	NO HEMATURIA	HEMATURIA LEVE	HEMATURIA GRAVE
<b>BAJO</b>	93,1% (n=67)	5,6% (n=4)	1,4% (n=1)
<b>INTERMEDIO</b>	96,5% (n=136)	3,5% (n=5)	0% (n=0)
<b>ALTO</b>	85,8% (n=103)	10% (n=12)	4,2% (n=5)
<b>TOTAL</b>	91,9% (n=306)	6,3% (n=21)	1,8% (n=6)

**TABLA 32. Hematuria según grupo de riesgo de D'Amico.**

#### IV.7.3.3. VARIABLES TERAPÉUTICAS.

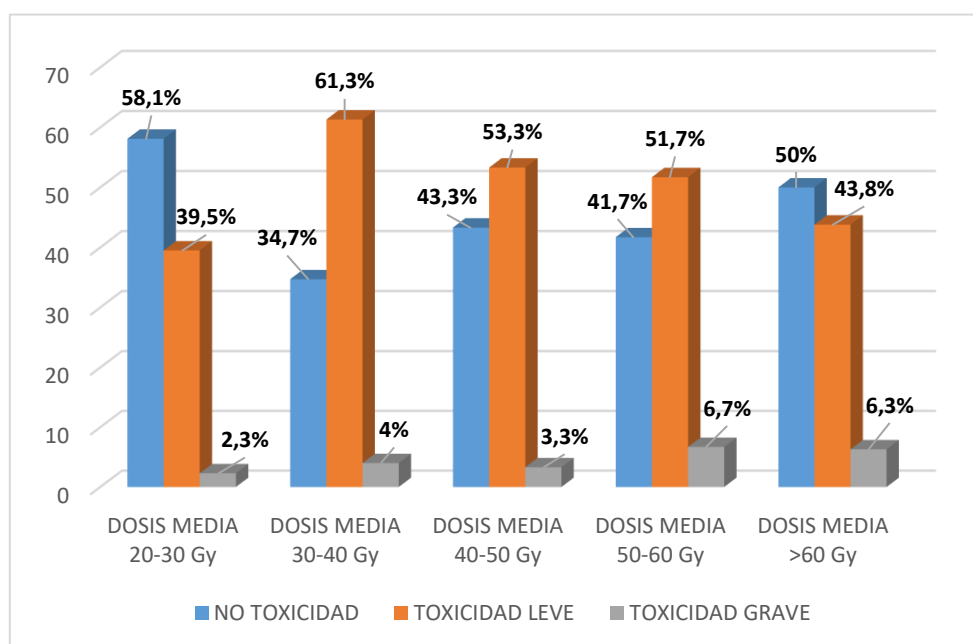
El 58,6% de los pacientes tratados con RT radical desarrollaron toxicidad vesical crónica (5% grado  $\geq 3$ ), frente al 41,6% de los pacientes operados. Estos resultados probablemente son debidos a que las dosis administradas en tratamientos radicales son superiores a las empleadas en la RT postoperatoria.

Sin embargo, no se ha podido establecer asociación significativa entre la intencionalidad del tratamiento y la continencia post-RT o con la hematuria tras RT ni tampoco para las demás variables terapéuticas (hormonoterapia, tipo de linfadenectomía realizada y/o complicaciones postquirúrgicas).

#### IV.7.3.4. VARIABLES DOSIMÉTRICAS.

La asociación entre la duración del tratamiento de radioterapia y el fraccionamiento utilizado, no se relaciona estadísticamente con el desarrollo de toxicidad urinaria crónica.

La toxicidad urinaria crónica grave ha resultado superior (6,3%) en los pacientes que reciben dosis más altas en vejiga (superiores a 60 Gy), frente a las cifras algo más contenidas en los rangos de dosis a vejiga inferiores (3-4%), pese a no haberse podido demostrar asociación estadísticamente significativa (FIGURA 52). La incidencia de hematuria grave fue discretamente superior en los pacientes con dosis medias por encima de los 60 Gy (6,3% frente al 1-2% de los demás subgrupos).



**FIGURA 52. Porcentaje de pacientes con toxicidad urinaria crónica en función del rango de dosis media a la vejiga.**

La dosis media vesical y la incontinencia tras la RT ( $p=0,027$ ) se asocian estadísticamente, objetivándose de forma clara en los resultados una incidencia bastante

mayor de incontinencia grave, en los pacientes de los subgrupos de dosis medias a vejiga superiores (25% de incontinencia grave en los pacientes que recibían dosis medias superiores a 60 Gy en vejiga, frente al 3-6% de toxicidad grave en los pacientes con dosis inferiores).

Aun sin relación estadísticamente significativa, se observa una menor incidencia de toxicidad urinaria crónica en volúmenes de vejiga inferiores a los 100 cc, mientras que la incidencia crece especialmente a partir de volúmenes vesicales superiores a los 200 cc. Tampoco existe asociación estadística entre el volumen vesical y la continencia tras la RT o la hematuria, ni se ha podido establecer correlación con el V70 y el V65 vesicales.

Los parámetros de dosis y volumen rectales respecto a la toxicidad urinaria crónica, no son significativos, pero se observa asociación estadística ( $p=0,007$ ) entre la dosis media en recto y la hematuria. La incidencia de hematuria grave es de un 5% en los pacientes con una dosis a recto entre los 55 y los 60 Gy, bastante alejada del 1-1,5% de los demás subgrupos estratificados según rango de dosis media a recto. Es plausible que existan anatomías complejas en pacientes que presentan también dosis medias altas a vejiga y que justifican la evolución clínica.

Si consideramos la posible influencia de la dosis prescrita a la próstata en la cistitis crónica, encontramos que, en este caso, sí se han correlacionado estadísticamente ambas variables ( $p= 0,033$ ), evidenciándose además más casos y más severos (aunque no se ha demostrado influencia sobre la incontinencia), cuando la dosis media alcanzada por el PTV es superior a 79 Gy. También se ha podido determinar asociación estadística ( $p=0,01$ ) entre la dosis sobre vesículas seminales y la cistitis crónica (no así con la hematuria ni la incontinencia), objetivándose además que casi la totalidad de los casos aparecen con dosis superiores a 50 Gy.

En relación con la irradiación pélvica, sólo se ha podido demostrar asociación estadísticamente significativa con el desarrollo de hematuria ( $p=0,045$ ).

Considerando la posible influencia del tamaño del PTV prostático/lecho, se observa que, en los volúmenes menores, casi no se inducen casos de toxicidad urinaria crónica.

#### **IV.7.4. TOXICIDAD RECTAL CRÓNICA.**

##### **IV.7.4.1. VARIABLES CLÍNICAS.**

Al valorar los resultados de los posibles factores clínicos de riesgo de aparición de toxicidad rectal crónica o de su severidad, hemos encontrado nuevamente que, ni la edad, ni el antecedente de un tumor previo al CaP, los antecedentes de factores de riesgo cardiovascular o el antecedente de patología autoinmune, influyeron en los resultados. Respecto al historial previo de patología anorrectal, tampoco hemos podido encontrar significación estadística en una potencial asociación ( $p=0,062$ ), sin embargo, observamos que la rectitis crónica grave aparece de forma mucho más frecuente en el subgrupo de pacientes con dicho antecedente (11,8 vs 2,3%). Aunque la enfermedad diverticular tampoco pudo ser demostrada como factor de riesgo con significación estadística para toxicidad rectal crónica ( $p=0,055$ ), sí que se aprecia al analizar los resultados, como la rectitis crónica grave aparece mucho más frecuentemente en los pacientes con divertículos previos a la RT (20% vs 2,5%).

En relación con la hipótesis de la influencia del consumo de fármacos anticoagulantes y/o antiagregantes en la toxicidad rectal crónica tras RT, se ha podido evidenciar que, entre los pacientes con tratamiento activo con estos fármacos, un 20% desarrolló algún grado de toxicidad rectal crónica, fundamentalmente leve-moderada (83,33%) frente al 21,6% de los pacientes que no requerían de este tipo de medicación (siendo leve-moderada en el 88,46% de los casos). La toxicidad grave resultó levemente superior en el subgrupo anticoagulado (3,3% vs 2,5%), habiéndose podido llegar a establecer asociación estadística entre el consumo de este tipo de fármacos y la rectitis crónica ( $p=0,015$ ).

Respecto a la sintomatología inicial a nivel urinario de los pacientes o los antecedentes de cirugías urológicas, no se ha podido demostrar asociación estadística con la toxicidad rectal crónica. Sin embargo, la toxicidad grave aparece de forma ligeramente más frecuente en aquellos pacientes con antecedentes de RTU (3,7%) u otras cirugías urológicas (5%) en comparación con los pacientes sin este tipo de antecedentes (con cifras de toxicidad rectal crónica del 2,5%).

#### **IV.7.4.2. VARIABLES TUMORALES.**

No se ha podido demostrar asociación estadística entre las variables tumorales tales como los factores histológicos adversos tanto en la biopsia y/o en el espécimen de prostatectomía o el tacto rectal, ni entre el grupo de riesgo según D'Amico, con la aparición de toxicidad rectal crónica.

#### **IV.7.4.3. VARIABLES TERAPÉUTICAS.**

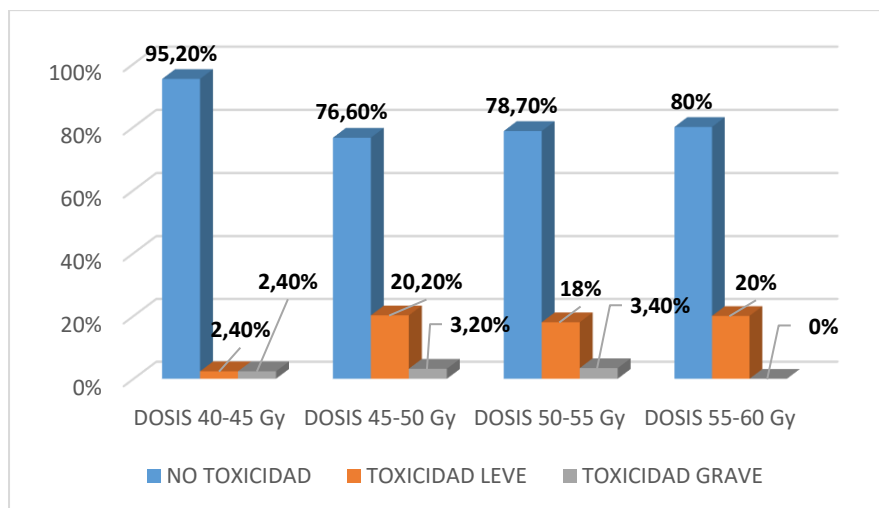
El 19,4% de los pacientes tratados con RT radical desarrollaron toxicidad rectal crónica (2,8% grado  $\geq 3$ ), frente al 31,3% de los pacientes operados, por lo que, pese a la no haber podido demostrar correlación estadística, sí que en los pacientes intervenidos la toxicidad rectal crónica es discretamente superior.

Para las demás variables terapéuticas (hormonoterapia, tipo de linfadenectomía realizada, estado de los márgenes y/o complicaciones postquirúrgicas) tampoco se ha podido demostrar asociación estadística.

#### **IV.7.4.4. VARIABLES DOSIMÉTRICAS.**

No se ha podido establecer relación estadística de una posible asociación entre la duración del tratamiento de radioterapia y el fraccionamiento utilizado, con el desarrollo de toxicidad rectal crónica.

No se ha podido demostrar asociación estadísticamente significativa entre la dosis media al recto y la toxicidad rectal crónica. Estratificando por rangos la dosis media a recto (**FIGURA 53**), encontramos que, la ausencia de clínica rectal a lo largo del seguimiento, era más frecuente (95,2%) en el subgrupo de rango de dosis a recto menor (de 40 a 45 Gy) frente al 75-80% de los demás subgrupos según rango de dosis, mientras que la incidencia de toxicidad rectal crónica aumentaba en dosis medias a recto superiores a 45 Gy. Las cifras de toxicidad grave eran muy bajas en todos los rangos de dosis media al recto.



**FIGURA 53. Porcentaje de pacientes con toxicidad rectal crónica en función del rango de dosis media al recto.**

Si se analiza el volumen rectal de los pacientes, tampoco podemos establecer asociación estadística con la sintomatología rectal crónica por RT pero se observa una menor incidencia de toxicidad en volúmenes de recto inferiores a los 100 cc y una incidencia de toxicidad grave muy superior en el subgrupo de pacientes con volúmenes rectales superiores a los 150 cc (7,5% vs 1,4-1,8% de los rangos inferiores de dosis media a recto).

No se ha podido establecer correlacionar estadísticamente la toxicidad rectal crónica con el V70 y el V65 rectales ni con la irradiación nodal. Tampoco con las dosis o volúmenes vesicales ni con la dosis prescrita sobre la próstata y/o las vesículas seminales o el tamaño del PTV prostático, aunque sí que los casos graves de proctitis crónica aparecen más comúnmente en los pacientes con rango de dosis superior a 60 Gy sobre vejiga, los 75 Gy de dosis media prescrita al PTV, las dosis en vesículas seminales superiores a 54 Gy y los tamaños de PTV superiores a 145 cc.

#### **IV.7.5. DISFUNCIÓN ERÉCTIL.**

##### **IV.7.5.1. VARIABLES CLÍNICAS.**

Aunque no se trate de un objetivo principal de este estudio, al analizar la disfunción eréctil, hemos encontrado nuevamente que, ni la edad, ni el antecedente de un tumor previo al CaP o los antecedentes de factores de riesgo cardiovascular influyeron en los resultados. Tampoco se ha evidenciado influencia de los tratamientos anticoagulantes

y/o antiagregantes, la existencia de patología anorrectal previa o la enfermedad diverticular de base.

Sin embargo, aunque también sin significación estadística, cabe destacar que un 83,3% de los pacientes con enfermedad autoinmune presentaron disfunción eréctil tras la RT frente al 72,8% del subgrupo sin este antecedente. Está descrito que, en la evolución de este tipo de enfermedades se desarrolla disfunción eréctil. La contribución directa *per sé* del tratamiento radioterápico recibido en el curso de su enfermedad autoinmune es desconocida

En relación con el antecedente de cirugías urológicas previas al tratamiento del CaP, encontramos que sí se ha podido establecer asociación estadística con la disfunción eréctil post-RT ( $p=0,008$ ), con cifras de incidencia del 80% en el subgrupo con cirugías previas no RTU, frente al 60-70% de los pacientes sin este antecedente.

El 89% de los pacientes que presentaban disfunción eréctil tras la RT, ya la presentaban previamente a la irradiación, frente al 8,3% sin clínica previa, con aparición de toxicidad sexual *de novo* tras la RT.

#### **IV.7.5.2. VARIABLES TUMORALES.**

No se ha podido demostrar asociación estadística entre las variables tumorales tales como los factores histológicos adversos tanto en la biopsia y/o en el espécimen de prostatectomía o el tacto rectal, con la aparición de disfunción eréctil.

El grado Gleason y/o el grupo de riesgo de D'Amico no exhiben relación, aunque los pacientes de riesgo alto presentan hasta un 92,5% de disfunción eréctil frente al 51-67% de los pacientes de riesgo bajo o intermedio. La ausencia de este tipo de toxicidad es claramente menor en los pacientes de riesgo más bajo (48,6% vs 7,5% de los pacientes de alto riesgo) estrechamente ligada a la falta de indicación de HT asociada a la RT.

#### **IV.7.5.3. VARIABLES TERAPÉUTICAS.**

No se ha podido demostrar relación entre la intencionalidad de la RT y el desarrollo de disfunción eréctil tras la RTE, con incidencias similares (72-75%) tanto en RT radical como en RT postoperatoria.

Cabe reseñar que un 92% de los pacientes con hormonoterapia, referían disfunción eréctil, frente al 51,6% de los pacientes sin bloqueo hormonal. Independientemente del posible efecto de la irradiación sobre este tipo de toxicidad, es sobradamente conocido y previamente mencionado, el papel de la hormonoterapia en el empeoramiento de la función sexual.

Para las demás variables terapéuticas (tipo de linfadenectomía realizada, estado de los márgenes y/o complicaciones postquirúrgicas) tampoco se ha podido demostrar su influencia en la disfunción eréctil.

#### **IV.7.5.4. VARIABLES DOSIMÉTRICAS.**

No se ha podido establecer evidencia estadística de una posible asociación entre la duración del tratamiento de radioterapia y el fraccionamiento utilizado, con la aparición de disfunción eréctil tras la RT.

En relación con la posible influencia de la dosis media en la vejiga en el desarrollo de disfunción eréctil, encontramos que, si bien no existe asociación estadística demostrada ( $p=0,067$ ), sí se percibe una tendencia al alza en dosis mayores en tanto que, el subgrupo de pacientes con rango de dosis media en vejiga superior a los 60 Gy, presentaron una incidencia del 87,5% de disfunción eréctil frente a cifras del 70-75% de este tipo de toxicidad en los rangos de dosis menores. Algo similar ocurre con el volumen vesical, observándose una incidencia mayor en volúmenes vesicales superiores a los 115 cc.

Con la dosis media en recto, sí se ha podido demostrar asociación estadística ( $p=0,012$ ), con una incidencia de disfunción eréctil del 87,5% en el subgrupo de 55 a 60 Gy, frente al 67-79% de los otros rangos de dosis, destacando que, por debajo de 50 Gy de dosis a recto, la incidencia de disfunción eréctil se mantuvo por debajo del 70%. Sin embargo, no se ha podido establecer relación con el volumen rectal o la irradiación ganglionar.

La incidencia de disfunción eréctil aumenta en dosis medias prescritas al PTV por encima de los 75 Gy, dosis en vesículas seminales superiores a los 54 Gy y tamaños de PTV prostático superiores a 150 cc (en todos los casos, sin asociación estadística).

## **IV.7.6. SECUELAS A LARGO PLAZO.**

### **IV.7.6.1. VARIABLES CLÍNICAS.**

Como en todos los análisis univariante previos, hemos observado que, ni la edad, ni el antecedente de un tumor previo al CaP, ni la sintomatología urinaria previa o los antecedentes de factores de riesgo cardiovascular influyeron en la aparición de secuelas tras la RT.

No se ha podido demostrar la asociación estadística del consumo de fármacos anticoagulantes y/o antiagregantes con el desarrollo de secuelas. Sin embargo, la incidencia de las mismas es de casi el doble en el subgrupo de pacientes que sí reciben este tipo de fármacos (11,1% vs 6,2%).

Algo similar ocurre con los antecedentes de enfermedad diverticular y/o patología autoinmune, sin asociación estadística pero con mayor incidencia de secuelas en los pacientes que refieren alguna de ellas, siendo en el caso de enfermedad autoinmune la incidencia del 17,6% frente al 7,4% de los pacientes sin este antecedente, lo que podría explicarse por el escaso número de pacientes con esta característica. Cifras similares se obtienen respecto de la patología anorrectal previa a la RT.

Sí se ha podido determinar asociación estadística con las cirugías urológicas previas a RT ( $p=0,007$ ). En relación con esto, objetivamos una incidencia de complicaciones no despreciable (14,3% tras RTU, 20% tras otro tipo de cirugías urológicas previas al tratamiento del CaP) frente a la baja tasa de complicaciones (6%) entre los pacientes sin este tipo de antecedente quirúrgico.

### **IV.7.6.2. VARIABLES TUMORALES.**

No se ha podido demostrar asociación estadística entre las variables tumorales tales como los factores histológicos adversos tanto en la biopsia y/o en la pieza de prostatectomía o el tacto rectal, con la aparición de secuelas tras la RT. Tampoco hay relación entre el grado Gleason y/o el grupo de riesgo de D'Amico, con cifras de complicaciones a largo plazo similares en todos los subgrupos.

### **IV.7.6.3. VARIABLES TERAPÉUTICAS.**

Retomando nuevamente la hipótesis inicial de que los pacientes tratados con intención radical pudieran presentar menor toxicidad (en este caso, secuelas a largo plazo) con la RT que los pacientes tratados con intención postoperatoria (adyuvante y/o rescate), encontramos que, con una probabilidad en el límite de la significación estadística ( $p=0,052$ ) no se puede demostrar claramente dicha asociación, si bien la incidencia de secuelas es ligeramente superior en el subgrupo de los pacientes prostatectomizados (8,3%) frente al de los pacientes tratados radicalmente (7,4%,  $n=21$ ), lo cual refrendaría esta hipótesis.

Para las demás variables terapéuticas, tampoco se ha podido demostrar asociación.

#### **IV.7.6.4. VARIABLES DOSIMÉTRICAS.**

No se ha podido establecer evidencia estadística de una posible asociación entre la duración del tratamiento de radioterapia y el fraccionamiento utilizado, con la aparición de secuelas tras la RT.

En relación con la posible influencia de la dosis media en el recto, encontramos que, con significación estadística ( $p=0,023$ ) queda demostrada la influencia en el desarrollo de secuelas. Esto queda patente al observar las cifras de los pacientes: La tasa de secuelas es del 15% en el rango de dosis media rectal de 55 a 60 Gy, frente al 9% del subgrupo de pacientes con dosis de 50 a 55 Gy y las incidencias muy inferiores (3-4%) de los subgrupos con rangos de dosis menores. Respecto al volumen rectal, aun sin asociación estadística, observamos de nuevo una tendencia a una mayor incidencia (12,5%) de secuelas en los pacientes con volúmenes rectales superiores a 150 cc, frente a los subgrupos con volúmenes menores (5-8%).

No se ha encontrado asociación con el V70 y el V65 rectales ni vesicales o con la irradiación nodal.

Aunque no se ha podido correlacionar estadísticamente la dosis media en vejiga con el desarrollo de secuelas tras la RT, también observamos un significativo incremento de la incidencia de secuelas en el subgrupo de pacientes en rango de dosis media vesical mayor a 60 Gy (12,5%) frente a cifras del 2-8% en todos los rangos de dosis inferiores. Tampoco hay asociación con el volumen vesical, pero de nuevo encontramos una

tendencia a una mayor incidencia de toxicidad en volúmenes superiores a los 200 cc de vejiga.

Tampoco existe asociación estadística entre el tamaño del PTV prostático/lecho y/o la dosis prescrita al PTV prostático y/o vesículas seminales con la aparición de secuelas, aunque se puede intuir una incidencia algo mayor a partir de dosis en PTV superiores a los 75 Gy y 54 Gy en vesículas seminales.

#### IV.7.7. RESUMEN DE LOS PRINCIPALES FACTORES PREDICTIVOS DE TOXICIDAD TRAS ANÁLISIS UNIVARIANTE.

En la **TABLA 33** se recoge un resumen de los principales factores predictivos para cada una de las toxicidades analizadas en este trabajo, agrupados según el tipo de variables, sintetizando lo expuesto en el análisis univariante. Se recogen aquellos factores para los que se ha descrito una influencia clara en los resultados, (*subrayándose los que han alcanzado significación estadística*).

TOXICIDAD	URINARIA AGUDA	RECTAL AGUDA	URINARIA CRÓNICA	RECTAL CRÓNICA
VARIABLES CLÍNICAS	<p>1. <u>Síntomas previos</u> (p=0,041 para incidencia y p=0,034) para severidad.</p> <p>2. RTU previa parece un factor protector.</p>	<p>1. Consumo de anticoagulantes (&gt;incidencia y severidad).</p> <p>2. Enfermedad diverticular (&gt;severidad).</p> <p>3. <u>Patología anal previa</u> (p=0,001).</p>	<p>1. Divertículos, &gt;incontinencia.</p> <p>2. Anticoagulantes &gt; incidencia de TUC e incontinencia. <u>Anticoagulantes</u>, &gt;severidad hematuria (p=0,038).</p> <p>3. <u>Síntomas previos</u>, &gt;TUC e incontinencia (p=0,040).</p> <p>4. <u>Incontinencia previa</u>, con &gt;incontinencia post-RT (p=0,001).</p> <p>5. <u>Cirugías previas</u>, &gt;incidencia y severidad de la</p>	<p>1. Patología anorrectal previa.</p> <p>2. Enfermedad diverticular previa.</p> <p>3. <u>Consumo de anticoagulantes</u> implica &gt;severidad (p=0,015).</p>

			incontinencia (p=0,002).	
VARIABLES TUMORALES	No se han encontrado.	No se han encontrado.	1. <u>Alto riesgo D'Amico</u> , >incidencia y severidad de TUC (p=0,044) y hematuria (p=0,020).	No se han encontrado.
VARIABLES TERAPÉUTICAS	1. En grupo de RT postoperatoria hay más síntomas previos, que a su vez son un factor predictivo.	1. RT radical implica < incidencia de toxicidad.	1. <u>RT radical</u> , >incidencia de TUC (p=0,024).	1. RT postoperatoria con >incidencia toxicidad.
VARIABLES DOSIMÉTRICAS	1. Dosis media vejiga >40 Gy. 2. Volumen vesical >400cc. 3. Dosis prescrita PTV próstata >76 Gy. 4. <u>Dosis vesículas seminales</u> >54 Gy (p=0,047). 5. Irradiación ganglionar. 6. PTV >227 cc.	1. Dosis media recto >50 Gy. 2. Volumen rectal >150 cc. 3. Dosis prescritas PTV próstata más bajas, < incidencia. 4. <u>Dosis vesículas seminales</u> >50 Gy, >incidencia (p=0,003). 5. Irradiación pélvica. 6. <u>PTV &gt;228 cc</u> (p= 0,006).	1. Dosis vejiga >60 Gy, >TUC y hematuria. <u>Dosis vejiga &gt;60 Gy</u> , >incontinencia (p=0,027). 2. Volumen vesical >200 cc, >incidencia y severidad de TUC. 3. <u>Dosis media recto alta</u> , >hematuria (p=0,007). 4. <u>Dosis prescrita próstata &gt;79 Gy</u> (p=0,033). 5. <u>Dosis vesículas seminales &gt;50 Gy</u> (p=0,010). 6. <u>Irradiación ganglionar</u> , > hematuria (p=0,045). 7. PTV de mayor tamaño, > TUC.	1. Dosis media recto altas. 2. Volumen recto >150 cc. 3. Dosis media vejiga. 4. Dosis PTV próstata >75 Gy. 5. Dosis vesículas seminales >54 Gy. 6. PTV >145cc.

**TABLA 33. Principales factores predictivos de toxicidad por RT para CaP.**

## IV.8. ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LA TOXICIDAD.

Tras el análisis univariante de cada variable y descrita su influencia (o ausencia de ésta) en las distintas toxicidades estudiadas para los pacientes de nuestra muestra, se ha realizado un análisis multivariante para cada toxicidad objeto de esta tesis, puesto que los pacientes reúnen diferentes factores de riesgo o predictivos de toxicidad a la vez (sean clínicos, tumorales, dosimétricos) y quizás, esto pudiera contribuir de modo sinérgico a una mayor incidencia o severidad de toxicidad debida a la RT.

El análisis multivariante de nuestro estudio se ha llevado a cabo elaborando árboles de decisión. Para dichos árboles, se han incluido las variables con asociación estadística significativa, mientras que, los diferentes tipos de toxicidad, se interpretan como variables dependientes.

### IV.8.1. ÁRBOL DE DECISIÓN PARA LA TOXICIDAD URINARIA AGUDA.

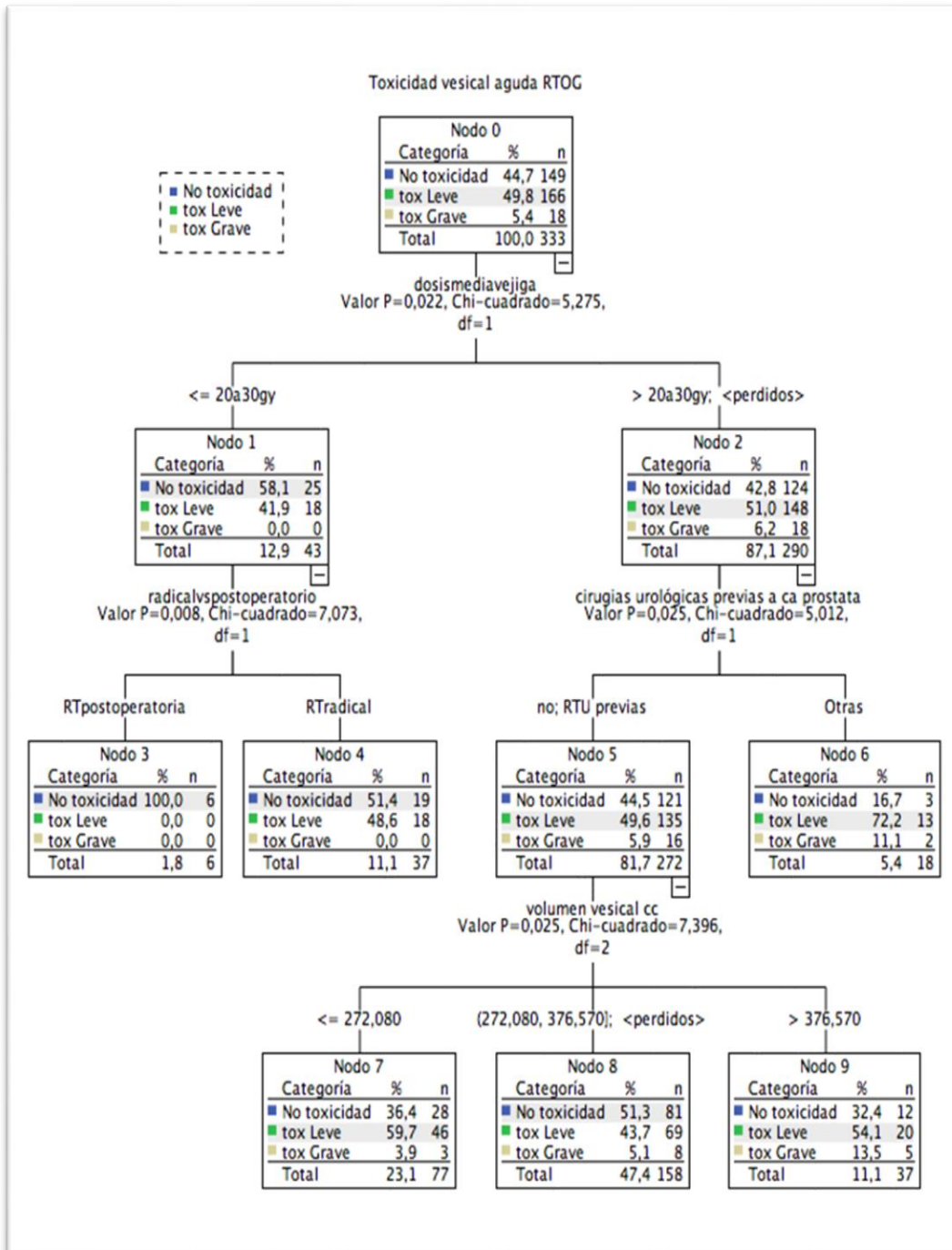
Respecto a la toxicidad vesical aguda y partiendo de la premisa (ya previamente reflejada en la estadística descriptiva de nuestro estudio) de que, para nuestra muestra, la toxicidad grave (grado 3 o superior) sólo ha afectado al 5,4% de los pacientes (n=18) según podemos observar en el *nodo 0*, podemos extraer las siguientes conclusiones, **FIGURA 54:**

- Valorando la influencia de la dosis media en vejiga, encontramos que, a dosis bajas (< 30 Gy) no se ha descrito ningún caso de toxicidad urinaria aguda grave (*nodo 1*), siendo además la toxicidad leve para este subgrupo, bastante contenida (42%, n=18). Además, todos los pacientes que referían toxicidad leve, pertenecían al grupo tratado con RT radical (*nodo 4*). Por lo tanto, el riesgo de complicaciones graves con dosis en vejiga menores a 30 Gy es del 0% (*nodo 1*,  $p=0,022$ ) y el riesgo de toxicidad para dosis en vejiga menores a 30 Gy, cuando la RT es postoperatoria (adyuvante o de rescate) también es del 0% (*nodo 3*,  $p=0,008$ ).

- Continuando con la influencia de la dosis media en vejiga, se señala que, para dosis superiores a 30 Gy, la toxicidad grave es del 6,2% (n=18) según observamos en el *nodo 2*. Si combinamos estos datos con el antecedente de cirugías urológicas ( $p=0,025$ ), encontramos que, con dosis en vejiga superiores a 30 Gy y antecedente quirúrgico, el

riesgo de toxicidad grave crece hasta el 11,1% (n=2) según podemos evidenciar en el *nodo 6*. Respecto a la toxicidad urinaria aguda leve, ocurre algo similar, de modo que, encontramos cifras globales de este tipo de toxicidad en pacientes con dosis media a vejiga superiores a 30 Gy, del 51% (n=148), según podemos apreciar en el *nodo 2*, pero si evaluamos este riesgo en pacientes con mismo rango de dosis vesical, pero con antecedente quirúrgico, el riesgo de toxicidad urinaria aguda leve crece sustancialmente hasta el 72,2%, según podemos observar en el *nodo 6*.

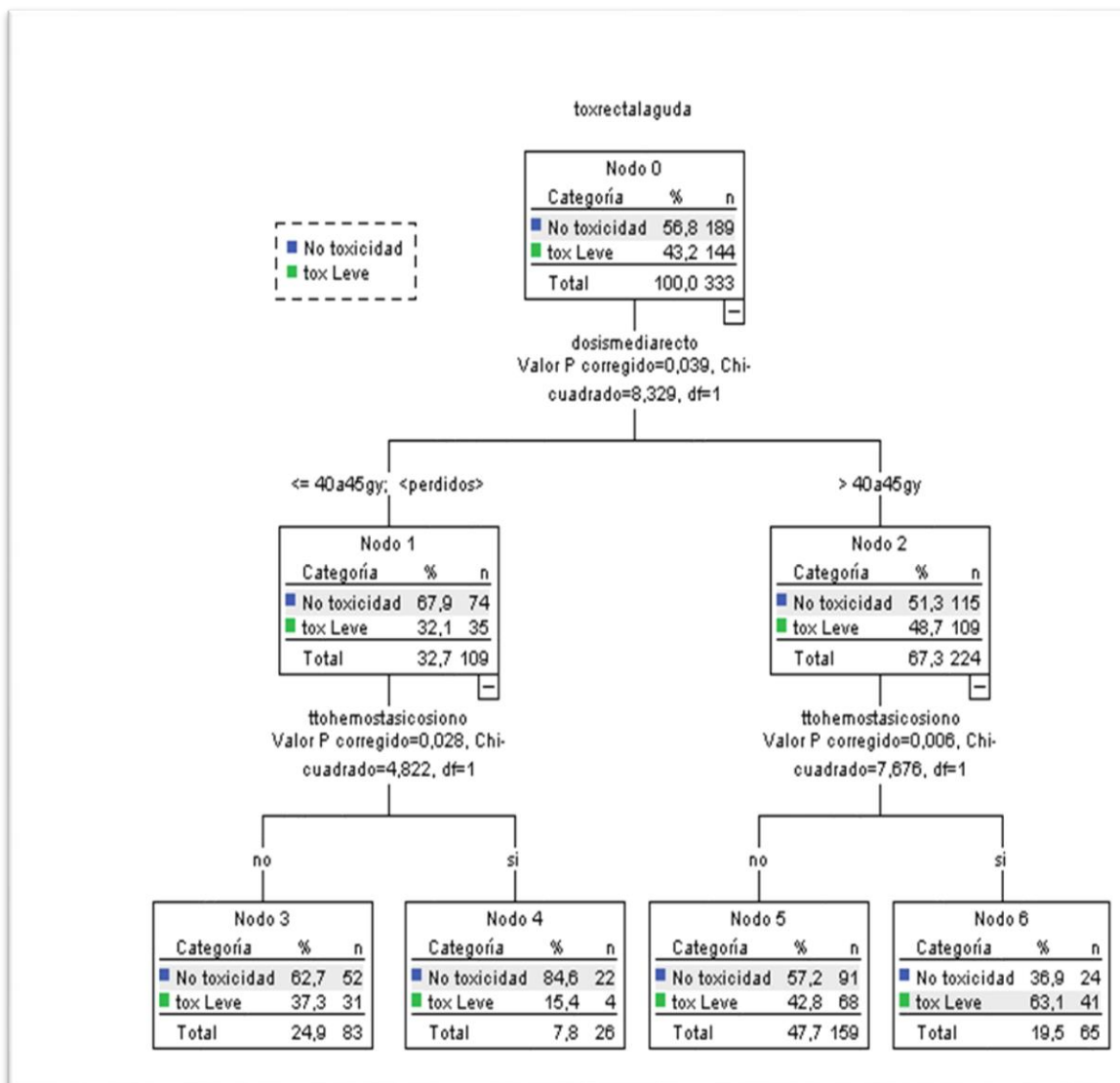
- Además, si en los pacientes con rango de dosis media en vejiga superior a 30 Gy y sin antecedentes de cirugías urológicas previas o únicamente con antecedente de RTU (*nodo 5*), valoramos además la posible influencia del volumen vesical ( $p=0,025$ ), encontramos que, para volúmenes vesicales superiores a 375 cc, el riesgo de toxicidad grave es del 13,5% (*nodo 9*), bastante superior al mismo riesgo para pacientes con misma dosis en vejiga y misma situación respecto a los antecedentes quirúrgicos, pero con volumen en vejiga menor a 272 cc, en los que el riesgo de toxicidad vesical grave es sólo del 3,9% (*nodo 7*).



**FIGURA 54. Árbol de decisión para toxicidad urinaria aguda.**

#### IV.8.2. ÁRBOL DE DECISIÓN PARA LA TOXICIDAD RECTAL AGUDA.

Retomando nuevamente las cifras de toxicidad rectal aguda reportadas previamente (43,2% de toxicidad leve, con ausencia de toxicidad grave) reflejadas en el *nodo 0* y, analizando los nodos de la **FIGURA 55**, realizando un análisis multivariante que incluya las variables con significación clínica, obtenemos las siguientes conclusiones:



**FIGURA 55. Árbol de decisión para toxicidad rectal aguda.**

- Considerando la influencia de la dosis media en recto ( $p=0,039$ ), encontramos que, el subgrupo de pacientes con dosis inferiores a 45 Gy presentan un riesgo de toxicidad rectal aguda menor, concretamente de un 32,7% (*nodo 1*). Justo lo opuesto ocurre en el subgrupo con dosis superiores a 45 Gy, cuyo riesgo se eleva hasta el 48,7% (*nodo 2*).

- Si valoramos la influencia del tratamiento anticoagulante para cada subgrupo de pacientes (según la dosis media en recto), vemos que, entre los que presentaban dosis medias en recto superiores a 45 Gy, el hecho de recibir dicho tratamiento médico, es un factor de riesgo ( $p=0,006$ ) que incrementa el riesgo de toxicidad rectal para este subgrupo

hasta el 63,1% (*nodo 6*) frente al 42,8% de los pacientes que no toman este tipo de fármacos (*nodo 5*).

- Sin embargo, considerando del mismo modo el posible efecto de los fármacos anticoagulantes y antiagregantes en los pacientes con dosis medias rectales inferiores a 45 Gy ( $p=0,028$ ), encontramos que, el riesgo de toxicidad rectal aguda leve es del 37,3% ( $n=31$ ) para los pacientes que no reciben este tratamiento (*nodo 3*) frente al 15,4% ( $n=4$ ) de los que sí los reciben (*nodo 4*), probablemente debido al tamaño muestral.

### IV.8.3. ÁRBOL DE DECISIÓN PARA LA TOXICIDAD URINARIA CRÓNICA.

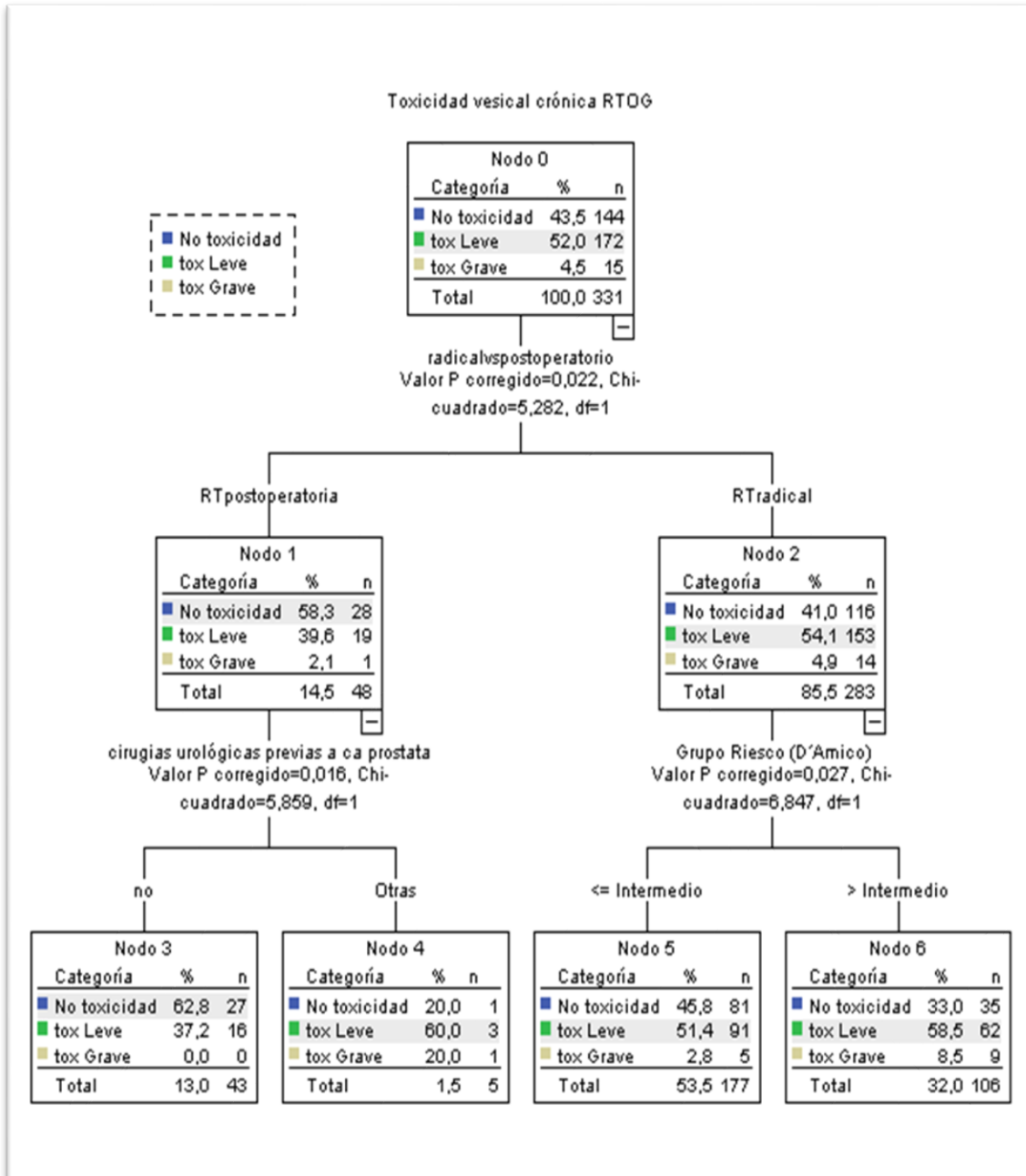
En el capítulo de toxicidad urinaria crónica, que podemos valorar en base al árbol de decisión de la **FIGURA 56**, partimos de cifras de toxicidad leve del 52% frente a sólo un 4,5% de toxicidad grave (*nodo 0*).

Atendiendo a la intencionalidad del tratamiento, concluimos que, con una  $p=0,022$ , la toxicidad leve se incrementa ligeramente hasta el 54,1% (*nodo 2*) y la grave hasta el 4,9% (*nodo 2*), en los pacientes tratados con intención radical (dosis prescritas más altas) frente al 39,6% de toxicidad leve y 2,1% de toxicidad grave de los pacientes tratados con RT postoperatoria (*nodo 1*).

Los pacientes sometidos a RT de rescate o adyuvante y por tanto, prostatectomizados, sometidos además a otras cirugías urológicas previas al tratamiento oncológico de su CaP (*nodo 4*) presentaron una toxicidad vesical crónica leve de un 60% y grave de un 20%, muy superiores ( $p= 0,016$ ) a los que no referían antecedentes de otras cirugías urológicas (*nodo 3*), que presentaron una toxicidad leve de un 37% y ningún caso de toxicidad grave vesical de forma crónica, a su vez sustancialmente inferiores al global de la serie (*nodo 0*).

Los pacientes con CaP de riesgo alto tratados con RT radical ( $p=0,027$ ) tuvieron hasta un 8,5% de toxicidad urológica crónica grave (*nodo 6*), en relación con la indicación de irradiación pélvica, que a su vez implica un volumen vesical irradiado mayor, frente al 2,8% de toxicidad urinaria crónica grave aparecida en los pacientes sin irradiación ganglionar pélvica y por tanto con un volumen vesical irradiado menor (riesgos bajo e intermedio) del *nodo 5*. Este riesgo incrementado de cistitis crónica grave del 8,5% en los

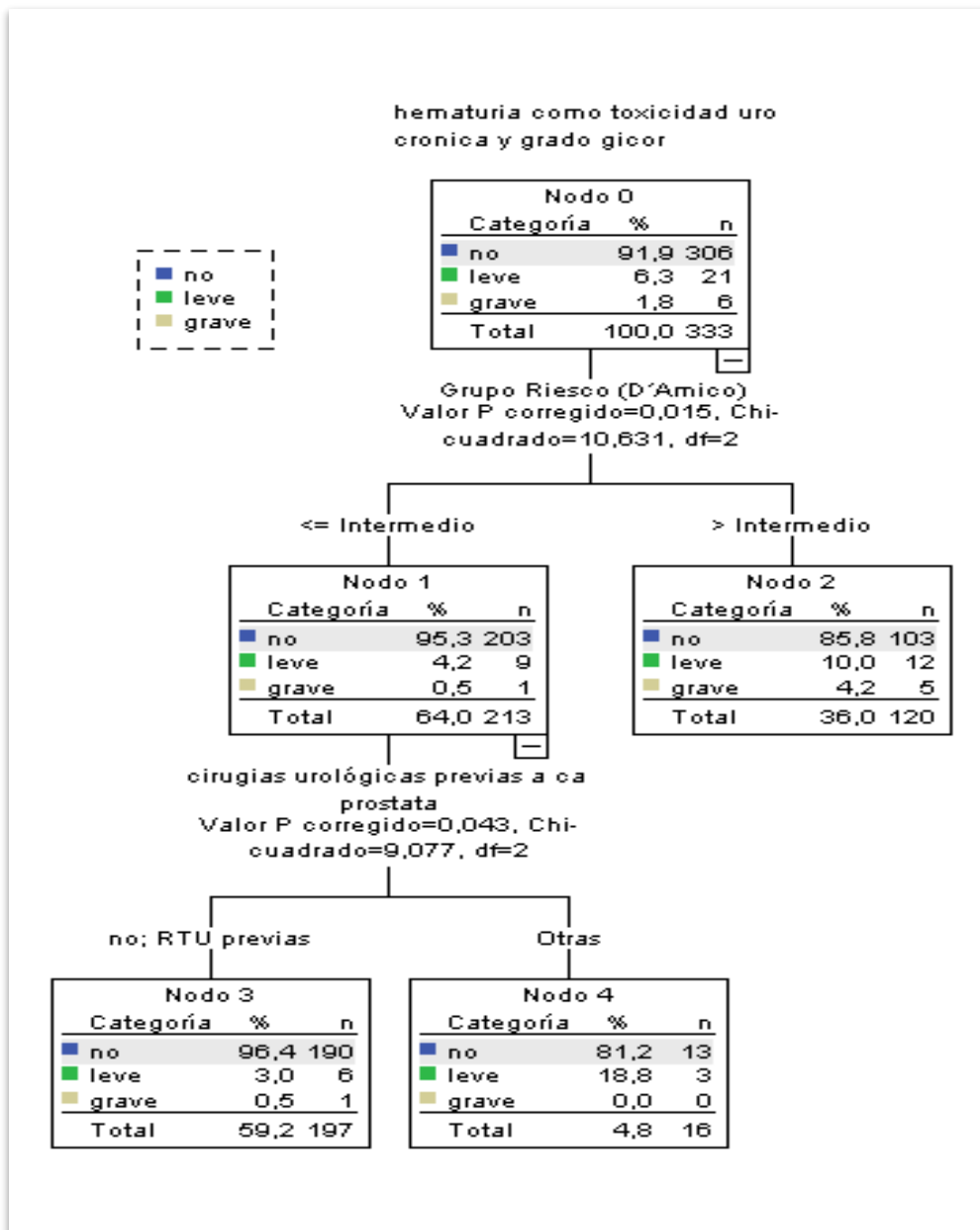
pacientes de alto riesgo con tratamiento radical, prácticamente duplica el riesgo de complicaciones graves a este nivel del global de la muestra (4,5%) proporcionado en el *nodo 0*.



**FIGURA 56. Árbol de decisión para toxicidad urinaria crónica.**

Respecto al riesgo de desarrollar hematuria (como manifestación de toxicidad urinaria crónica) que se recoge en la **FIGURA 57**, el riesgo para el global de la muestra es bajo (6,3% de riesgo de hematuria leve y 1,8% de riesgo de hematuria grave) según se refleja en el *nodo 0*. Sin embargo, en el análisis multivariante, obtenemos que, los

pacientes de riesgo bajo o intermedio (*nodo 1*) y por lo tanto sin irradiación ganglionar, pero que refieren antecedente de cirugías previas urológicas ( $p=0,043$ ), presentan un riesgo de desarrollar hematuria de forma leve del 18,8% (*nodo 4*) frente al 3% de los que no presentan este tipo de intervenciones urológicas (*nodo 3*). Los pacientes de riesgo alto (irradiación pélvica) tienen un riesgo de hematuria leve del 10% y de hematuria grave del 4,2% (*nodo 2*) y por tanto, bastante superiores ( $p=0,015$ ) a los ya mencionados 6,3% y 1,8%, respectivamente, del global de la serie (*nodo 0*).



**FIGURA 57. Árbol de decisión para hematuria.**

#### IV.8.4. ÁRBOL DE DECISIÓN PARA LA TOXICIDAD RECTAL CRÓNICA.

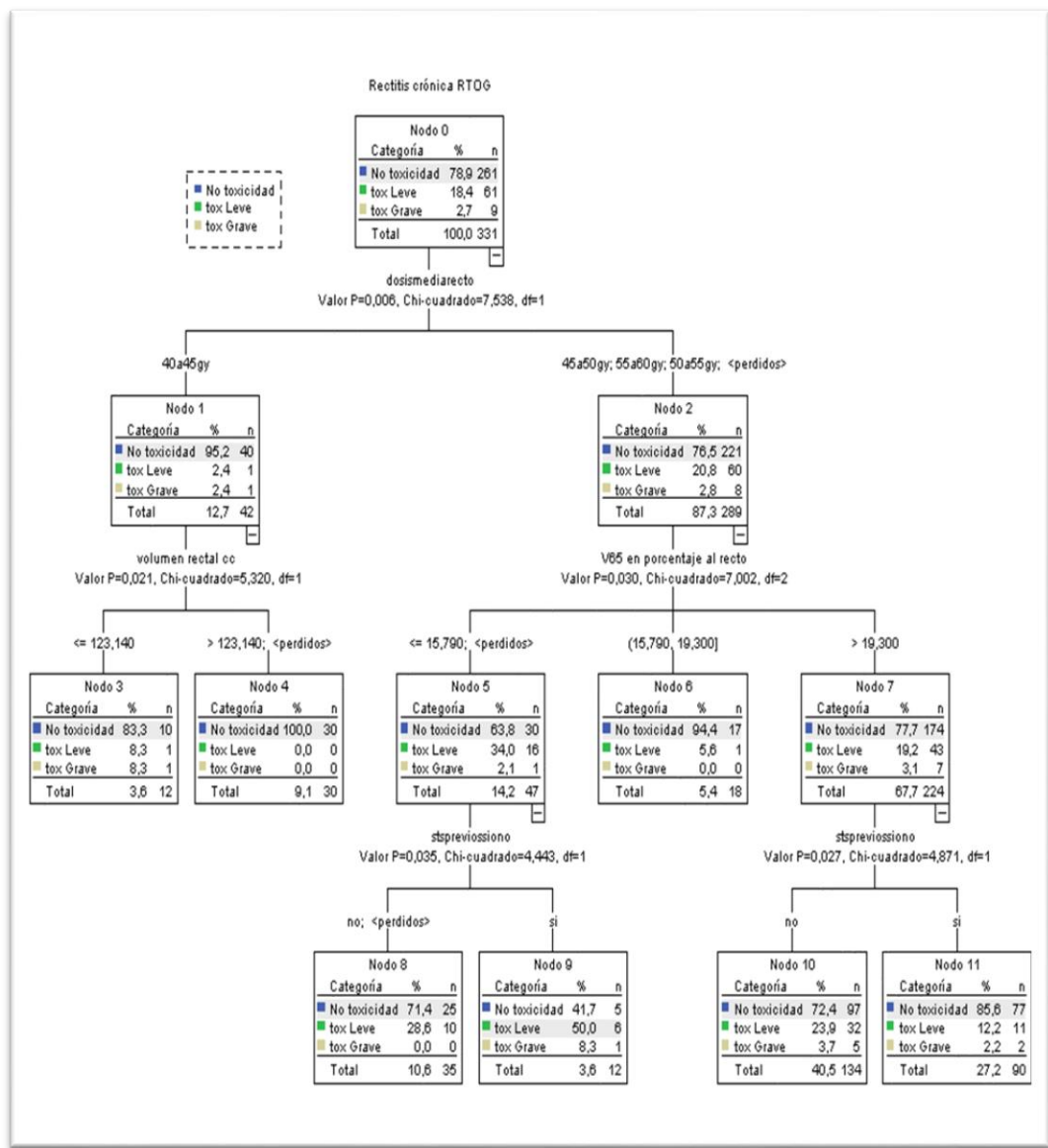
El análisis multivariante de la toxicidad rectal crónica se ofrece en la **FIGURA 58**.

Partiendo de un riesgo de toxicidad leve del 18,4% y de toxicidad grave del 2,7% (*nodo 0*), encontramos que, si añadimos la posible influencia de la dosis media sobre recto, con una  $p=0,006$ , el riesgo de toxicidad leve se reduciría hasta el 2,4% cuando la dosis media en recto fuera inferior a los 45 Gy (*nodo 1*). Sin embargo, este riesgo de toxicidad leve rectal se incrementaría hasta el 20,8% en los pacientes con dosis medias en recto superiores a los 50 Gy (*nodo 2*). La toxicidad grave también se ve influenciada por la dosis media en recto (*nodos 1 y 2*), aunque en menor medida, probablemente porque las cifras globales ya son bajas de por sí (*nodo 0*). De este modo encontramos que, para dosis medias rectales inferiores a 45 Gy, el riesgo de toxicidad grave se reduce ligeramente hasta el 2,4% (*nodo 1*) mientras que, para dosis medias rectales superiores, el riesgo crece hasta el 2,8% (*nodo 2*).

Además de la mencionada influencia en el incremento y la severidad de la toxicidad rectal para dosis medias en recto más altas, encontramos que la rectitis crónica se asocia de forma significativa ( $p=0,021$ ) con el volumen rectal, de modo que para pacientes con volumen rectal en la planificación dosimétrica superior a 125 cc, encontramos un riesgo de rectitis crónica grave del 8,3% (*nodo 3*) frente al ya reportado 2,7% del global de la serie (*nodo 0*).

Continuando el análisis, con una  $p=0,030$ , los pacientes con dosis medias altas en recto  $>45$  Gy (*nodo 2*) con un V65 en recto mayor del 19% presentan casi un 20% de toxicidad leve y 3,1% de toxicidad grave a nivel rectal (*nodo 7*) y por lo tanto, por encima en comparación con el global de la serie (*nodo 0*).

Para terminar, con una  $p=0,035$ , la influencia de los síntomas previos a la RT incrementa, en los pacientes que la refieren, aun con un V65 en recto bajo (inferior al 15%) incrementa la toxicidad leve hasta un 50% y la grave hasta un 8,3% (*nodo 9*) frente al 28,6% y 0% de toxicidades leve y grave, respectivamente, de los pacientes sin este tipo de antecedentes (*nodo 8*).



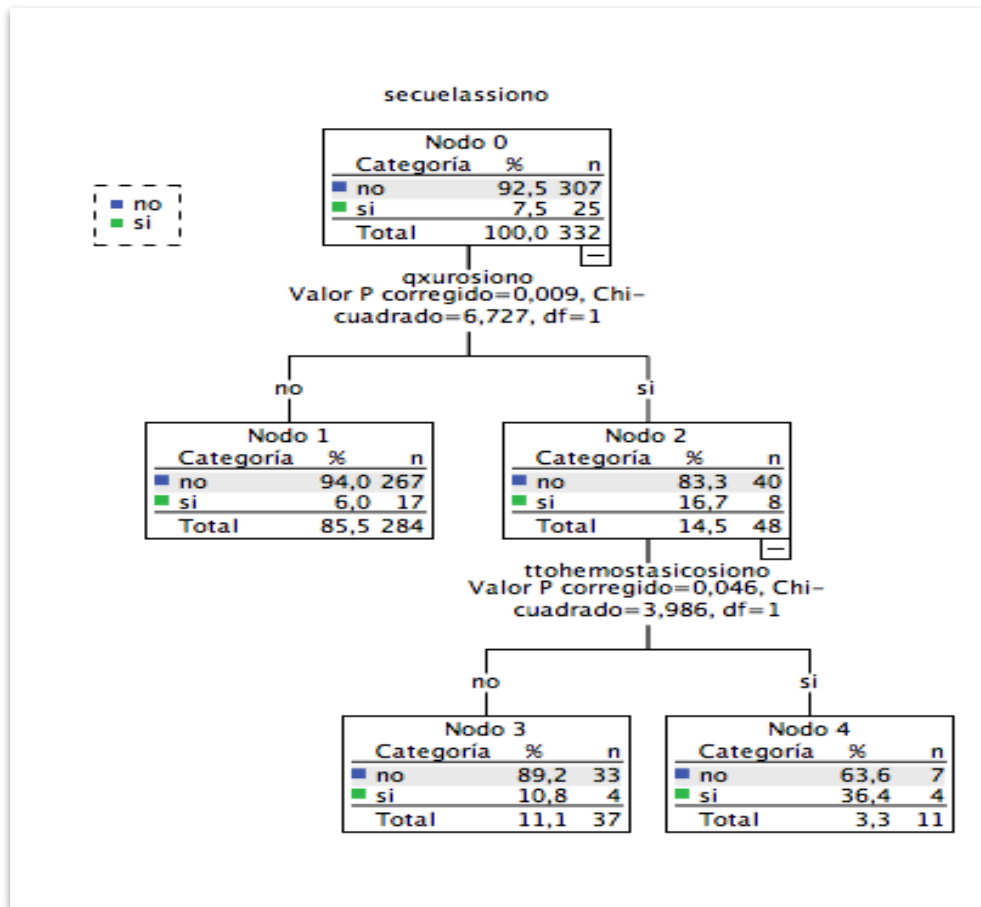
**FIGURA 58. Árbol de decisión para toxicidad rectal crónica.**

**IV.8.5. ÁRBOL DE DECISIÓN PARA SECUELAS A LARGO PLAZO.**

En la **FIGURA 59** observamos el análisis multivariante correspondiente a la aparición de secuelas tras RT.

El riesgo de desarrollar complicaciones graves y/o permanentes tras la RT es del 7,5% para el total de nuestra muestra (*nodo 0*), si consideramos la influencia de las cirugías previas obtenemos que, con una  $p=0,009$ , el riesgo se eleva hasta el 16,7% ( $n=8$ ) para los pacientes previamente intervenidos a nivel urológico (*nodo 2*) frente al 6% ( $n=17$ ) de los pacientes sin este antecedente (*nodo 1*). Pero si además de referir este antecedente, el paciente está anticoagulado, el riesgo de complicaciones se dispara

( $p=0,046$ ) hasta un 36,4% ( $n=4$ ), según se refleja en el *nodo 4*, frente al 10,8% ( $n=4$ ) de los pacientes con antecedente quirúrgico, pero sin anticoagulación (*nodo 3*).



**FIGURA 59. Árbol de decisión para secuelas.**

Por lo tanto, si bien el riesgo de complicaciones es bajo, existe una diferencia sustancial entre el 6% de los pacientes sin cirugías previas y sin anticoagulación (*nodo 1*), frente al subgrupo con antecedentes quirúrgicos y anticoagulación (*nodo 4*), con un riesgo incrementado del 36,4% que implica que de cada tres pacientes tratados con estos condicionantes previos, al menos uno tenga secuelas graves tras la RT, requiriendo, por tanto, una vigilancia muy estrecha de los mismos, una información de riesgos pormenorizada y la posibilidad de replantearse otras alternativas terapéuticas.

#### **IV.8.6. APLICACIONES PRÁCTICAS DE LOS ÁRBOLES DE DECISIÓN.**

La utilidad práctica de los árboles de decisión es influir en la práctica clínica habitual, como herramienta para poder predecir la toxicidad esperada de un paciente. Esto

permite, en el caso de existir alternativas terapéuticas razonables para ese paciente, poder ofertárselas y en caso de ser el tratamiento radioterápico la única opción disponible, realizar un seguimiento estrecho, y plantear medidas preventivas, explicando a los pacientes el riesgo individualizado del tratamiento.

Existen algunas estrategias para intentar disminuir la dosis media en recto y vejiga y con ello, reducir su influencia en la toxicidad sobre estos órganos de riesgo. Esto permite plantear en ciertos pacientes que reúnan varios factores de riesgo, el uso de medidas como emplear espaciadores de hidrogel, disminuir las dosis de RT o derivar a los pacientes a técnicas especiales.

Respecto a la toxicidad crónica, los pacientes con riesgos más elevados, debidamente informados de ello, puedan beneficiarse de un seguimiento más estrecho. Como ejemplo, si en la radioterapia de rescate para una recidiva bioquímica, un paciente refiere una cirugía previa urológica diferente de la prostatectomía, se estima que, remitiéndonos a la **FIGURA 56**, el riesgo de toxicidad grave crónica urológica puede llegar al 20%. Con estas cifras, es aceptable considerar seguimiento estrecho, o establecer, como ocurre con otras opciones terapéuticas, contraindicaciones relativas al empleo de RTE. Para ello, habrá que considerar factores clínicos como la edad del paciente o su comorbilidad y factores tumorales como son el tiempo de duplicación del PSA o el intervalo desde la cirugía hasta la RB.

Es necesario recordar que, muchos de los efectos secundarios de la RTE en el CaP no son inmediatos, sino que ocurren tiempo después, por lo que el seguimiento de los pacientes, tengan o no factores predictivos de alto riesgo de toxicidad, son fundamentales (335). Los posibles factores sobre los que se han demostrado alguna relación de causalidad con la toxicidad presente en pacientes, pueden constituir dificultades para otros tratamientos oncológicos que pudieran considerarse como alternativa para evitar la toxicidad por RT.

Las conclusiones elaboradas son una extrapolación de un modelo basado en un análisis retrospectivo, si bien la condición clínica humana individual puede no obedecer a modelos estadísticos perfectos.



## **V. DISCUSIÓN.**

**“No puedes esperar construir un mundo mejor sin mejorar a las personas. Con ese fin, cada uno de nosotros debe trabajar para su propio progreso y al mismo tiempo, compartir una responsabilidad general con toda la humanidad. Nuestro deber particular es ayudar a aquellos a quienes creamos que podemos ser más útiles.”** *(Marie Curie).*



## **V. DISCUSIÓN.**

### **V.1. CONSIDERACIONES GENERALES.**

En la era de la oncología personalizada y de la radioterapia de precisión, encontrar factores que permitan predecir la toxicidad de los tratamientos oncológicos (414) podría resultar clave para decidir qué opción terapéutica puede ser la óptima para recomendar a los pacientes y con ello, minimizar la necesidad de tratamientos posteriores para las posibles complicaciones y secuelas (415) (416).

La revisión de la literatura que aborda la temática de la toxicidad tanto por EBRT (417) (418) (419) (420) (421) como por cirugía (422), analiza los efectos adversos urinarios y rectales, como medidas imprescindibles para determinar los resultados y la calidad de vida tras el tratamiento del cáncer de próstata. Si bien los artículos sobre toxicidad postquirúrgica y radioinducida son numerosos, existen pocos trabajos que estudien los factores predictivos (359) de efectos secundarios tras EBRT, comparando simultáneamente a los pacientes con tratamiento radioterápico exclusivo frente a los que reciben radioterapia postoperatoria.

La indicación emergente en su día, en la época de inicio de este análisis, de RT adyuvante en pacientes pT3 y/o con márgenes positivos a raíz de los cuatro estudios fase III previamente referenciados (231) (233) (234) (235) y el aumento de los pacientes remitidos para RT de rescate tras fracaso bioquímico postquirúrgico, acrecentó el interés por el análisis de la influencia de la cirugía en la toxicidad radioinducida, sobre todo a la hora de seleccionar a los pacientes que se pueden beneficiar de un rescate local.

El presente trabajo aporta la experiencia en el tratamiento de 333 pacientes que han recibido tanto EBRT radical como postoperatoria, comparando los resultados obtenidos en materia de toxicidad. De modo análogo a algunos estudios previos (388) (389) (423), se han analizado factores dosimétricos y la influencia de la escalada de dosis, pero además, en el trabajo actual, se ha considerado también la influencia de factores clínicos previos al tratamiento, como enfermedades asociadas y tratamientos farmacológicos, introduciendo otros parámetros como las cirugías previas y la influencia de sus secuelas en la aparición de toxicidad.

Las cifras de toxicidad obtenidas en nuestra serie son bajas [21-55,3%], sin haberse advertido ningún caso de toxicidad grado 5 y con una escasa incidencia de toxicidad grave

(≥3) de aproximadamente el 3,5% [1,5%-5,4%], semejantes a las de otros trabajos publicados de toxicidad, como el de Michalsky et al. (417). En este estudio, se reportan cifras de toxicidad grave del 2-4%, incluyendo sólo tumores T1-T2 y con un seguimiento para valorar toxicidad tardía, de sólo 2,4 años de media [0,4-3,2]. Respecto al estudio de la EORTC, con un seguimiento inferior al nuestro (42 meses) aunque con un número de pacientes discretamente superior (n=415), los resultados también resultan similares, con cifras bajas para todas las toxicidades, muy pocos casos de toxicidad grado 4 y sin haberse descrito ningún caso de toxicidad grado 5 (331) (424).

Por lo tanto, de un modo general, habiendo obtenido resultados muy similares a los de otros estudios internacionales, podemos afirmar que la RT, sea cual sea su indicación para CaP, es un tratamiento con cifras de toxicidad grave muy bajas.

## **V.2. REVISIÓN DE LA LITERATURA Y COMPARACIÓN DE RESULTADOS.**

### **V.2.1. COMPARATIVA DE INCIDENCIA PARA CADA TOXICIDAD.**

Con una cifra de toxicidad urinaria aguda (55,3%) en la línea de las de otros trabajos (334) (124), no hemos podido demostrar correlación entre la incidencia de la misma y el desarrollo de toxicidad urinaria crónica (56,15%), fenómeno que por el contrario sí han descrito autores como Zelefsky (333) y Peach (313). Es cierto que la cifra de cistitis crónica obtenida es bastante similar a la de cistitis aguda, por lo que probablemente, aunque sin certeza estadística, sí se pueda intuir dicha relación, de modo que, los pacientes que desarrollen sintomatología aguda, pudieran ser los que posteriormente desarrollasen toxicidad tardía.

Nuestras cifras de cistitis crónica, incluso analizadas por grados, son semejantes a los de otros trabajos sobre toxicidad. Así, la toxicidad urinaria crónica grado 2 se sitúa en el 19,5% y la grado 3, en el 3% y por lo tanto, con resultados muy parecidos a los de estudios como el de Ohri, con un 17% y un 3%, respectivamente (388) o el de De Meerler (419), con un 19 y un 3%, pese a emplear éste último técnicas de intensidad modulada. Por lo tanto, los resultados de toxicidad corresponden a los de centros de otros países, aportando una homogeneidad y consistencia que debe ser tenida en cuenta a la hora de poder extrapolar las conclusiones.

De igual modo, nuestros datos de toxicidad rectal grave aguda (1,5%) y crónica (2,7%) fueron inferiores a la de otros trabajos como el de Laura Vera, que refieren cifras de sangrado rectal de hasta el 17% con un seguimiento de sólo 18 meses y con una muestra muy inferior (n=132). Vera refiere asociación estadística entre la toxicidad aguda y la crónica rectales y, además, entre la aparición de sangrado rectal con el PSA al diagnóstico (425).

Considerando además la comparación con otros trabajos que abordan la toxicidad rectal, como el ya mencionado de De Meerler (419), nuestras cifras son menores para la toxicidad grado 2 rectal tardía, con un 9% de casos frente al 17% de su serie (que empleaba IMRT). La toxicidad rectal crónica grave radioinducida es semejante y muy escasa, en ambos casos (1-2%) y similar a la de otros análisis de toxicidad como el de Ohri (388).

Sin embargo, las cifras de disfunción eréctil que manejamos en nuestro estudio son superiores (73%) a las que reportan otros autores (59-73%) (328). Esto puede ser debido a que este evento no es una de las variables que hemos analizado pormenorizadamente ni, por supuesto, objetivo primordial de este trabajo, sino que simplemente se ha recogido de forma incidental, por lo que, a diferencia de otros estudios como el ProtecT (328), no se han categorizado los resultados siguiendo escalas validadas. En relación con los resultados de nuestra serie, hemos podido constatar una clara influencia de la disfunción eréctil previa, al igual que en otros trabajos como el Hamstra (426).

En relación con las secuelas a largo plazo de nuestra serie, la incidencia de las mismas a lo largo del seguimiento del estudio es baja (inferior al 7,5%) aunque por encima de las descritas en otras series como la de Linton (427), probablemente porque éste se centra en las repercusiones en calidad de vida en relación con el ámbito gastrointestinal (fístulas, colostomías), siendo por el contrario las secuelas urinarias las más frecuentes en nuestra muestra. En este sentido, sí que probablemente las nuevas técnicas puedan disminuir la aparición de este tipo de complicaciones, tal y como se expone en revisiones como la de Matta (370).

## **V.2.2. COMPARATIVA DE POTENCIALES FACTORES PREDICTIVOS.**

### **V.2.2.1. FACTORES CLÍNICOS.**

Al igual que en los estudios de Jani (330) o Lim (360), tras nuestro análisis, la edad no se considera una variable que aumente el riesgo de complicaciones (no se demostró asociación estadística en ambos casos) y, por tanto, no debe ser considerada como un factor limitante en la indicación de RT, tanto radical como postoperatoria, siempre y cuando no vaya ligada a un estado funcional adverso que contraindique el tratamiento (428). Trabajos más recientes como el de Yamazaki vienen a confirmar nuestros resultados, exponiendo de igual modo la ausencia de relación entre edad y toxicidad, tras haber revisado los historiales de pacientes de edades superiores a los 80 años tratados con RTE y/o BQ y sin haber advertido diferencias en función de la edad en lo relativo, en este caso, únicamente a la toxicidad gastrointestinal (337).

En nuestro trabajo, no hemos podido confirmar la posible relación entre la diabetes mellitus previa y/u otros factores de riesgo cardiovascular con la aparición y/o severidad de la toxicidad por RT, a diferencia de algunos autores como Zelefsky (330) , Herold (339) , Hunter (351) o Kanemoto (351) que sí describen una probable relación entre toxicidad rádica con la condición de diabetes previa. Esto probablemente pueda ser debido a que la disfunción eréctil no está analizada pormenorizadamente en nuestra serie, siendo ésta (junto con la digestiva crónica) aquella donde más se ha descrito relación en la literatura de la influencia de la diabetes previa, aunque con dudas de la posible contribución de los antidiabéticos orales a la aparición de los efectos secundarios (429).

Como en la mayor parte de las series publicadas (322) (430) (343) (344) (345) (346) (360), en nuestro estudio, la presencia de enfermedades autoinmunes no es un factor predictivo de toxicidad urinaria y/o rectal. Tampoco hemos podido observar relación estadística clara entre los antecedentes de enfermedad inflamatoria pélvica intestinal o divertículos previos, a diferencia de otros autores como Brand (341) o Murray (342), probablemente debido a diferencias de tamaño muestral (en nuestra serie, los casos con EII previa confirmada son escasos).

Algo similar sucede con la presencia de hemorroides, descrita como posible factor predictor de riesgo de rectitis por autores como Colaco (431), Valdagni (344) o Iyengar (375) pero que en nuestro análisis no se ha podido establecer como factor de riesgo demostrado, probablemente por estar infradiagnosticada e infraestimada en los antecedentes

de los pacientes seleccionados, aunque sí hemos observado cierta tendencia de los pacientes que las presentan hacia una peor tolerancia y mayor incidencia de rectitis aguda.

En nuestros resultados, se demostró asociación estadística entre los antecedentes quirúrgicos pélvicos y la toxicidad vesical grave, aunque la RTU se comportaba como un factor protector, concordante en rasgos generales con la revisión de la literatura al respecto. Peeters et al. (334) objetivaron en su serie que, si bien la RTU previa a la RT mejoraba la tolerancia aguda a la irradiación, la toxicidad vesical crónica en forma de sintomatología obstructiva que requería tratamiento sintomático, fue considerablemente mayor (>50%) y además aumentaba con el seguimiento. La incontinencia vesical también empeoraba en los pacientes sometidos a RTU (424). Nakamura et al. publicaron un trabajo de 285 pacientes tratados con RTE 3D, de los cuales un 13% habían sido sometidos a RTU previa a la irradiación, presentando este subgrupo una toxicidad crónica incrementada grado 2-3, con una mediana de seguimiento de 53 meses (336). Dupic et al. (430) también observaron que la aparición de complicaciones urinarias era más tardía que las rectales y que seguían aumentando cuando el seguimiento se prolongaba durante más de 5 años. Por lo tanto, la realización de la RTU previa a la RT, aunque alivia la sintomatología, puede empeorar la continencia vesical durante el tratamiento (424) y ser causa de un mayor riesgo de toxicidad urinaria crónica (334). La aparición de complicaciones urinarias es más tardía que las rectales y estos efectos siguen aumentando con mayor seguimiento (305) (155). Por ello, en ocasiones es difícil discernir si el empeoramiento en la función urinaria post-tratamiento se debe a la radioterapia o al empeoramiento ligado al propio envejecimiento del varón (430).

No somos conocedores de que existan en la revisión de la literatura referencias que analicen el momento idóneo para la realización de una RTU en pacientes con cáncer de próstata tratados con RT radical que presenten clínica urinaria obstructiva (155) (305).

Aunque la patología cardíaca no sea directamente un factor predictivo de toxicidad de forma directa ni en las revisiones encontradas al respecto (345), el consumo de fármacos anticoagulantes y antiagregantes, tan habitual en pacientes cardiopatas, sí ha sido aceptado tradicionalmente como factor predictivo de toxicidad rectal, fundamentalmente de rectorragias aunque también de sangrado urinario (344) (358) (345) (359). Takeda (432) y Clavo (415) correlacionaban un aumento de la toxicidad rectal crónica  $\geq 2$  con el empleo de anticoagulación ( $p=0,027$ ). Hamstra et al. también referían una toxicidad gastrointestinal

aumentada (26,4% vs 11,3% con una  $p=0,004$ ) en los pacientes que consumían anticoagulantes, siendo aproximadamente la mitad el incremento de la toxicidad si sólo consumían aspirina (426). Incluso empleando protones, los anticoagulantes parecen un factor predictivo de toxicidad rectal (433). De modo similar, en nuestro trabajo, la toma de anticoagulantes y antiagregantes, aumenta el riesgo de complicaciones leves en forma de sangrado rectal y/o urinario.

La relación descrita con asociación estadística entre la sintomatología basal y la toxicidad urinaria, ha sido ampliamente referida en la literatura (359) (421) como uno de los factores predictivos más claros de toxicidad urinaria tras RT. Así, de igual modo que en nuestra serie, otros autores (330) (332) (331) (334) proponen la importancia de considerar la sintomatología basal urinaria y su asociación con la toxicidad urinaria aguda que, a su vez, puede ser predictiva de toxicidad urinaria crónica (333). Peeters et al. (334) observaron un aumento de la toxicidad aguda, tanto rectal como urinaria, en pacientes con una sintomatología basal previa, que condicionaba además una aparición más precoz de la toxicidad aguda incluso durante el tratamiento radioterápico o justo inmediatamente después de finalizado. Este hecho obliga a la realización de una buena valoración de los síntomas urinarios mediante escalas validadas como el IPSS o el EPIC (335), para poder establecer de forma apropiada si el empeoramiento de la sintomatología es secundario al tratamiento con EBRT.

La asociación entre la incontinencia previa a la RT como secuela quirúrgica y la incontinencia tras la RT, es un claro factor de riesgo de incontinencia mantenida. Estas mismas conclusiones las han evidenciado otros trabajos sobre toxicidad por RT y calidad de vida, como ProtecT, que constatan una tasa de uso de absorbentes significativamente inferior (4-5%) en los pacientes no intervenidos respecto a los prostatectomizados (17-46%) (328). Dentro de los trabajos que abordan exclusivamente el tratamiento de los pacientes prostatectomizados con EBRT (376), el metanálisis de Philippou (245), sostiene, al igual que Daly (377) que el incremento de la incontinencia en los pacientes operados determina un mayor riesgo de toxicidad vesical, especialmente crónica, como se ha mencionado, con los problemas de continencia post-RTU.

#### **V.2.2.2. FACTORES TUMORALES.**

No hemos correlacionado ninguna variable tumoral (Gleason, invasión perineural, grupo de riesgo, invasión vascular) con el grado de toxicidad, del mismo modo que en otros trabajos en los que dichas características también fueron objeto de estudio (350) (351). Únicamente se ha encontrado, según ya se ha mencionado previamente, una relación descrita entre valor de PSA y sangrado rectal, en el trabajo de la Dra. Vera (425).

En los pacientes de alto riesgo, se ha observado una mayor toxicidad vesical, relacionada más probablemente con el volumen irradiado (son pacientes en los que está bastante extendida la indicación de irradiación ganglionar pélvica profiláctica por el alto riesgo de afectación ganglionar a lo largo de la historia natural de la enfermedad) que con la agresividad histológica. Sin embargo, la irradiación pélvica siempre ha sido controvertida precisamente por este potencial incremento de toxicidad que muchos no correlacionan con un claro beneficio en la supervivencia de los pacientes (370).

En un estudio retrospectivo de 506 pacientes con riesgo de afectación ganglionar > 15%, en el que se realizó irradiación pélvica en 196 pacientes y RT exclusiva en próstata en 310 pacientes, se pudo observar un aumento de la supervivencia libre de progresión para el grupo de pacientes en los que se trataron las cadenas ganglionares pélvicas de forma electiva siendo la toxicidad similar para los dos grupos con RTC-3D (371). El estudio multicéntrico randomizado fase II PIVOTAL incluía 124 pacientes de alto riesgo que recibían RT sobre la próstata de forma exclusiva frente a la inclusión adicional de los ganglios linfáticos pélvicos. A los dos años, la toxicidad gastrointestinal del grupo de tratamiento prostático exclusivo era del 19,6% frente al 24% del grupo con irradiación ganglionar. La toxicidad urinaria era similar en ambos grupos (369). En contraposición, otros autores como Parry (434), no evidencian una mayor toxicidad si se incluyen los ganglios pélvicos en la RT, aunque su estudio está limitado por un seguimiento corto. Además, el tratamiento radioterápico se efectuó con IMRT. Esta técnica permite disminuir notablemente el porcentaje de intestino, recto y vejiga que reciben dosis superiores a 45 Gy, disminuyendo potencialmente el riesgo de toxicidad (8), aspecto que no hemos podido confrontar con nuestros resultados por haber empleado RT3D en todos los casos.

### **V.2.2.3. FACTORES DOSIMÉTRICOS.**

En 1994 se inició un estudio prospectivo fase I de escalada de dosis (RTOG 9406) para determinar la dosis máxima de tolerancia en pacientes tratados con RTC-3D. La dosis

máxima de tolerancia se definió como aquella dosis con la que se tuviera una probabilidad de presentar toxicidad grado 3-4 menor al 20% y que no existiera toxicidad grado 5 (*muerte tóxica*). La dosis de prescripción mínima se inició con 68,4 Gy (nivel I), se aumentó la dosis a 73,8 Gy (nivel II) y posteriormente a 79,2 Gy (nivel III). La toxicidad aguda grado 2 osciló entre 34-45% para los 3 niveles de dosis sin poder obtener diferencias significativas. La toxicidad aguda  $\geq$  grado 3 fue baja, oscilando entre 0-4% en función del volumen tratado (próstata exclusivamente versus próstata + vesículas seminales). En cuanto a la toxicidad crónica grado 2 y grado 3 fueron del 17% y 3%, respectivamente, cifras más bajas que las obtenidas en los estudios históricos RTOG 7506 y RTOG 7706 con radioterapia convencional. Este estudio fue el primero en identificar una relación dosis-volumen asociada a toxicidad génito-urinaria, observándose un aumento de la toxicidad miccional cuando más de un 30% de la vejiga se irradiaba con dosis superiores a 65 Gy. La mayoría de los efectos secundarios tardíos acontecieron a los 12-18 meses de finalizar la radioterapia (353).

El grupo del *MSKCC* publicó la incidencia de toxicidad en función de la dosis administrada, de modo que, con escalada de dosis a 81 Gy, e introduciendo como premisa que  $<$  30% del recto y  $<$  50% de la vejiga se irradiaran con dosis máximas de 75,6 Gy, las toxicidades rectal y urinaria grado 2 se mantuvieron en un 15% (435).

Jackson encontró que en pacientes tratados con RTC-3D con dosis de 70,2-75,6 Gy la relación dosis media-volumen rectal estaba significativamente aumentada en los pacientes con rectorragias respecto a los pacientes que no presentaron sangrado rectal (354). Otro grupo presentó un aumento de la toxicidad rectal cuando más del 30% del volumen rectal se exponía a altas dosis (355).

El grupo de MDACC (*MeDical Anderson Cancer Center*) comunicó una toxicidad rectal grado  $\geq$  2 a 6 años del 25%. Estos autores determinaron una correlación significativa entre el porcentaje de volumen rectal irradiado y las complicaciones rectales, proponiendo que el volumen rectal irradiado con 60, 70, 75,6 y 78 Gy se limitara a un 40%, 25%, 15% y 5%, respectivamente (356).

El grupo italiano liderado por Fiorino, también investigó la relación entre el sangrado rectal tardío y parámetros clínicos y dosimétricos, a partir de los resultados de 245

pacientes tratados con dosis de 70-78 Gy, con los que se pudo establecer una correlación entre la presencia de rectorragias y el HDV rectal. El volumen de recto irradiado con dosis superiores a 50 Gy, a 60 Gy y a 70 Gy (V50, V60 y V70, respectivamente) se correlacionaban de forma significativa con la toxicidad rectal grado 2 y 3. Estos autores concluyeron que, con el fin de mantener una incidencia de rectitis moderada-severa entre el 5-10%, debía limitarse el V50 = 60-65%, V60 = 45-50% y V70 = 25-30% (357).

En el metaanálisis de Ohri et al (388) sobre toxicidad tardía, el empleo de dosis altas con RT conformada 3D, aumentaba la toxicidad  $\geq 3$ , si bien no superaba cifras del 3%.

Es posible concluir que, en las tres últimas décadas, el estudio de variables dosimétricas ha resultado de especial importancia en el análisis de la toxicidad y que, la escalada de dosis (hasta 81 Gy con RT radical y 74 Gy con RT postoperatoria), el respetar las restricciones de dosis sobre el recto y la vejiga que se han ido estableciendo, no ha supuesto un aumento de la toxicidad grave (417) (420) (436). En nuestro caso, precisamente atribuimos la baja toxicidad en gran medida al cumplimiento de las restricciones de dosis sobre órganos críticos.

En nuestra serie, no hay diferencias significativas de toxicidad respecto a la dosis total recibida, a pesar de que los pacientes con RT postoperatoria recibieron dosis menores que los pacientes tratados con intención radical. Sin embargo, en trabajos como SAKK 09/10, que obtuvo incidencias de cistitis y rectitis, tanto agudas como crónicas, bastante inferiores a las nuestras (2-26%), las bajas cifras de toxicidad se atribuyen en parte a que la totalidad de los pacientes incluidos reciben RT postoperatoria y por lo tanto, menor prescripción de dosis (64-70 Gy) (229). Numerosos autores (305) (334) (437) hablan de la dosis-dependencia de la toxicidad, y también presuponen que la adyuvancia es más inocua que el rescate porque las dosis totales administradas son menores. Sin embargo, la publicación de los estudios fase III que comparan RT de rescate vs RT adyuvante (Radicals, GETUG, RAVES, metaanálisis Artistic) (236) (237) (238) (239), con dosis de 60-66 Gy en ambos brazos, han concluido lo contrario. Sin diferencias en supervivencia libre de progresión, los pacientes tratados con RT de rescate obtenían menores cifras de toxicidad urinaria con una diferencia estadísticamente significativa (**TABLA 16**).

El reciente trabajo de Qi (438) sobre RT postoperatoria, que incluye comparativas entre dosis contenidas habituales o escalada de dosis, estima que la toxicidad, tanto rectal como urinaria, e inclusive explícitamente analizada la incontinencia, no se incrementa con la dosis, aunque nuevamente de forma no extrapolable a nuestro trabajo por utilizar técnicas VMAT.

Por lo tanto, aun escalando todavía más la dosis para CaP, el desarrollo de las técnicas de IMRT/VMAT, permite que la RT siga siendo segura. Desde el inicio de la implantación de las técnicas de intensidad modulada, el grupo del *Royal Marsden* encontró que el volumen de intestino delgado que se irradiaba con dosis > 45 Gy con RT convencional era  $21,4 \pm 5,4\%$ , con RTC-3D  $18,3 \pm 7,7\%$  y con IMRT  $5,3 \pm 1,8\%$ ; el volumen rectal irradiado con RTC-3D era  $50,5 \pm 16,3\%$  y con IMRT  $5,8 \pm 2,1\%$ ; el volumen de vejiga era de  $52,2 \pm 12,8\%$  con RTC-3D y  $7 \pm 2,8\%$  con técnicas de IMRT (379). Otro estudio en el que presentaron los resultados de 772 pacientes tratados con dosis de 81 Gy y 86,4 Gy con técnicas de IMRT obtuvo una probabilidad actuarial a 3 años de presentar toxicidad rectal grado  $\geq 2$  del 4% y de presentar toxicidad miccional grado  $\geq 2$  del 15%. No se encontraron diferencias entre los pacientes tratados con 81 Gy y los tratados con 86,4 Gy. La incidencia de proctitis grado  $\geq 2$  disminuyó notablemente cuando se comparó con la referida por estos autores previamente para pacientes irradiados con dosis de 81 Gy con técnicas de RTC-3D “convencionales” (4% vs 14 %). A pesar de que el volumen de vejiga expuesto a altas dosis había disminuido notablemente, no se pudieron apreciar diferencias significativas en la incidencia de uretritis aguda y crónica (439).

En la última década, Sveistrup et al. comparan los resultados de toxicidad de los pacientes tratados con RTC-3D sin imagen diaria, con los tratados con IMRT+ IGRT, objetivando un riesgo incrementado de desarrollo de toxicidad clínicamente significativa en el grupo de RTC-3D ( $p < 0,001$ ) especialmente a nivel génito-urinario (380). Becker-Schiebe y colaboradores demostraron de igual modo una clara mejoría de los resultados de toxicidad aguda con IGRT. Así, la frecuencia de síntomas urinarios en el grupo de RT *guiada por imagen* era del 19% vs el 43% del otro grupo no-IGRT ( $p = 0,0012$ ). En el grupo no IGRT, la toxicidad gastrointestinal aguda era también superior (89% vs. 80%,  $p = 0,07$ ). Sin embargo, la toxicidad crónica, era comparable entre ambos grupos (381). Más recientemente, el trabajo de Tomita y colaboradores, defendía también la utilidad de las

nuevas técnicas como la IMRT y la IGRT para mejorar los resultados de toxicidad, inclusive en este caso para RT de rescate e incluyendo irradiación ganglionar pélvica (382).

Respecto a la dosis que reciben la vejiga y el recto, habiendo descrito en nuestros resultados la relación entre dosis en vejiga superiores a 60 Gy con mayor toxicidad genitourinaria y de las dosis medias rectales altas con mayor toxicidad rectal, podemos afirmar que, otros autores, como Matzinger (331) o Macías (346), advierten de lo mismo, empleando incluso éste último esquemas hipofraccionados y refiriendo en concreto asociaciones sólidas que demuestran que el V65 vesical se asocia con un riesgo incrementado de complicaciones urinarias ( $p=0,017$ ) y una dosis media rectal elevada está asociada estadísticamente con una mayor toxicidad gastrointestinal ( $p=0,019$ ) (346). Engels (143) y Valdagni (344) describen también la repercusión de la dosis sobre recto, en este último caso con el V75, viniendo a confirmar la dosis-dependencia de la toxicidad rectal, de modo similar a lo expuesto por Peeters (358) o Lim (360).

La influencia de las dosis desfavorables en el HDV para recto o vejiga y su relación con la toxicidad, también han quedado patentes en el trabajo de Carillo (359). La trascendencia del impacto de la dosis en la toxicidad es tal, que autores como Sutani (440) le otorgan una mayor relevancia en términos de factores de riesgo de toxicidad, frente a otros posibles factores relacionados per sé a las características de la radioterapia, como la técnica de tratamiento empleada. Arruda (441), propugna que las nuevas tecnologías (ligadas a la actualmente casi estandarizada intensidad modulada) permiten contrarrestar los efectos ligados a la escalada de dosis sobre los órganos críticos. La influencia dosimétrica en relación con los órganos críticos expuesta en este trabajo, ha sido ampliamente mencionada en la literatura por autores señalados como Michalsky (353), Zelefsky (435), Jakson (354), Storey (355), Huang (356) o Fiorino (357), siendo partidarios todos ellos de limitar en lo posible las dosis, como estrategia de prevención de toxicidad.

Por lo tanto, como estamos comentando, en la mayoría de los estudios, se han establecido puntos de corte dosimétricos a partir de los cuales se incrementa la toxicidad (143) (430) (338) (358) (359) (427) (361). La dosis máxima en vejiga (331), la D50 rectal (331), el V40 rectal (416), el V65 en recto (358), la dosis media en recto (358), V65 en vejiga (346), V70 rectal y vesical (360) son algunos de los parámetros que se han seleccionado en estudios de toxicidad como variables relacionadas con el riesgo de

toxicidad radioinducida. La aplicación de *constraints* internacionalmente aceptados y validados (QUANTEC, RTOG) es de necesario cumplimiento para limitar la toxicidad grave y las secuelas a largo plazo.

Respecto a la disfunción eréctil, en la literatura disponible se expone que, a partir de la evaluación de los HDV a nivel del bulbo peneano, cuando la D60 (dosis que recibe el 60% del volumen) era  $\geq 45$  Gy y la D30 era  $\geq 65$  Gy, la incidencia aumentaba de forma significativa a 2 años de la radioterapia (362). Sin embargo, nosotros no hemos podido establecer ningún punto de corte claro, considerando que no se trataba de un objetivo de nuestro análisis.

En lo relativo a los volúmenes tratados y habiendo mencionado previamente y concluido en nuestros resultados que la irradiación ganglionar se asocia significativamente a una mayor incidencia de hematuria como expresión de toxicidad urinaria crónica y que, además, impresiona ser un factor de riesgo para toxicidad aguda tanto urinaria como rectal, vemos que hay similitud con lo expuesto en la literatura por autores como Matta (370) que también reflejan mayores cifras de toxicidad urinaria y rectal cuando se trata la pelvis con RT. Sin embargo, Parry (434) y Roach (442) no advierten estas implicaciones de la irradiación ganglionar, probablemente por el menor tiempo de seguimiento y por el empleo de IMRT en sus trabajos, como promovía Arruda al describir los beneficios de la dosis modulada (441).

Siguiendo esta línea argumental y tal y como se expuso en los resultados, el incremento de tamaño de los volúmenes, condicionado a su vez por los márgenes que se atribuyen, sí condiciona una mayor aparición de toxicidad, tanto en nuestra serie como en otras como la de Kanemoto (351), por la mayor dosis que reciben los órganos de riesgo. Por lo tanto, estandarizar los márgenes o reducirlos, con la implementación de la IGRT, constituiría un factor protector de toxicidad.

#### **V.2.2.4. OTROS FACTORES TERAPÉUTICOS.**

Algunos autores han señalado que la función eréctil basal acostumbra a ser peor en aquellos pacientes que requieren un tratamiento combinado con HT (345) (349) (372) (373), mientras que otros autores sugieren una reversibilidad de la disfunción eréctil cuando se administra la hormonoterapia sólo durante 3-6 meses (374), lo que lleva a pensar que más

que influir en el posible efecto de la RT, la afectación de esta función es debida al hipogonadismo secundario propiciado por estos fármacos (8).

Los resultados derivados del ensayo de la RTOG 9413 demuestran que la realización de RT pélvica electiva conjuntamente con la administración de HT, aumenta la supervivencia libre de progresión en el grupo de pacientes con riesgo de afectación ganglionar >15%. Si bien el grupo de pacientes con irradiación pélvica mostró una tendencia a presentar mayor toxicidad grado 3, esta diferencia no alcanzó significación estadística. Se ha de recordar que en la realización de este estudio no se emplearon técnicas de RTC-3D y la dosis total en próstata fue de 70,2 Gy (442).

En general, en la mayoría de los estudios con HT, no se ha descrito una asociación clara entre HT y toxicidad urinaria y/o rectal por RT (345) (358). Sin embargo, Jani et al (372) consideraron el efecto citorreductor de la HT como un factor que disminuía la toxicidad rectal y urinaria. En la práctica clínica, la instauración de HT citorreductora, es una estrategia utilizada frecuentemente en pacientes con volumen prostático elevado, debiendo informar siempre al paciente detalladamente de esta opción (por los efectos secundarios del tratamiento hormonal) para procurar una mejor tolerancia a RT.

### **V.3.FORTALEZAS DEL TRABAJO.**

La uniformidad en la prescripción y administración de la radioterapia, así como el análisis exhaustivo de variables clínicas, tumorales y dosimétricas y la realización de encuestas propias a todos los pacientes, constituyen, a nuestro juicio, elementos positivos de este trabajo.

El amplio seguimiento, frente a otros estudios semejantes de toxicidad (417), constituye otro valor clínico, tratándose de un proyecto que, entre otros, pretende evaluar toxicidades a largo plazo y posibles repercusiones en la calidad de vida, al igual que otros como por ejemplo ProtecT (328).

Otro factor favorable a considerar, es la heterogenicidad de nuestra muestra en lo que a estadios tumorales incluidos se refiere, disminuyendo el posible sesgo de selección, dado que, generalmente, este tipo de estudios incluye únicamente a pacientes con estadios precoces (328) (417).

La evaluación y el registro realizados por uno mismo observador, constituye otro aspecto positivo. Se ha utilizado para la gradación de la toxicidad la escala de la RTOG, por ser la más estandarizada para los efectos secundarios radioinducidos; además de realizar la mencionada entrevista a todos los pacientes para medir el IPSS y la valoración de su calidad de vida tras el tratamiento radioterápico en un cuestionario propio fácilmente comprensible. Aunque otras escalas como la de la CTC (443) y la de Clavien-Dindo (444) (que gradúa las secuelas postquirúrgicas) han sido validadas y utilizadas por otros autores, su aplicación retrospectiva en esta serie, limitaría la validez de nuestros resultados.

Pero, sin duda es el desarrollo de árboles de decisión, que pueden ser utilizados como herramienta en la práctica clínica, de forma similar al uso de los nomogramas presentado en otros trabajos como el de Valdagni (344), Lim (360), Mathieu (383), Delobel (384) o Fiorino (414), una de las mayores fortalezas y aportaciones de este trabajo para explorar de forma apropiada los riesgos de la EBRT. No conocemos estudios de toxicidad radioinducida en cáncer de próstata tratados con RT, que hayan elaborado este tipo de árboles de decisión como modelos predictivos de complicaciones agudas y crónicas y su relación con la aparición de secuelas a largo plazo. Los nomogramas elaborados previamente por otros autores, se centran en la toxicidad rectal tardía (344) (360) (384) o en la urinaria (383), pero no en ambas, sin considerar además la diversidad y número de variables potencialmente predictivas de toxicidad como nuestro estudio, ni teniendo en cuenta las indicaciones de tratamiento radical vs postoperatorio, es decir, ciñéndose, básicamente a criterios dosimétricos.

Nuestro modelo propuesto ayuda a la toma de decisiones en pacientes que, conociendo la larga historia natural del cáncer de próstata, puedan tener un deterioro en su calidad de vida derivado de la toxicidad esperable en función de su comorbilidad y de variables dosimétricas. En estos pacientes con mayor riesgo de toxicidad, sería imprescindible plantear, como ya se ha comentado previamente, otras posibles alternativas terapéuticas. Consideramos que, por ello, es obligada la realización de una anamnesis pormenorizada analizando factores clínicos del paciente (síntomatología basal, consumo de anticoagulantes, comorbilidad, patología anal y cirugías previas, etc.) que ayudan a otros factores como los dosimétricos, a predecir mejor el riesgo de toxicidad y la gravedad de la

misma, para lo que, el uso de nomogramas, es una herramienta sencilla y barata, que aporta una visión más objetiva.

Las cifras de toxicidad moderadas (70) hacen de la EBRT un tratamiento bien tolerado. Cabe comentar adicionalmente que, aun tratándose de un trabajo sobre toxicidad, los datos de supervivencia son favorables, evidenciando por lo tanto que la RTE 3D no sólo un tratamiento bastante seguro, sino también, eficaz. En relación con el intervalo de tiempo libre de enfermedad, los datos que se han obtenido en este trabajo, son también similares a los comunicados en otras series, incluso con técnicas de IMRT (88% a los 3 años y 83% a los 5 años) (419)

#### **V.4. LIMITACIONES DEL TRABAJO.**

Las limitaciones de nuestro trabajo son las inherentes a cualquier estudio retrospectivo.

La ausencia de comparación de nuestros resultados con técnicas conformadas superiores, las cuales previamente ya habían demostrado mejores resultados que las menos conformadas (378), especialmente respecto a las modernas técnicas de IMRT/VMAT, que se han ido generalizando en nuestro país paralelamente al desarrollo de esta tesis y a diferencia de otros trabajos que sí valoran la toxicidad con tratamientos de intensidad modulada (357) (362) (359) (364) (379) (380). Sin embargo, esta limitación “temporal” nos ha permitido conocer la toxicidad con RT3D en nuestra práctica clínica y así poder disponer de una cohorte control para valorar en futuros trabajos la potencial mejoría tras la generalización de las técnicas de IGRT.

Debemos considerar también la posible influencia y reducción de la toxicidad con los tratamientos de protonterapia (en fase de dotación en España) (392) aunque sin mejoras sustanciales por ahora respecto a toxicidad concreta para el CaP (368) (433) en comparación con otras técnicas de fotonterapia avanzadas disponibles como IGRT/VMAT (381) (382). El número limitado de pacientes para esta indicación y el tiempo de seguimiento bajo, no permiten extraer conclusiones firmes, aunque esta técnica supone un potencial investigador enorme en el aspecto de la toxicidad, por la disminución significativa de la irradiación dispersa innecesaria de dosis bajas e intermedias. Algunos de los trabajos disponibles hasta el momento sobre esto, como el del grupo americano liderado por Santos, muestran que,

comparando con IMRT e IGRT, los resultados de toxicidad crónica obtenidos para el grupo de pacientes tratados con protones, en RT postoperatoria, no son significativamente mejores (392). Respecto a la toxicidad aguda con protones, la más frecuente clínicamente significativa es la rectorragia, que suele ser transitoria y está ligada, según el trabajo de Lee y en correlación a lo que hemos comentado previamente a la utilización de fármacos anticoagulantes (433). Sin embargo, la práctica clínica en protonterapia en nuestro país ha incorporado de forma sistematizada la interposición de espaciadores recto-prostáticos para intentar limitar este tipo de toxicidad.

Otra limitación es la ausencia de resultados con hipofraccionamiento en nuestra serie. Como los tumores prostáticos radiobiológicamente se benefician de esquemas hipofraccionados, se han publicado numerosos trabajos con estos esquemas (TABLA 14) con cifras de toxicidad aguda contenida en la mayoría de ellos (160) (365). Partiendo de la hipótesis de que podría haber un empeoramiento de la toxicidad a largo plazo en los esquemas hipofraccionados, el estudio RTOG 0415 busca precisamente definir factores predictivos dosis-volumen cuando se emplea un esquema acortado (70 Gy a 2,5 Gy/fracción y por lo tanto, con una escalada de *dosis biológica equivalente*), estableciendo diversos puntos de corte para recto y vejiga, a fin de evitar el desarrollo de complicaciones y secuelas (366). Actualmente, el hipofraccionamiento moderado está considerado seguro (367) y es el estándar en la gran mayoría de centros de nuestro país. Sin embargo, nuestro trabajo, por analizar datos previos a que los esquemas hipofraccionados estuviesen generalizados, no discierne sobre este aspecto, lo cual es un aspecto limitante a considerar.

Otro aspecto a tener en cuenta, es el tamaño de la muestra en cuanto al subgrupo de los pacientes prostatectomizados. Esta limitación no permite identificar grupos más homogéneos según la intencionalidad de la RT (329). El tamaño muestral total, aunque representativo, es limitado, por tratarse de un estudio unicéntrico, en comparación con otros trabajos citados de hasta 2000 pacientes (328).

No se ha evaluado en detalle la toxicidad intestinal, que se consideró en conjunto con la rectal. Otros autores como Linton (427) o Wortel (361) analizan la toxicidad intestinal de forma independiente. Inclusive, dentro de cada toxicidad, otra limitación es no haber analizado cada síntoma dentro de cada toxicidad por separado, como sí aportan algunos trabajos (aunque no con RT 3D) como el de Ghadjar (421).

Del mismo modo, pese a haber aplicado cuestionarios personalizados y con el objetivo de valorar más extrapolablemente las secuelas (387), el no haber empleado índices o escalas dirigidas específicamente a valorar la calidad de vida (421) constituye otro aspecto mejorable de nuestro trabajo e incluso, un mayor tiempo de seguimiento todavía podría aportarnos mayor información de toxicidad a largo plazo o desarrollo de secuelas y complicaciones tardías.

## **V.5.PERSPECTIVAS DE FUTURO.**

El posible cambio de paradigma entre la indicación de adyuvancia y rescate precoz (210), dará lugar a nuevos trabajos, no sólo de eficacia, sino también de toxicidad, como plantea Sowerby (422). Recordemos que la RT induce fibrosis e hipoxia que no beneficia a los pacientes con incontinencia y estenosis del cuello y uretral tan comunes en el postoperatorio inmediato de las prostatectomías y que, con el transcurso de las semanas suelen revertir, lo que respaldaría, desde el punto de vista de la toxicidad, el abandonar la hasta ahora recomendada adyuvancia en caso de factores adversos tras la PR (236) (237) (238). La publicación de estos estudios fase III con RT adyuvante, había incrementado el número de estudios que analizaban la toxicidad de la RT postoperatoria (376) (377) (445) (446). Sin embargo, en todos los trabajos de RT postoperatoria, la toxicidad rectal y urinaria grave no superaban el 5% y, además, la mayoría no valoraban la comorbilidad previa del paciente ni otras variables clínicas a la hora de seleccionar el candidato ideal para recibir RT adyuvante frente a la RT de rescate, en lo que se refiere al riesgo de secuelas y toxicidad (445).

Si bien las cifras de toxicidad obtenidas en nuestra serie con RT 3D, como se ha ido comentado, son muy contenidas, y los casos de toxicidad grave, prácticamente anecdóticos, la implementación de nuevos esquemas de fraccionamiento y los desarrollos tecnológicos ligados al control de imagen, hacen que, en la actualidad (2022), la RT 3D con esquemas convencionales, en países desarrollados, esté siendo relegada a un segundo plano, sustituyéndose por esquemas hipofraccionados, la intensidad modulada y la imagen guiada, ya considerados como estándar, que permiten mayor comodidad a los pacientes al acortarse la duración de sus tratamientos y ser más coste-efectivos. Por ello, los trabajos de toxicidad de los últimos años abordan fundamentalmente la tolerancia al hipofraccionamiento,

obteniendo resultados con cifras de toxicidad incluso menores respecto a la RT3D clásica y el fraccionamiento estándar (160) (346) (367).

Así, respecto al hipofraccionamiento y al empleo de IGRT, las series publicadas sobre toxicidad (419) (421) (388) (346) (445) muestran cifras de eventos graves con dosis altas inferiores al 2%, incluyendo en algunas series la curva de aprendizaje como un factor a considerar en el análisis de las complicaciones (427). Aluwini (423) señala que el hipofraccionamiento no es peor respecto a la toxicidad en comparación con la EBRT 3D aquí planteada, con las ventajas subyacentes de mayor beneficio socio-sanitario para los pacientes y coste-efectividad para el sistema sanitario. Arruda (441) es más contundente al establecer que la IMRT disminuye la toxicidad en el tratamiento del CaP. Las técnicas de IMRT han disminuido la incidencia de efectos a largo plazo rectales, pero ha aumentado de un 12 a un 20 % los efectos génitourinarios grado 2 o mayores a los 10 años con el incremento de la dosis.

En nuestra experiencia, todos los pacientes se trataron con RT conformada 3D, con cifras de toxicidad grave muy reducidas como en la mayor parte de las series publicadas. La incorporación de la IGRT, como la evolución lógica de la implementación tecnológica precisa en el cáncer de próstata, es una realidad en la mayoría de los centros y redundará en una optimización de las cifras de toxicidad. Del mismo modo, el hipofraccionamiento (423) moderado en próstata, no está generando unas mayores cifras de toxicidad, si bien tampoco existen trabajos que comparen el hipofraccionamiento en pacientes radicales vs adyuvantes o con radioterapia de rescate. Igualmente, también son emergentes los trabajos sobre el hipofraccionamiento con protones (368) (447).

Todo esto hace que, una línea de investigación factible para garantizar la continuidad de este trabajo, sea comparar a su vez los resultados obtenidos con RT 3D para cada subgrupo con la toxicidad empleando IMRT y/o arcoterapia y esquemas hipofraccionados en cualquiera de las indicaciones de la RT para CaP. En unos años, además, a medida que se generalice la implantación de la protonterapia en nuestro país, se podría realizar un análisis análogo para conocer los factores predictivos de toxicidad cuando se trate el CaP con protones (448) y estos sean una realidad accesible en todos los centros de forma generalizada. Respecto a esta línea de trabajo, está en desarrollo el proyecto FIS (su

investigador principal es el Dr. Mauricio Cambeiro) que evalúa la tolerancia a protones o fotones en cohortes prospectivas multicéntricas españolas.

La prevalencia del cáncer aumenta en nuestro país, la tecnología se desarrolla, la esperanza de vida se prolonga, por lo que, mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes a medida que dispongamos de recursos para ello, siempre será una máxima a perseguir.



## **VI. CONCLUSIONES.**

**“Uno nunca se da cuenta de lo que se ha hecho; uno sólo puede ver lo que queda por hacer”. *(Marie Curie)*.**



## **VI. CONCLUSIONES.**

- 1- La tolerancia a la radioterapia externa tridimensional con haces conformados para el cáncer de próstata, es buena y la toxicidad severa muy poco frecuente.
- 2- El antecedente de prostatectomía no constituye un factor predictivo de toxicidad urinaria aguda ni crónica tras radioterapia, respecto a los resultados de los pacientes tratados con radioterapia con intención radical.
- 3- El análisis multifactorial demuestra que:
  - 3.1. La sintomatología urinaria basal es el factor predictivo que más influye en la toxicidad urinaria aguda y crónica.
  - 3.2. La resección transuretral puede considerarse un factor protector de toxicidad aguda, aunque puede empeorar la sintomatología obstructiva crónica.
  - 3.3. Los anticoagulantes incrementan la severidad de la toxicidad, tanto rectal aguda y crónica como urinaria crónica (hematuria).
  - 3.4. Las secuelas a largo plazo derivadas de la irradiación, son significativamente más elevadas en los pacientes con cirugías urológicas previas a la radioterapia y que, además, tengan tratamiento con anticoagulantes y/o antiagregantes.
  - 3.5. Los pacientes de alto riesgo, debido a la habitual irradiación ganglionar en este subgrupo, presentan mayor incidencia y severidad de toxicidad vesical crónica (hematuria).
  - 3.6. La dosis que reciben los órganos críticos es determinante para predecir la toxicidad; así, dosis medias superiores a 60 Gy en vejiga y a 45 Gy en recto, predisponen a mayor toxicidad.
  - 3.7. Se ha demostrado la influencia en la toxicidad de la dosis recibida en el PTV y del tamaño del mismo (superior a 228 cc).
- 4- Nuestros resultados son concordantes y superponibles a los de la literatura disponible hasta la fecha.
- 5- La realización de árboles de decisión como propuesta de análisis multivariante constituye la gran aportación de nuestro estudio, al permitir disponer de una herramienta extrapolable y útil para la predicción de toxicidad en la práctica clínica diaria.



## **VII. RESUMEN/ABSTRACT.**

**“Nunca debes tener miedo de lo que estás haciendo cuando es correcto”.**

*(Marie Curie).*



## **VII.RESUMEN/ABSTRACT.**

### **VII.1. RESUMEN.**

**-Objetivo:** Determinar la toxicidad rectal y urinaria, aguda y crónica, tras radioterapia externa conformada, valorando los resultados de pacientes sometidos a tratamiento radical o postoperatorio para el cáncer de próstata y, su correlación con potenciales factores predictivos de riesgo: clínicos, tumorales y dosimétricos.

**-Método:** 333 pacientes con cáncer de próstata tratados con EBRT entre 2007-2010, 285 con RT exclusiva con intención radical y 48 tras cirugía (39 como rescate; 9, adyuvante). Se registraron variables clínicas, tumorales, terapéuticas y dosimétricas para correlacionar con estratos de toxicidad según escalas RTOG. Se elaboraron árboles de decisión en función de la significación estadística y puntos de corte para las variables dosimétricas continuas.

**-Resultados:** Con una mediana de seguimiento de 65 meses, la toxicidad aguda severa, tanto urinaria como rectal, fue del 5,4% y del 1,5%, y la toxicidad crónica fue del 4,5% y del 2,7%, respectivamente. 27 (8%) pacientes presentaron hematuria y 9 (2,7%), rectitis hemorrágica grave. 29 pacientes (9%) requirieron medidas no-farmacológicas (argón, hiperbaria). 25 pacientes (7,5%) presentaron secuelas que empeoraron su calidad de vida (estenosis uretral, cistostomía). No se observaron diferencias significativas de toxicidad urinaria entre RT radical exclusiva o postoperatoria. Los pacientes con síntomas urinarios previos a la RT, presentaron peor tolerancia. Los pacientes con dosis media en el recto > 45 Gy, que además realizaban tratamiento anticoagulante o con antiagregantes, desarrollaron durante la irradiación un 63% de toxicidad rectal leve ( $\leq 2$ ) frente al 37% de los pacientes con dosis media rectal < 45 Gy y sin tratamiento anticoagulante. Las secuelas son más frecuentes en los pacientes con cirugías urológicas previas que además siguen tratamiento con anticoagulantes. El estudio multivariante mediante árboles de decisión ha permitido identificar estos factores predictivos de forma sencilla e innovadora.

**-Conclusiones:** La tolerancia a EBRT es buena y la toxicidad severa escasa. La sintomatología urinaria basal es el factor que más influye en la toxicidad urinaria. Los anticoagulantes incrementan la severidad de la toxicidad. No existen diferencias

significativas en la toxicidad grave entre RT radical y RT postoperatoria. Los árboles de decisión resultan una herramienta extrapolable y útil para la práctica clínica diaria.

**-PALABRAS CLAVE:** toxicidad, radioterapia, cáncer de próstata, cistitis, rectitis, prostatectomía, factores predictivos, comorbilidad.

## VII.2. ABSTRACT.

**-Objective:** To determinate the incidence and severity of rectal and bladder toxicity (acute and late) following external beam radiotherapy and their correlation with clinical, tumoral and dosimetric risk factors for prostate cancer patients.

**-Methods:** 333 patients were treated for prostate cancer between 2007-2010; 285 with radical exclusive intention and 48, after prostatectomy (39 salvage; 9 adjuvant). Clinical, tumoral, therapeutic and dosimetric parameters were collected. Toxicity was scored using the RTOG grading system. Decision trees were constructed by selecting toxicity predictors according to their statistical significance. For quantitative dosimetric variables, we define the optimal cutoff that maximizes the association with the toxicity.

**-Results:** Median follow-up was 65 months. Severe acute urinary and rectal toxicities were 5,4% and 1,5% and severe late urinary and rectal toxicities were 4,5% and 2,7%, respectively. 27 patients (8%) had hematuria and 9 (2,7%), severe rectal bleeding. 29 patients (9%) required non-pharmacological treatments (argon, hyperbaria). Only 25 patients (7,5%) had sequels that worsened their quality of life (cystostomy, urethral stenosis, etc). No significant differences were observed between radical exclusive or postoperative RT. Patients with urinary tract symptoms before EBRT had worse tolerance. Patients with a mean rectal dose > 45 Gy, who also underwent anticoagulant or anti-platelet treatment, reported during the irradiation 63% of toxicity  $\leq 2$  compared to 37% of patients with dose <45 Gy and no anticoagulant treatment. Long-term sequels due to irradiation are higher in patients with urological surgeries prior to RT, who are also being treated with anticoagulants drugs. The multivariate study using decision trees has made it possible to identify this predictive factors in an innovative and simple way.

**-Conclusions:** Tolerance to EBRT is good and the severe toxicity is limited. Baseline urinary function is the predictive factor that most influences in acute toxicity. Anticoagulants increase the severity of toxicity. There are not significant differences in

severe toxicity in patients with radical RT versus postoperative RT. Decision trees are an extrapolative and useful tool for daily clinical practice.

**-KEY WORDS:** toxicity, radiotherapy, prostate cancer, cystitis, proctitis, prostatectomy, predictive factor, comorbidity.



## **VIII. ANEXOS.**

**“Sé menos curioso acerca de las personas y más curioso acerca de las ideas”.**

*(Marie Curie).*



**VIII.1. MODELO DE CUESTIONARIO PROPIO SOBRE “EFECTOS SECUNDARIOS DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA” EMPLEADO EN LAS ENTREVISTAS.**

*La información de este cuestionario únicamente se empleará en el ámbito científico-sanitario y siempre protegiendo su derecho a la intimidad y el anonimato.*

*Gracias de antemano por su colaboración, no le llevará más que unos minutos de su tiempo.*

*Por favor, RODEE LA OPCIÓN/OPCIONES CORRECTA(S).*

**1. Intente recordar cómo se encontraba poco antes de que le diagnosticasen el tumor de próstata. ¿Tenía alguno de estos síntomas ANTES de empezar con los tratamientos posteriores?**

*-No lo recuerdo.*

*-Disfunción eréctil (impotencia).*

*-Incontinencia urinaria (escapes).*

*-Hematuria (sangrado al orinar).*

*-Rectorragia (sangrado al hacer deposición).*

*-Polaquiuria (orinar frecuentemente). De ser así, especifique cuántas veces:*

*-Nicturia (necesidad de levantarse a orinar por la noche). De ser así, especifique cuántas veces:*

*-Dificultad de inicio de la micción.*

*-Dolor al orinar.*

*-Sensación de micción incompleta.*

*-Urgencia para orinar.*

*-Otros síntomas urológicos (especifique cuáles):*

**2. Por favor, puntúe de 0 (no le importó que le ocurriese, no le ocurrió o ya lo tenía antes de la Radioterapia) a 5 (lo que peor llevaba) algunas molestias/ efectos adversos relacionados con el tratamiento de Radioterapia al que fue sometido:**

- Venir todos los días durante casi dos meses. 0 1 2 3 4 5
  - Tener que venir bebiendo agua. 0 1 2 3 4 5
  - Cansancio físico. 0 1 2 3 4 5
  - Deposiciones pastosas o diarrea. 0 1 2 3 4 5
  - Sangrados al orinar. 0 1 2 3 4 5
  - Sangrados al hacer deposición. 0 1 2 3 4 5
  - Escapes de la orina. 0 1 2 3 4 5
  - Escozor al orinar. 0 1 2 3 4 5
  - Orinar frecuentemente por el día. 0 1 2 3 4 5
  - Urgencia para orinar. 0 1 2 3 4 5
  - Necesidad de levantarse a orinar por la noche. 0 1 2 3 4 5
  - Dificultad para iniciar la micción. 0 1 2 3 4 5
  - Urgencia para hacer deposición. 0 1 2 3 4 5
  - Dolor pélvico. 0 1 2 3 4 5
  - Meteorismo (gases). 0 1 2 3 4 5
  - Eyacuación retrógrada (“orgasmo seco”). 0 1 2 3 4 5
  - Impotencia por la Radioterapia (recuerde que, si ya la padecía de antes, debe marcar 0). 0 1 2 3 4 5
  - Molestias en la piel. 0 1 2 3 4 5
  - Otros efectos secundarios que usted relacione con la Radioterapia (indique cuáles):
- 

**3. Si además ha sido operado de la próstata, puntúe de 0 (no le importó o no le ocurrió o ya lo presentaba desde antes de la cirugía) a 5 (lo que peor llevaba) algunos aspectos relacionados con la cirugía. Salte esta pregunta si no ha sido operado.**

- Miedo a la anestesia y a la intervención. 0 1 2 3 4 5
- Ingreso hospitalario. 0 1 2 3 4 5
- Puntos y curas locales. 0 1 2 3 4 5
- Sondaje. 0 1 2 3 4 5
- Sangrados al orinar. 0 1 2 3 4 5
- Escozor o dolor al orinar. 0 1 2 3 4 5
- Orinar frecuentemente por el día. 0 1 2 3 4 5
- Escapes al orinar. 0 1 2 3 4 5
- Urgencia para orinar. 0 1 2 3 4 5
- Necesidad de levantarse a orinar por la noche. 0 1 2 3 4 5
- Dificultad al inicio de la micción. 0 1 2 3 4 5

*-Impotencia tras la cirugía (si ya la padecía de antes, recuerde que debe marcar 0):*

*0 1 2 3 4 5*

*-Otros (indique cuáles):*

---

**4. Cuando comenzó con el tratamiento de Radioterapia, ¿recuerda cuándo aparecieron los primeros efectos secundarios?**

*-Durante las primeras semanas de tratamiento.*

*-Hacia la mitad del tratamiento.*

*-Cuando faltaba poco para terminar el tratamiento.*

*-Tras terminar el tratamiento.*

*-No lo recuerdo.*

**5. ¿Las molestias o efectos secundarios de los tratamientos persisten hoy en día?**

*-No tengo ninguna ya.*

*-Sangrados al orinar.*

*-Escozor o dolor al orinar.*

*-Escapes al orinar.*

*-Urgencia para orinar.*

*-Necesidad de levantarse a orinar por la noche.*

*-Dificultad al inicio de la micción.*

*-Deposiciones pastosas.*

*-Sensación de evacuación incompleta durante la micción o al hacer deposición.*

*-Sangrados al hacer deposición.*

*-Meteorismo (gases).*

*-Impotencia.*

-Otros (indique cuáles):

---

**6. ¿Ha necesitado tomar alguna medicación por molestias durante la radioterapia o al acabar el tratamiento de radioterapia?**

-Nunca.

-Dieta específica (astringente).

-Antibióticos.

-Antiinflamatorios (ibuprofeno, dexketoprofeno...)

-Corticoides y/o enemas de corticoides.

-Pomadas específicas.

-Otros: especificar\_\_\_\_\_

**7. ¿Ha precisado acudir alguna vez a urgencias o consultar de forma urgente a su médico, tras la Radioterapia, por sangrados al orinar o cualquier otro efecto adverso que Ud. relacione con la radioterapia?**

-Sí (indique el número de veces):

-No

-No lo recuerdo

**8. ¿Ha tenido que recibir algún tratamiento invasivo (por ejemplo, si le han transfundido sangre, le han realizado lavados vesicales o ha sido sometido a láser, cámara hiperbárica o incluso cirugías) o realizado alguna prueba (ecografía, biopsia vesical, colonoscopia) por los efectos secundarios de la Radioterapia o de la Cirugía?**

-No

-Sí (indique cuál):

---

**9. ¿Ha tomado tratamiento hormonal para su tumor de próstata?**

-Sí (pastillas).

-Sí (inyección).

-Sí (las dos).

-No.

-No lo recuerdo.

**10. En caso de haber contestado sí a la pregunta anterior ¿todavía sigue tomándolas/recibiéndolas?**

-Sí. Especifique, si lo sabe, el tiempo que le han mandado recibir el tratamiento hormonal: \_\_\_\_\_

-No

**11. Si las ha tomado o recibido, ¿qué efectos secundarios le han producido?**

-Bajo deseo sexual.

-Impotencia.

-Sudores.

-Sofocos.

-Dolores en los huesos.

-Otro (indique cuál): \_\_\_\_\_

**12. Si actualmente tiene incontinencia, ¿qué método absorbente usa?**

-Pañales.

-Compresas.

-Pinza.

-Ninguno.

-Sondaje vesical.

-Otros (indique cuáles) \_\_\_\_\_

*-No tiene incontinencia actualmente.*

**GRACIAS POR SU TIEMPO.**

***RECUERDE QUE LA INFORMACIÓN PROPORCIONADA SE  
UTILIZARÁ ANONIMIZADAMENTE.***

***CON SU AYUDA TRABAJAMOS PARA MINIMIZAR LOS EFECTOS  
SECUNDARIOS DE LOS TRATAMIENTOS.***

***SI RECUERDA ALGO IMPORTANTE, RELATIVO A LOS EFECTOS  
SECUNDARIOS DE LA RADIOTERAPIA, QUE QUIERA COMPARTIR, NO  
DUDE EN CONTACTARNOS.***

**VIII.2. ARTÍCULO CIENTÍFICO EN REVISTA CON FACTOR DE IMPACTO EN COAUTORÍA POR LA DOCTORANDA, RELACIONADO CON EL PROYECTO DE TESIS DOCTORAL.**

-Martínez-Arribas, C.M. ; González-San Segundo, C; Cuesta-Álvaro P.; Calvo-Manuel F.A. (2017): “*Predictors of urinary and rectal toxicity after external conformed radiation therapy in prostate cancer: Correlation between clinical, tumor and dosimetric parameters and radical and postoperative radiation therapy*”, Actas Urológicas Españolas, 41 (10), pp. 615-623. ISSN: 2173-5786.

<https://doi.org/10.1016/j.acuro.2017.03.010>. (edición en Español)

<https://doi.org/10.1016/j.acuroe.2017.10.005>. (edición en Inglés)

### **VIII.3. PRESENTACIÓN DE TRABAJOS RELACIONADOS CON EL TEMA DE INTERÉS DE LA TESIS DOCTORAL EN CONGRESOS Y JORNADAS CIENTÍFICAS.**

Se citan por orden cronológico:

1. Martínez-Arribas, C.M.; González-San Segundo, C; Cuesta-Álvaro P.; Araque, J.; Alvarado, E.; Guerrero, L.; Sierra, I.; Calvo-Manuel F.A. (2015): “*Comparative of toxicity: Radical vs Postoperative Radiotherapy for Prostate Cancer*”. XVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica, Valencia. (Póster científico con publicación posterior, junto a todos los trabajos seleccionados del congreso, en la revista *Clinical & Traslational Oncology*, Vol. 15).
2. Martínez-Arribas, C.M.; González-San Segundo, C; Cuesta-Álvaro P.; Álvarez-González, A.; Calvo-Manuel F.A. (2015): “*Comparativa de toxicidad: Radioterapia Radical vs Postoperatoria en el Cáncer de Próstata*”. Jornada de investigación e innovación del Instituto de Investigación Sanitaria del Gregorio Marañón, Madrid. (Póster científico).
3. Martínez-Arribas, C.M.; González-San Segundo, C; Cuesta-Álvaro, P.; Calvo-Manuel F.A. (2017): “*Recursive partitioning analysis to predict toxicity in prostate cancer radiotherapy*”. XIX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica. Santander. (Seleccionado como póster científico y comunicación oral del Grupo Joven SYROG; publicación posterior, junto a todos los trabajos seleccionados del congreso, en la revista *Clinical & Traslational Oncology*, Vol. 19).
4. Martínez-Arribas, C.M.; González-San Segundo, C; Cuesta-Álvaro, P.; Calvo-Manuel F.A. (2017): “*Factores predictivos de toxicidad aguda y crónica, urinaria y rectal, en radioterapia tanto radical como postoperatoria para el cáncer de próstata*”. Primera Jornada PhDay de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense. Madrid. (Póster científico).
5. Martínez-Arribas, C.M.; González-San Segundo, C; Cuesta-Álvaro, P.; Calvo-

- Manuel F.A. (2017): “*Comparative of toxicity: radical vs postoperative radiotherapy for prostate cancer*”. 9<sup>th</sup> European Multidisciplinary Meeting on Urological Cancers (EMUC). Barcelona. (Póster científico).
6. Martínez-Arribas, C.M.; González-San Segundo, C; Cuesta-Álvaro, P.; Calvo-Manuel F.A. (2018): “*Comparativa de toxicidad por radioterapia en cáncer de próstata: radical vs postoperatoria*”. XXIII Reunión anual del Grupo de Uro-Oncología de la Asociación Española de Urología. Jaén. (Póster científico).
7. Martínez-Arribas, C.M.; González-San Segundo, C; Cuesta-Álvaro, P. (2019): “*Do prostatectomized patients tolerate radiotherapy worse than those who aren't?*”. XX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica. Santiago de Compostela. (Póster científico; publicación posterior, junto a todos los trabajos seleccionados del congreso, en la revista *Clinical & Traslational Oncology*, Vol. 21).



## **IX. REFERENCIAS** **BIBLIOGRÁFICAS.**

**“La humanidad necesita hombres prácticos, que sepan sacar el mayor provecho de su trabajo, y, sin olvidar el interés general, salvaguardar sus propios intereses. Pero la humanidad también necesita soñadores, para quienes el desarrollo de una tarea sea tan cautivante que les resulte imposible dedicar su atención a su propio beneficio.”** *(Marie Curie).*



## IX. BIBLIOGRAFÍA.

1. **Nilsson S, Norlén BJ, Widmark A.** A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. *Acta Oncol.* 2004. Vol. 43, 4, págs. 316-381.
2. **Lepor H, Nieder A, Ferrandino M.** Intraoperative and postoperative complications of radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1,000 cases. *J Urol.* 2001. Vol. 166, 5, págs. 1729-1733.
3. **Secin F, Bianco F.** Anatomía quirúrgica de la prostatectomía radical: fascias y esfínteres urinarios. *Arch. Esp. Urol.* 2010. Vol. 63, 4, págs. 255-266.
4. **Drake RL, Vogl W, Mitchell A, Tibbitts R, Richardson P.** Anatomía pélvica. *Gray: Anatomía para estudiantes. Versión Española de la 1ª edición de la obra original en inglés.* Madrid : Elsevier España, 2015, págs. 364-465.
5. **Méndez-Rubio, SB.** Estado dinámico del tracto urinario inferior postradioterapia pélvica. Directores: Salinas H y Silmi A. *Tesis doctoral.* Universidad Complutense de Madrid : s.n., 2013. págs. 1-31.
6. **Dobs A, Rosner W, Wilson J.** Hiperplasia prostática benigna. *J Clin Endocrinol.* 2005. Vol. 90, 10, pág. E1.
7. **Mcneal, JE.** The zonal anatomy of prostate. *Prostate.* 1981. Vol. 2, 1, págs. 35-49.
8. **Sancho, G.** Tratamiento del cáncer de próstata con radioterapia externa: factores pronóstico. Directores: Directores: Craven-Bartle J, Carrió I. *Tesis Doctoral.* Universitat Autònoma Barcelona : s.n., 2005. págs. 8-30.
9. **Hermabessière J, Taillandier J.** Fisiología de la próstata. *EMC Urología.* 2002. Vol. 34, 1, págs. 1-6.
10. **Steers, W.** Physiology of the Urinary Bladder. [aut. libro] Campbell-Walsh. *Urology. 11th edition.* Philadelphia : Saunders, 1992, págs. 142-176.
11. **Carrillo G, Sanguinetti M.** Anatomía del piso pélvico. *Revista médica clínica Las Condes.* Santiago de Chile : s.n., 2013. Vol. 24, 2, págs. 185-189.
12. **Chicharro R, Parrilla R.** Recuerdo y actualización de las bases anatómicas del pene. *Arch. Esp. Urol.* 2010. Vol. 63, 8, págs. 575-580.
13. **Martínez-Salamanca JI, Martínez-Ballesteros C, Portillo L, Gabancho S, Moncada I, Carballido J.** Physiology of erection. *Arch. Esp. Urol.* 2010. Vol. 63, 8, págs. 581-588. ISSN 0004-0614.
14. **Álvarez R, Velutini K.** Anatomía y relaciones antropométricas del fémur proximal. *Int J Morphol.* 2010. Vol. 28, 2, págs. 427-431.
15. **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. *Cancer J Clin.* 2018.

16. **SEOM.** Las cifras del cáncer en España. Último acceso: 13/2/21 : Disponible en: [https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras\\_del\\_cancer\\_2020.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf), 2020. Depósito Legal: M-3266-2020.
17. **REDECAN.** Estimaciones de la incidencia y supervivencia del cáncer en España. Último acceso: 1/2/2021. : Disponible en: [https://redcan.org/redcan.org/es/Informe\\_incidencia\\_REDECAN\\_2020.pdf](https://redcan.org/redcan.org/es/Informe_incidencia_REDECAN_2020.pdf), 2020.
18. **McDougal W, Wein A, Kavoussi L.** *Campbell-Walsh Urology* . 10. s.l. : Elsevier, 2011. pág. 704.
19. **EUCAN.** EUCAN [Internet]. Último acceso:26/12/16 : Disponible en: <http://eco.iarc.fr/EUCAN/Default.aspx>, 2012.
20. **Grönberg, H.** Prostate cancer epidemiology. *Lancet*. 2003. Vol. 361, 9360, págs. 859–64.
21. **Roach M, Lu J, Pilepich MV et al.** Race and survival of men treated for prostate cancer on radiation therapy oncology group phase III randomized trials. *J Urol*. 2003. Vol. 169, págs. 245-250.
22. **National Comprehensive Cancer Network®.** NCCN Clinical Practice Guidelines for Prostate Cancer.Versión 4.2022 (niveles de evidencia). Último acceso: 24/8/22 : Disponible en [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate\\_blocks.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate_blocks.pdf), 2022.
23. **Isaacs W, De Marzo A , Nelson WG.** Focus on prostate cancer. *Cancer Cell*. 2002. Vol. 2, págs. 113-116.
24. **Barrett-Connor E, Garland C, McPhillips JB et al.** A prospective population-based study of androstendione, estrogens and prostatic cancer. *Cancer Res*. 1990. Vol. 50, págs. 169-173.
25. **Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E, et al.** Plasma insuline-like growth factor I and prostate cancer risk: a prospective study. *Science*. 1998. Vol. 279, págs. 563-566.
26. **Zhang Y, Kiel DP, Ellison RC, Schatzkin JF, Dorgan B, Kreger L, Cupples A, et al.** Bone mass and the risk of prostate cancer: the Framingham study. *Am J Med*. 2002. Vol. 113, págs. 734-739.
27. **Çaliskan S, Gümrükçü G, Yigit A.** Small cell carcinoma of prostate presenting with Cushing's syndrome. *Med J DY Patil Vidyapeeth*. 2015. Vol. 8, 2, págs. 234-236.
28. **Romero I, Ferruelo A, Berenguer A.** Dieta y cáncer de próstata. *Actas Urol Esp*. 2003. Vol. 27, 6, págs. 399-409.
29. **Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, De Santis M, Fanti S, Gillessen S, et al.** EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on prostate cancer (2022 version). Último acceso: 24/8/22 : Disponible en <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/?type=appendices-publications>, 2022.

30. **Leitzmann MF, Platz EA, Stampfer MJ, Willett WC et al.** Ejaculation frequency and subsequent risk of prostate cancer. *Actas Urol Esp.* 2004. Vol. 291, 1, págs. 1578-1586.
31. **Hayes RB, Pattern LM, Greenberg R et al.** Vasectomy and prostate cancer in US blacks and white. *Am J Epidemiol.* 1993. Vol. 137, 3, págs. 263-269.
32. **Dennis LK, Lynch CF, Torner JC.** Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Am J Epidemiol.* 2002. Vol. 60, págs. 78-83.
33. **Thompson, IM.** The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2003. Vol. 349, págs. 213-222.
34. **Thompson IM Jr, Goodman PJ, Tangen CM, Parnes HL, Minasian LM, et al.** Long-term survival of participants in the prostate cancer prevention trial. *N Engl J Med.* 2013. Vol. 369, 7, págs. 603-610.
35. **Andriole G, Bostwick D, Brawley O, Marberger M, Montorsi F et al.** Effect of Dutasteride on the Risk of Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2010. Vol. 362, 13, págs. 1192-2020.
36. **Brenes F, Alcántara A.** ¿Detección precoz o cribado en la prevención del cáncer de próstata? *SEMERGEN. Elsevier.* 2017. Vol. 43, 2, págs. 100-108.
37. **Wan MC, Valenzuela LA, Murphy GP.** Purification of a Human Prostate Specific Antigen. *Invest Urol.* 1979. Vol. 17, 2, págs. 159-163.
38. **Woodrum DL, French CM, Hill TM et al.** Analytical performance of the Tandem-R free PSA immunoassay measuring free prostate-specific antigen. *Clin Chem.* 1997. Vol. 43, 7. 1203-1208.
39. **Ortiz J, Almoguer E.** La eficiencia del índice de PSA libre en el diagnóstico del cáncer de próstata. *An. Fac. med. [online].* 2015. Vol. 76, 1, págs. 27-32.
40. **Heidenreich A, Bolla M, Jonieau S, Mason V, et al.** Guía de la EAU sobre el cáncer de próstata: Parte I: cribado, diagnóstico y tratamiento del cáncer clínicamente localizado. *Actas Urol Esp [online].* 2011. Vol. 35, 9, págs. 501-514.
41. **Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA LM.** Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy. *JAMA.* 1993. Vol. 270, 7, págs. 860-864.
42. **González E, Rosquete G et al.** Eficacia del índice de PSA libre en el diagnóstico del cáncer de próstata. *AMC.* 2007. Vol. 11, 6, págs. 27-32.
43. **Herranz A, Verdú F, Cordero F, Leal F et al.** Utilidad del cociente PSA libre/PSA total en el diagnóstico del cáncer de próstata en pacientes sintomáticos con niveles de PSA entre 2,5 y 20 ng/ml. *Actas Urol Esp.* Madrid : s.n., 2000. Vol. 24, 1, págs. 24-30.
44. **Llorente C, de la Morena J y Álvarez M.** El tiempo de doblaje de PSA como nuevo método diagnóstico y pronóstico para el CaP. *Arch. Esp. Urol.* 2006. Vol. 59, 10, págs. 1.083-1.087.

45. **Borque-Fernando, Esteban-Escaño LM, Rubio-Briones J, Lou-Mercadé AC.** 4Kscore Test, Prostate Cancer Calculator en la predicción del cáncer de próstata de alto grado; estudio. *Actas Urol Esp.* 2016. Vol. 40, 3, págs. 155–163.
46. **Valdivia I, Quiroa F, Aguirre R, et al.** Eficacia del examen digital rectal de la próstata y antígeno prostático específico en la detección del cáncer de próstata. *Rev Med Hered.* 2002. Vol. 13, 4, págs. 125-130.
47. **Kantoff Ph, Taplin M.** Clinical presentation, diagnosis and staging of prostate cancer. *UpToDate.* 2010.
48. **López-Martín, L.** Factores pronósticos relacionados con la sintomatología del tracto urinario inferior y la disfunción eréctil en pacientes con cáncer de próstata tratados con braquiterapia de baja tasa. Directores: González C, Borque A. *Tesis doctoral.* Universidad Autónoma Madrid : s.n., 2017. págs. 13-39.
49. **Herranz F, Verdú F, Martínez J.** Cáncer de Próstata y Ecografía Transrectal. *Arch. Esp. Urol.* 2006. Vol. 59, 4, págs. 361-375.
50. **Zhang ZX, Yang J, Zhang CZ, et al.** The value of magnetic resonance imaging in the detection of prostate cancer in patients with previous negative biopsies and elevated prostate-specific antigen levels: a meta-analysis. *Acad Radiol.* 2014. Vol. 21, 5, págs. 578-589.
51. **Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al.** ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol.* 2012. Vol. 22, 4, págs. 746–757.
52. **Dickinson L, Ahmed HU, Allen C, Barentsz JO, Carey B, Futterer JJ, Heijmink.** Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer: recommendations from a European consensus meeting. *Eur Urol.* 2011. Vol. 59, 4, págs. 477–494.
53. **Romero-Otero, J.** El papel de la RM en el tratamiento del CaP. Último acceso: 12/4/21 : Disponible en: <https://drjromero-otero.com/el-papel-de-la-rm-en-el-tratamiento-del-cancer-de-prostata/>, 2018.
54. **Vargas HA, Hötker AM, Goldman DA, Moskowitz CS, Gondo T, Matsumoto K, Ehdaie B, Woo S, Fine SW, Reuter VE, Sala E HH.** Update prostate imaging reporting and data system (PIRADS v2) recommendations for the detection of clinically significant prostate cancer using multiparametric MRI: critical evaluation using whole-mount pathology as standard of reference. *Eur Radiol.* 2016. Vol. 26, 6, págs. 1606–1612.
55. **Drost FH, Osses DF, Nieboer D, et al.** Prostate MRI, with or without MRI-targeted. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019. Vol. 4, CD012663.
56. **Pokorny MR, Van de Ven W, Barentsz J, Thompson L.** Prospective study of diagnostic accuracy comparing prostate cancer detection by transrectal ultrasound-guided biopsy versus magnetic resonance (MR) imaging with subsequent MR guided biopsy in men without previous prostate biopsies. *Eur Urol.* 2014. Vol. 66, 1, págs. 22-29.

57. **Panebianco V, Barchetti F, Sciarra A, et al.** Multiparametric magnetic resonance imaging vs. standard care in men being evaluated for prostate cancer: a randomized study. *Urol Oncol.* 2015. Vol. 33, 1, págs. 17.e1-17 e.7.
58. **González-Pérez, L.** Valor de la RMN mp en el diagnóstico de CaP en pacientes sin biopsia previa. Directores: Castro D, Plata A. *Tesis Doctoral.* Universidad de La Laguna (Tenerife) : s.n., 2019. pág. 69.
59. **Rouvière O, Puech P, Renard-Penna R, Claudon M, Roy C, Mège-Lechevallier F, et al.** Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naive patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol.* 2019. Vol. 20, 1, págs. 100-109.
60. **Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, et al.** MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med.* 2018. Vol. 378, 19, págs. 1767-1777.
61. **Carroll PR, Parsons JK, Andriole G, Bahnson RR, Barocas DA, Castle EP, et al.** Prostate Cancer Early Detection. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015. Vol. 13, 12, págs. 1534–61.
62. **Herranz Amo F, Díez Cordero JM, Cabello Benavente R.** Evolución de la técnica de biopsia transrectal ecodirigida de la próstata. *Arch. Esp. Urol.* 2006. Vol. 59, 4, págs. 385-396.
63. **Hodge KK, McNeal JE, Terris MK ST.** Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol.* 1998. Vol. 142, 1, págs. 74–75.
64. **Hara R, Jo Y, Fujii T, Kondo N, Yokoyama T, Miyaji Y NA.** Optimal approach for prostate cancer detection as initial biopsy: prospective randomized study. *Urology.* 2008. Vol. 71, 2, págs. 191–195.
65. **Takenaka A, Hara R, Ishimura T, Fujii T, Jo Y, Nagai A FM.** A prospective randomized comparison of diagnostic efficacy between transperineal and 12-core prostate biopsy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2008. Vol. 11, 2, págs. 134-138.
66. **Montoliu A, Escudero J, del Toro F, et al.** Tolerancia a la biopsia prostática con el uso de anestesia local y benzodiazepinas: estudio prospectivo aleatorizado. *Actas Urol Esp.* 2010. Vol. 34, 1, págs. 43-50.
67. **Giménez Bachs JM, Martínez J, Carrión P, et al.** Biopsia por saturación en el diagnóstico de cáncer de próstata. *Actas Urol Esp.* Albacete : s.n., 2008. Vol. 32, 8, págs. 787-779.
68. **Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, Catto J, Emberton M, Nam R, Rosario DJ.** Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol.* 2013. Vol. 64, 6, págs. 876–892.
69. **Humphrey, PA.** Histological variants of prostatic carcinoma and their. *Histopathology.* 2012. Vol. 1, 60, págs. 59–74.

70. **Méndez-Rubio S, González-San Segundo C, Salinas-Casado J.** Aspectos urodinámicos de la radioterapia del cáncer de próstata. capítulo 5. ISBN: 978-84-15905-24-0. *Radioterapia en el cáncer de próstata para urólogos*. s.l. : Enfoque editorial SC., 2014.
71. **De Marzo AM, Putzi MJ and Nelson WG.** New concepts unb the pathology of prostatic epithelial carcinogenesis. *Urology*. 2001. Vol. 57, págs. 103-114.
72. **Bolaños P, Chacón C.** Escala patológica de Gleason para el cáncer de prostata y sus modificaciones. *Med. Leg. Costa Rica*. 2017. Vol. 34, 1.
73. **Brimo F, Montironi R, Egevad L, Erbersdobler A, Lin DW, Nelson JB, et al.** Contemporary grading for prostate cancer: Implications for patient care. *Eur Urol*. 2013. Vol. 6, 5, págs. 892–901.
74. **Rubin M, Girelli G, Demichelis F.** Genomic Correlates to the Newly Proposed Grading Prognostic Groups for Prostate Cancer. *Eur Associat Urol*. 2016. Vol. 69, 1. 557-560.
75. **SERAM.** Clasificación TNM. *Presentación en el Congreso Anual de 2010 (A Coruña)*. Último acceso: 12/4/21 : Disponible en [http://seram2010.seram.es/modules.php?name=posters&file=viewFile&f=modules/posters/files/diapositiva16\\_copy11.jpg&t=.jpg&idpaper=278](http://seram2010.seram.es/modules.php?name=posters&file=viewFile&f=modules/posters/files/diapositiva16_copy11.jpg&t=.jpg&idpaper=278).
76. **AJCC.** *Cancer staging manual (8th Edition)*. s.l. : Springer, 2018.
77. **Gerber GS, Chodak GW.** Digital rectal examination in the early detection of prostate. *Urol Clin North Am*. 1990. Vol. 17, págs. 739-745.
78. **Hövels AM, Heesakkers RA, Adang EM, Jager GJ, Strum S, et al.** The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol*. 2008. Vol. 63, 4, págs. 387–395.
79. **Lorente JA, Gelabert A.** Métodos diagnósticos de la diseminación prostática. *Arch. Esp. Urol*. Barcelona. : s.n., 2006. Vol. 59, 10. 1011-1020.
80. **Vilanova J, Comet J, García J, et al.** Utilidad de la resonancia magnética en el cáncer de próstata. *Radiología*. 2010. Vol. 52, 6, págs. 513-524.
81. **Ledezma, RA.** Aportes actuales de la resonancia magnética para el manejo del cáncer de próstata. *Revista Médica Clínica Las Condes*. Santiago de Chile : s.n., 2018. Vol. 29, 2, págs. 136-141.
82. **Picchio M, Messa C Landoni C, et al.** Value of [11C]Choline-positron emission tomography for re-staging prostate cancer: a comparison with [18F]Fluorodepsyglucose positron emission tomography. *J Urol*. 2003. Vol. 168, págs. 1337-1340.
83. **J, Egoavil.** Cáncer de Próstata. *SlideShare*. 2016. Vols. Disponible en: <https://www.slideshare.net/katherineegoavil/cancer-de-prostata-68248683>, Último acceso: 6/4/21.

84. **Klaasen Z, Singh A, Howards L, Feng Z, Trock B, et al.** Is Clinical Stage T2c Prostate Cancer an Intermediate-or High-Risk Disease? *DOI: 10.1002/cncr.29147*. 2015. págs. 1414-1421.
85. **Kattan MW, Zelefsky MJ, Kupelian PA, et al.** Pretreatment Nomogram for predicts the outcome of three-dimensional conformal radiotherapy in prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2000. Vol. 18, págs. 3352-3359.
86. **Babaian RJ, Fritsche HA, Zhang Z et al.** Evaluation of ProstAsure index in the detection of prostate cancer: a preliminary report. *Urology*. 1998. Vol. 51, pág. 132.
87. **Narayan P, Gajendran V, Taylor SP et al.** The role of transrectal ultrasound-guided biopsy-based staging, preoperative serum prostate-specific antigen, and biopsy Gleason score in prediction of final pathologic diagnosis in prostate cancer. *Urology*. 1995. Vol. 46, pág. 205.
88. **Epstein J, Walsh PC, Carmichael M, et al.** Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of non-palpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA*. 1994. Vol. 271, págs. 368-374.
89. **Snow PB, Smith DS and Catalona WJ.** Artificial neural networks in the diagnosis and prognosis of prostate cancer: a pilot study. *J Urol*. 1994. Vol. 152, pág. 1923.
90. **D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB et al.** Pretreatment nomogram for prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. 1999. Vol. 17, págs. 168-172.
91. **D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al.** Biochemical outcome after radical prostatectomy, external-beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998. Vol. 280, págs. 969-974.
92. **Stamey TA, Yemoto CM, McNeal JE et al.** Prostate cancer is highly predictable: a prognostic equation based on all morphological variables in radical prostatectomy specimens. *J Urol*. 2000. Vol. 163, págs. 1155-1160.
93. **Partin AW, Pearson JD, Landis PK et al.** Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguishing local recurrence from distant metastases. *Urology*. 1994. Vol. 43, págs. 649-659.
94. **AECC.** Pronóstico del CaP. Último acceso: 7/2/21: Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-prostata/pronostico>, 2020.
95. **Luongo-Garidi, A.** Cáncer de próstata: el tumor más frecuente para los hombres. *Opción médica (online)*. Último acceso: 13/2/21: Disponible en <https://opcionmedica.parentesisweb.com/articulos/c%C3%A1ncer-de-pr%C3%B3stata>, 2012.
96. **Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, Johansson JE, Adolfsson J, Jones GW, Chisholm GD, Moskowitz B, Livne PM, Warner J.** Results of conservativemanagement of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 1994. Vol. 330, págs. 242-248.

97. **Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ, et al.** Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998. Vol. 280, págs. 975-980.
98. **Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, Jethava V, Zhang L, Jain S, Yamamoto T, et al.** Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2015. Vol. 20, 33, págs. 272-277.
99. **Zhang L, Loblaw A, Klotz L, et al.** Modeling prostate specific antigen kinetics in patients on active surveillance. *J Urol*. 2006. Vol. 176, págs. 1392-1397.
100. **Bul M, Zhu X, Valdagni R, Pickles T, Kakehi Y, Rannikko A, et al.** Active Surveillance for Low-Risk Prostate Cancer Worldwide: The PRIAS Study. *Eur Urol*. 2013. Vol. 63, págs. 597-603.
101. **Guzmán P, Messina A.** Cáncer de próstata, el problema del diagnóstico ¿Es la RMmp la solución? *Rev Chil Radiol*. 2019. Vol. 25, 2, págs. 60-66.
102. **Giganti F, Moore CM, Punwani S, Allen C, Emberton M, Kirkham A.** The natural history of prostate cancer on MRI: lessons from an active surveillance cohort. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2018. Vol. 21, págs. 556-563.
103. **Simpkin AJ, Tilling K, Martin RM, Lane JA, Hamdy FC, Holmberg L, et al.** Systematic review and meta-analysis of factors determining change to radical treatment in active surveillance for localized prostate cancer. *Eur Urol*. 2015. Vol. 67, 6, págs. 993-1005.
104. **Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ, Andriole GL, Culkin D, Wheeler T, Aronson WJ, Brawer MK.** Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2017. Vol. 377, 2, págs. 132-142.
105. **Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C, Nordling S.** Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2014. Vol. 370, 10, págs. 932-42.
106. **Aguiló F, Suárez JF, Planes J, et al.** Prostatectomía radical. Revisión de nuestra serie en el periodo 1997-2003. *Actas Urol Esp*. 2005. Vol. 29, 6, págs. 542-549.
107. **Miñana B, Rodríguez-Antolín A, Gómez-Veiga F, Hernández C, Suárez JF, Fernández-Gómez JM, et al.** Tendencias de tratamiento en el cáncer de próstata. Análisis poblacional a nivel nacional: grupo GESCAP. *Actas Urol Esp*. 2016. Vol. 40, 4, págs. 209-216.
108. **Crego M, Durán P, Juaneda B, et al.** Serie inicial de prostatectomía radical laparoscópica en un hospital general: revisión y comparativa de series nacionales e internacionales. *Actas Urol Esp*. 2008. Vol. 32, 9, págs. 888-893.
109. **De Carlo F, Celestino F, Verri C, Masedu F, Liberati E, Di Stasi SM.** Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: Surgical, oncological, and functional outcomes: A systematic review. *Urol Int*. 2014. Vol. 93, 4, págs. 373-83.

110. **Tewari A, Sooriakumaran P, Bloch DA, Seshadri-Kreaden U, Hebert AE, Wiklund P.** Positive surgical margin and perioperative complication rates of primary surgical treatments for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis comparing retropubic, laparoscopic, and robotic prostatectomy. *Eur Urol.* 2012. Vol. 62, 1, págs. 1-15.
111. **Porpiglia F, Morra I, Lucci Chiarissi M, et al.** Randomised controlled trial comparing laparoscopic and robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2013. Vol. 63, 4, págs. 606-614.
112. **Gandaglia G, Sammon JD, Chang SL, Choueiri TK, Hu JC, et al.** Comparative effectiveness of robot-assisted and open radical prostatectomy in the postdissemination era. *J Clin Oncol.* 2014. Vol. 32, 14, págs. 1419-1426.
113. **Imagen.** Prostatectomía robótica. *Sin derechos de autor.* Último acceso: 9/2/21 : Disponible en <https://www.operarme.es/noticia/107/operacion-de-cancer-de-prostata-con-robot-da-vinci/>.
114. **Rincón A, Zudaire J, Rioja J, et al.** Linfadenectomía (ampliada vs estándar) y cáncer de próstata. *Actas Urol Esp.* Pamplona : s.n., 2008. Vol. 32, 9, págs. 879-887.
115. **Briganti A, Chun F, Salonia A, et al.** A nomogram for staging of exclusive nonobturator lymph node metastases in men with localized prostate cancer. *Eur Urol.* 2007. Vol. 51, 1, págs. 112-120.
116. **Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A, Suardi N, Bianchi M, Sun M, Freschi M, Salonia A, Karakiewicz PI, Rigatti P MF.** Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol.* 2012. Vol. 61, 3, págs. 480–487.
117. **Cimino S, Reale G, Castelli T, Favilla V, Giardina R, Russo GI, Privitera S, Morgia G.** Comparison between Briganti, Partin and MSKCC tools in predicting positive lymph nodes in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Urol.* 2017. Vol. 51, 5, págs. 345-350.
118. **Cortés-Solórzano, HH.** Técnicas de Tratamiento en Radioterapia. *SlideShare.* Último acceso: 18/2/21 : Disponible en <https://es.slideshare.net/corteshelber/tecnicas-de-tratamiento-en-radioterapia>, 2013.
119. **Machtens S, Baumman R, Hagemann J, Warszawski A, Meyer A, Karstens JH, et al.** Long-term results of interstitial brachytherapy (LDR-Brachytherapy) in the treatment of patients with prostate cancer. *World J Urol.* s.l. : 24, 2006. Vol. 3, págs. 289–295.
120. **Prada PJ, Canteli M, Alonso A, Olay L, Alonso R, Reinerio R, Juan G FJ.** Brachytherapy results in prostatic cancer. *Arch Esp Urol.* 1999. Vol. 52, 1, págs. 32-38.
121. **Chao MW, Grimm P, Yaxley J, Jagavkar R, Ng M LN.** Brachytherapy: state-of-the-art radiotherapy in prostate cancer. *BJU Int.* 2015. Vol. 116, págs. 80-88.

122. **Davis BJ, Horwitz EM, Lee WR, Crook JM, Stock RG, Merrick GS, et al.** American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy. *Brachytherapy*. 2012. Vol. 11, 1, págs. 6-19.
123. **Centro Oncológico de Galicia.** Braquiterapia prostática. Último acceso: 18/2/21 : Disponible en: <http://www.cog.es/servicios/radiofisica-y-proteccion-radiologica/temas-de-interes/braquiterapia-prosttica>, 2020.
124. **Zonana E, Sedano A, Ramírez EA, Zárata A, García M, Lozano A.** Radioterapia externa en el tratamiento del cáncer de la próstata: experiencia personal 1993-2015. *Rev Mex Urol*. 2016. Vol. 76, 5, págs. 298-310.
125. **Manterola A, Romero P, Asín G, et al.** Aplicación clínica de la radioterapia de intensidad modulada. *An. Sist. Sanit. Navarr*. 2009. Vol. 32, 2, págs. 21-31.
126. **Ortiz D, y Delgado JM.** Tomoterapia helicoidal: IMRT adaptada guiada por imagen. *Oncologia*. Barcelona : s.n., 2005. Vol. 28, 8, págs. 15-25.
127. **Pelayo-Besa, DR.** Avances en radiooncología en tumores urológicos. *Rev Med Clin Las Condes*. 2018. Vol. 29, 3, págs. 163-168.
128. **SEFM.** Recomendaciones para el uso de SBRT. *Rev Fis Med*. 2017. Vol. 18, 277-142.
129. **Clínica Universitaria de Navarra (CUN).** Terapia con protones. *Web de la CUN*. Último acceso: 9/8/22.
130. **Pastor JR, Villafranca E.** Cáncer de próstata. [aut. libro] SEOR. *Manual Práctico de Oncología Radioterápica*. Madrid : Abbvie, 2013, Tumores urológicos (pág 394-407). Último acceso: 17/3/21.
131. **Bayley AJ, Catton CN, Haycocks T, Kelly V, Alasti H, Bristow R, et al.** A randomized trial of supine vs. prone positioning in patients undergoing escalated dose conformal radiotherapy for prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2004. Vol. 70, 1, págs. 37-44.
132. **Hamstra DA, Mariados N, Sylvester J, Shah D, Karsh L, Hudes R, et al.** Continued Benefit to Rectal Separation for Prostate Radiation Therapy: Final Results of a Phase III Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017. Vol. 97, 5, págs. 976-985.
133. **Quinn TJ, Daignault-Newton S, Bosch W, Mariados N, Sylvester J, Shah D, et al.** Who Benefits From a Prostate Rectal Spacer? Secondary Analysis of a Phase III Trial. *Pract Radiat Oncol*. 2020. Vol. 10, 3, págs. 186-194.
134. **Cambria R, Jereczek-Fossa BA, Zerini D, Cattani F, et al.** Physical and clinical implications of radiotherapy treatment of prostate cancer using a full bladder protocol. *Strahlenther Onkol*. 2011. Vol. 187, 12, págs. 799-805.
135. **Besa, P.** Radioterapia externa: lo que el médico general debe saber. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013. Vol. 24, 4, págs. 705-715.

136. **NRG Oncology International Consensus.** Atlas on Pelvic Lymph Node Volumes for Intact. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021. Vol. 109, 1, págs. 174-185.
137. **Michalski JM, Lawton C, El Naqa I, Ritter M, O'Meara E, Seider MJ, et al.** Development of RTOG consensus guidelines for the definition of the clinical target volume for postoperative conformal radiation therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010. Vol. 76, 2, págs. 361-368.
138. **Dobler B, Weidner K, Koelbl O.** Application of VMAT in a dual-vendor-environment. Último acceso: 19/2/21 : Disponible en: [https://www.researchgate.net/figure/Dose-volume-histograms-for-prostate-cancer-Comparison-of-dose-volume-histograms-achieved\\_fig2\\_47543423](https://www.researchgate.net/figure/Dose-volume-histograms-for-prostate-cancer-Comparison-of-dose-volume-histograms-achieved_fig2_47543423), 2010.
139. **Betzen S, Constine L, Deasy J, Eisbruch A, Jackson A, Marks L, et al.** Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010. Vol. 73, 3 (suppl), págs. S3-S9.
140. **SEOR . iONCOR.** *Aplicación para iOS y Android.* Último acceso: 12/4/21 : Disponible en: <https://seor.es/uncategorized/presentacion-aplicacion-oncologia-radioterapica-para-dispositivos-moviles-ioncor/>, 2014.
141. **Roach M, Nam J, Gagliardi G, El Naqa I, O Deasy J, Marks L.** Radiation dose-volume effect and the penile bulb. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016. Vol. 76, 3 (suppl), págs. S130-134.
142. **Algara, M.** Las diferentes modalidades de la radioterapia: externa, braquiterapia e intraoperatoria. Indicaciones. *Med Segur Trab.* 2016. Vol. 62, suppl, págs. 107-112.
143. **Engels B, Soete G, Verellen D, Storme G.** Conformal arc radiotherapy for prostate cancer: increased biochemical failure in patients with distended rectum on the planning computed tomogram despite image guidance by implanted markers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009. Vol. 74, 2, págs. 388-391.
144. **Smeenk RJ, van Lin EN, van Kollenburg P, McColl GM, Kunze-Busch M, Kaanders JH.** Endorectal balloon reduces anorectal doses in post-prostatectomy intensity-modulated radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2011. Vol. 101, 3, págs. 465-70.
145. **Asbell SO, Krall JM, Pilepich M V., Baerwald H, Sause WT, Hanks GE, et al.** Elective pelvic irradiation in stage A2, B carcinoma of the prostate: analysis of RTOG 77-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988. Vol. 15, 6, págs. 1307-1316.
146. **Leibel SA, Fuks Z, Zelefsky MJ, et al.** The effects of local and regional treatment on the metastatic outcome in prostatic carcinoma with pelvic lymph node involvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994. Vol. 28, 1, págs. 7-16.
147. **NRG Oncology.** Protocol Search. Último acceso: 16/3/21 : Disponible en: <https://www.nrgoncology.org/Clinical-Trials/Protocol-Search>, 2021.
148. **Lawton CA, Winter K, Grignon D, Pilepich M V.** Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with stage D1/pathologic node-positive

adenocarcinoma of the prostate: Updated results based on national prospective randomized trial Radiation Therapy Oncology Group 85-31. *J Clin Oncol*. 2005. Vol. 23, 4, págs. 800-807.

149. **Hanks GE, Lee WR, Hanlon AL, et al.** Conformal technique dose escalation for prostate cancer: biochemical evidence of improved cancer control with higher doses in patients with pretreatment prostate-specific antigen > 10 ng/ml. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996. Vol. 35, págs. 862-868.

150. **Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M et al.** High dose radiation delivered by intensity modulated. *J Urol*. 2001. Vol. 166, págs. 876-881.

151. **Leibel SA, Fuks Z, Zelefsky MJ, et al.** Technological advances in external-beam radiation therapy for the treatment of localized prostate cancer. *Semin Oncol*. 2003. Vol. 30, págs. J596-615.

152. **Michalski JM, Moughan J, Purdy J, Bosch W, Bruner DW, Bahary JP, et al.** Dose-Escalated Radiation Therapy for Patients With Intermediate-Risk Prostate Cancer: The NRG Oncology RTOG 0126 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018. Vol. 4, 6, pág. e180039.

153. **Kalbasi A, Li J, Berman AT, Swisher-McClure S, Smaldone M, Uzzo RG, et al.** Dose-Escalated Irradiation and Overall Survival in Men With Nonmetastatic Prostate Cancer. *JAMA Oncol*. 2015. Vol. 1, 7, págs. 897-906.

154. **Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL.** Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009. Vol. 74, págs. 1405-18.

155. **González- San Segundo C, Fuentes-Sánchez C, González-Domingo M.** Radioterapia para el tratamiento del cáncer prostático. [aut. libro] AEU. *Tratado de Urología de la AEU*. Madrid : ISBN: 978-84-09-16825-5., 2020, Vol. Disponible en: <https://tratado.aeu.es>. .

156. **Fischer-Valuck BW, Gay HA, Patel S, Baumann BC, Michalski JM.** A brief review of low-dose rate (LDR) and high-dose rate (HDR) brachytherapy boost for high-risk prostate. *Front Oncol*. 2019. doi: 10.3389/fonc.2019.01378.

157. **Koontz BF, Bossi A, Cozzarini C, Wiegel T, D'Amico A.** A systematic review of hypofractionation for primary management of prostate cancer. *Eur Urol*. 2015. Vol. 68, págs. 683-91.

158. **Lee WR, Dignam JJ, Amin MB, Bruner DW, Low D, Swanson GP, et al.** Randomized phase III noninferiority study comparing two radiotherapy fractionation schedules in patients with low-risk prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2016. Vol. 34, págs. 2325-32.

159. **Datta NR, Stutz E, Rogers S, Bodis S.** Conventional versus hypofractionated radiation therapy for localized or locally advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis along with therapeutic implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017. Vol. 99, págs. 573-89.

160. **Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, Khoo V, Birtle A, Bloomfield D, et al.** Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: phase 3 CHHIP trial. *Lancet oncol.* 2016. Vol. 17, 8, págs. 1047-1060.
161. **Linares N, Jiménez I, Castaño E.** Hipofraccionamiento extremo en cáncer de próstata. *NPunto.* 2021. Vol. 4, 34, págs. 107-129.
162. **Morgan SC, Hoffman K, Loblaw DA, Buyyounouski MK, Patton C, Barocas D, et al.** Hypofractionated radiation therapy for localized prostate cancer: executive summary of an ASTRO, ASCO and AUA evidence-based guideline. *J Urol.* 2019. Vol. 201, págs. 528-34.
163. **Pérez CA, Lee HK, Georgiou A, et al.** Technical and tumor-related factors affecting outcome of definitive irradiation for localized carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993. Vol. 26, 586-591.
164. **Hahn P, Baral E, Cheang M, et al.** Long-term outcome of radical radiation therapy for prostatic carcinoma:1967-1987. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996. Vol. 34, págs. 41-47.
165. **Maldonado, X.** Escalada de dosis en radioterapia en combinación con deprivación androgénica en el tratamiento del CaP de riesgo intermedio y alto. Director: Giralt J. *Tesis doctoral.* Universitat Autònoma de Barcelona : s.n., 2018.
166. **Conseil d'évaluation des technologies de la santé du Québec.** Brachithérapie and Prostate Cancer. Último acceso: 19/2/21 : Disponible en: <http://www.msss.gouv.qc.ca/cets>, 2000.
167. **Oliva, G.** Braquiteràpia en el Càncer de Pròstata. *AATM.* 2000. págs. 1-59.
168. **Maldonado X, Sancho G, Ferrer M, Guedea F.** Revisión crítica del uso de la radioterapia como tratamiento inicial del CaP localizado. *Actas Urol Esp.* 2010. Vol. 34, 5, págs. 401-402.
169. **D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al.** A method for determining a prostate-specific antigen cure after radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995. Vol. 32, págs. 437-477.
170. **Pollack, A.** call for more with a desire for less: pelvic radiotherapy with androgen deprivation in the treatment of prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2003. Vol. 21, págs. 1899-1901.
171. **Iglesias, JI.** Criocirugía: Tratamiento de rescate en el carcinoma de próstata tras fracaso de la radioterapia. *Arch Esp Urol.* s.l. : 58, 2005. Vol. 5, pág. 467.
172. **Flocks RH, Nelson CMK, Boatman DL, et al.** Perineal cryosurgery for prostatic carcinoma. *J Urol.* 1972. Vol. 108, págs. 933-935.
173. **Aus, G.** Current status of HIFU and cryotherapy in prostate cancer--a review. *Eur Urol.* 2006. Vol. 50, 5, págs. 927-34.

174. **American Cancer Society.** Crioterapia para el cáncer de próstata. Último acceso: 2/3/21 : Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-prostata/tratamiento/criocirugia.html#referencias>, 2021.
175. **Porter M, Ahaghotu C, Loening S, See W, et al.** Disease-free and overall survival after cryosurgical monotherapy for clinical stages B and C carcinoma of the prostate: a 20-year followup. *Urology*. 1997. Vol. 158, págs. 1466-1469.
176. **Long JP, Bahn D, Shinohara K, et al.** Five-year retrospective multiinstitutional pooled analysis of cancer-related outcomes after cryosurgical ablation of the prostate. *Urology*. 2001. Vol. 57, págs. 518-523.
177. **Ramsay CR, Adewuyi TE, Gray J, Hislop J, Shirley MD, Jayakody S.** Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2015. Vol. 19, 49, págs. 1-490.
178. **Bryant C, Henderson RH, Hoppe BS, Mendenhall WM, Nichols RC, Su Z, Li Z, Mendenhall NP.** Controversies in proton therapy for prostate cancer. *Chin Clin Oncol*. 2016. Vol. 5, 4, pág. 55.
179. **Kamran SC, Light JO, Efstathiou JA.** Proton versus photon-based radiation therapy for prostate cancer: emerging evidence and considerations in the era of value-based cancer care. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2019. Vol. 22, 4, págs. 509-521.
180. **Bryant C, Smith TL, Henderson RH, Hoppe BS, Mendenhall WM, Nichols RC, Morris CG, Williams CR, Su Z, Li Z, Lee D, Mendenhall NP.** Five-Year Biochemical Results, Toxicity, and Patient-Reported Quality of Life After Delivery of Dose-Escalated Image Guided Proton Therapy for Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016 . Vol. 95, 1, págs. 422-434.
181. **Arroyo JC, Soto E, Muñoz M, Contreras JM, Varela JA.** Bloqueo androgénico en cáncer de próstata: revisión de la literatura. *Rev Mex Urol*. 2012. Vol. 72, 4, págs. 182-196.
182. **Prapotnich D, Sánchez-Salas R, Cathelineau X, Stakhovsky O, Rocha J, et al.** Bloqueo androgénico intermitente (BAI) en cáncer de próstata avanzado: ¿Por qué no el tratamiento estándar? *Arch. Esp. Urol*. 2009. Vol. 62, 9, págs. 689-694.
183. **Mottet N, Prayer-Galetti T, Hammerer P, Kattan MW, Tunn U.** Optimizing outcomes and quality of life in the hormonal treatment of prostate cancer. *BJU Int*. 2006. Vol. 98, 1, págs. 20-27.
184. **Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, Hug EB, Asbell SO, Grignon D.** Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005. Vol. 61, 5, págs. 1285-90.
185. **Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO.** Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet*. 2002. Vol. 360, 9327, págs. 103-6.

186. **Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, Latorzeff I.** Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013. Vol. 14, 2, págs. 149-58.
187. **Sweeny C, Chen Y, Carducci M, Liu G, Jarrard D, Eisenberg M.** Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2015. Vol. 373, págs. 737-746.
188. **James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al.** Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Eur Urol.* 2016. Vol. 387, 10024, págs. :1163-77.
189. **Fizazi K, Maldonado X, Foulon S, Roubaud G, McDermott R, et al.** A phase 3 trial with a 2x2 factorial design of abiraterone acetate plus prednisone and/or local radiotherapy in men with de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC): First results of PEACE-1. *J Clin Oncol.* 2021. Vol. 39, 15, págs. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15\_suppl.5000.
190. **de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L.** Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2011. Vol. 364, págs. 1995-2005.
191. **Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin M, Sternberg C, Miller K, et al.** Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012. Vol. 367, págs. 1187-1197.
192. **Fizazi K, Tran N, Fein L, et al.** Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2017. Vol. 377, 4, págs. 352-360.
193. **Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al.** Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. *Eur Urol.* 2018. Vol. 71, 2, págs. 151-154.
194. **Fizazi K, Tram N, Fein L, et al.** Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet oncol.* s.l. : 20, 2019. Vol. 5, págs. 686-700.
195. **SEOM.** Guía de tratamientos para el cáncer de próstata. Último acceso: 16/2/21 : Disponible en <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/prostata?start=10>, 2020.
196. **Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Théodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA.** Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* s.l. : 351, 2004. Vol. 15, págs. 1502-12.

197. **Petrylak DP, Tangen GM, Hussain MH, et al.** Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004. Vol. 351, págs. 1513-1520.
198. **de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al.** Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet.* s.l. : 376, 2010. Vol. 9747, págs. 1147-1154.
199. **Eisenberger M, Hardy-Bessard AC, Kim CS, Géczi L, Ford D, Mourey L, et al.** Phase III Study Comparing a Reduced Dose of Cabazitaxel (20 mg/m<sup>2</sup>) and the Currently Approved Dose (25 mg/m<sup>2</sup>) in Postdocetaxel Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer-PROSELICA. *J Clin Oncol.* 2017. Vol. 25, 28, págs. 3198-3206.
200. **Rodríguez M, Ferrer-Albiach E, Ferrer-Albiach C, et al.** Tratamiento multidisciplinar actual del CaP metastásico. *Act Urol Esp.* 2003. Vol. 27, págs. 767-782.
201. **de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al.** Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2020. Vol. 382, págs. 2091-2102.
202. **AETSA para el Ministerio de Sanidad de España.** Inmunoterapia activa para el tratamiento del CaP: revisión sistemática. Último acceso: 10/2/21 : Disponible en: [https://www.aetsa.org/download/publicaciones/AETSA\\_2011-2-2\\_Inmunoterapia\\_CaProstata.pdf](https://www.aetsa.org/download/publicaciones/AETSA_2011-2-2_Inmunoterapia_CaProstata.pdf), 2011.
203. **AEMPS.** Ficha técnica Provenge. Último acceso: 10/2/21 : Disponible en [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130906126572/anx\\_126572\\_es.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130906126572/anx_126572_es.pdf) (última consulta 17.9.2020), 2013.
204. **Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al.** Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2010. Vol. 363, 5, págs. 411-422.
205. **Antonarakis ES, Piulats JM, Gross-Goupil M, Goh J, Ojamaa K, Hoimes CJ, Vaishampayan U.** Pembrolizumab for Treatment-Refractory Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Multicohort, Open-Label Phase II KEYNOTE-199 Study. *J Clin Oncol.* 2020. Vol. 38, 5, págs. 395-405.
206. **Rouvière O, Vitry T, Lyonnet D.** Imaging of prostate cancer local recurrences: Why and how? *Eur Radiol.* 2010. Vol. 36, 3, págs. 362-363.
207. **Spratt DE, Dai DLY, Den RB, Troncoso P, Yousefi K, Ross AE, et al.** Performance of a Prostate Cancer Genomic Classifier in Predicting Metastasis in Men with Prostate-specific Antigen Persistence Postprostatectomy. *Eur Urol.* 2018. Vol. 74, 1, págs. :107-114.
208. **Collado A, Solsona E.** Metodología diagnóstica ante la recidiva bioquímica después de prostatectomía radical. *Arch. Esp. Urol.* Valencia : s.n., 2006. Vol. 59, 10, págs. 1041-1052.

209. **Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, Pisansky TM, Slawin KM, Klein EA, et al.** Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol.* 2007. Vol. 25, 15, págs. 2035-2041.
210. **González- San Segundo C, Couñago F, Gómez-Iturriaga A.** Adjuvant versus early salvage radiotherapy for prostate cancer: Time to move on. *Urol Oncol.* s.l. : <https://doi.org/10.1016/j.urolong.2021.02.012>, 2021.
211. **Brockman JA, Alanee S, Vickers AJ, Scardino PT, Wood DP, Kibel AS, et al.** Nomogram predicting prostate cancer-specific mortality for men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2015. Vol. 67, 6, págs. 1160-1167.
212. **Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD WP.** Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA.* 1999. Vol. 281, 17, págs. 1591-1597.
213. **Boorjian SA, Thompson RH, Tollefson MK, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Blute ML, et al.** Long-term risk of clinical progression after biochemical recurrence following radical prostatectomy: The impact of time from surgery to recurrence. *Eur Urol.* 2011. Vol. 59, 6, págs. 893-899.
214. **Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR, Major PP, Heney NM, Grignon DJ.** Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer. *N Engl J Med.* s.l. : 376, 2017. Vol. 5, págs. 417-428.
215. **Carrie C, Hasbini A, de Laroche G, Richaud P, Guerif S, Latorzeff I, et al.** Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU 16): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016. Vol. 17, 6, págs. 747-756.
216. **Trock BJ, Han M, Freedland SJ, Humphreys EB, DeWeese TL, Partin AW, et al.** Prostate Cancer – Specific Survival Following Salvage Radiotherapy vs Observation After Radical Prostatectomy. *JAMA.* 2008. Vol. 299, 23, págs. 2760-2769.
217. **Maldonado, X.** Metodología diagnóstica ante la recidiva bioquímica después de la radioterapia. *Arch. Esp. Urol.* Barcelona : s.n., 2006. Vol. 59, 10, págs. 1.053-1.062.
218. **Roach M, Hanks G, Thames H, et al.** Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 65 : s.n., 2006. Vol. 4, págs. 965-974.
219. **Pérez C, Michalski JM, Lockett MA.** Chemical disease-free survival carcinoma of prostate treated with external beam irradiation: comparison of society of therapeutic radiology and oncology consensus or 1 ng/ ml as endpoint. *Radiat Oncol Biol.* 2001. Vol. 49, págs. 1287-1296.
220. **Bagshaw MA, Kaplan ID and Cox RC.** Radiation therapy for localized disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997. Vol. 71, págs. 939-52.

221. **Hanlon AL, Pinover WH, Horwitz EM, et al.** Patterns and fate of PSA bouncing following 3D-RCT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001. Vol. 50, págs. 845-849.
222. **Beresford MJ, Gillatt D, Benson RJ, Ajithkumar T.** A Systematic Review of the Role of Imaging before Salvage Radiotherapy for Post-prostatectomy Biochemical Recurrence. *Clin Oncol.* 2010. Vol. 22, 1, págs. 46–55.
223. **Pinover WH, Horwitz EM, Hanlon AL, Uzzo RG, Hanks GE.** Validation of a treatment policy treatment policy for patients with prostate specific antigen failure after three-dimensional conformal prostate radiation therapy. *Cancer.* 2003. Vol. 97, 4, págs. 1127–33.
224. **Moningi S, Ludmir EB, Polamraju P, Williamson T, Melkun MM, Herman JD et al.** Definitive hyperfractionated, accelerated proton reirradiation for patients with pelvic malignancies. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2019. Vol. 19, págs. 59-65.
225. **Stephenson AJ, Shariat SF, Zelefsky MJ, Kattan MW, Butler EB, Teh BS, et al.** Salvage Radiotherapy for Recurrent Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. *JAMA.* 2004. Vol. 291, 11, págs. 1325-1332.
226. **Mengual JL., Escolar P., Casaña M, Chust ML, Guinot JL, Arribas L.** Tratamiento adyuvante y de rescate tras prostatectomía radical. *Actas Urol Esp.* 2005. Vol. 29, 6, págs. 553-561.
227. **Fossati N, Robesti D, Karnes RJ, Soligo M, Boorjian SA, Bossi A, et al.** Assessing the Role and Optimal Duration of Hormonal Treatment in Association with Salvage Radiation Therapy After Radical Prostatectomy: Results from a Multi-Institutional Study. *Eur Urol.* 2019. Vol. 76, 4, págs. 443-449.
228. **King CR.** The timing of salvage radiotherapy after radical prostatectomy: a systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012. Vol. 84, 1, págs. 104-111.
229. **Ghadjar P, Hayoz S, Bernhard J, Zwahlen DR, Hölscher T, Gut P, et al.** Acute Toxicity and Quality of Life After Dose-Intensified Salvage Radiation Therapy for Biochemically Recurrent Prostate Cancer After Prostatectomy: First Results of the Randomized Trial SAKK 09/10. *J Clin Oncol.* 2015. Vol. 33, 35, págs. 4158-66.
230. **Boorjian SA, Karnes RJ, Crispen PL, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Blute ML.** Radiation therapy after radical prostatectomy: impact on metastasis and survival. *J Urol.* 2009. Vol. 182, 6, págs. 2708-14.
231. **Thompson IM Jr, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D.** Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2006. Vol. 296, 19, págs. 2329-35.
232. **Bolla M, Van Poppel H, Tombal H et al.** Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet.* 2012. Vol. 380, 9858, págs. 2018-2027.
233. **Van der Kwast TH, Bolla M, Van Poppel H, Van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L.** EORTC 22911. Identification of patients with prostate cancer who benefit from

immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22911. *J Clin Oncol*. 2007. Vol. 25, 27, págs. 4178-4186.

234. **Wiegel T, Bartkowiak D, Bottke D, Bronner C, Steiner U, Siegmann A.** Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol*. 2009. Vol. 27, 18, págs. 2924-2930.

235. **Hackman G, Taari K, Tammela TL, Matikainen M, Kouri M, Joensuu T.** Randomised Trial of Adjuvant Radiotherapy Following Radical Prostatectomy Versus Radical Prostatectomy Alone in Prostate Cancer Patients with Positive Margins or Extracapsular Extension. *Eur Urol*. 2019. Vol. 76, 5, págs. 586-595.

236. **Parker C, Clarke N, Cook A, et al.** Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT): a randomised, controlled phase 3 trial. *s.l.* : 396, 2020. Vol. 10260, págs. 1413-1421.

237. **Sargos P, Chabaud S, Latorzeff I, Magné N, Benyoucef A, Supiot S, et al.** Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy plus short-term androgen deprivation therapy in men with localised prostate cancer after radical prostatectomy (GETUG-AFU 17): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020. Vol. 21, 10, págs. 1341-1352.

238. **Pearse M, Fraser-Browne C, Davis I et al.** A Phase III trial to investigate the timing of radiotherapy for prostate cancer with high-risk features: background and rationale of the Radiotherapy–Adjuvant Versus Early Salvage (RAVES) trial. *BJU international*. 2014. Vol. 113, S2, págs. 7-12.

239. **Vale CL, Fisher D, Kneebone A, Parker C, Pearse M, Richaud P, et al.** Adjuvant or early salvage radiotherapy for the treatment of localised and locally advanced prostate cancer: a prospectively planned systematic review and meta-analysis of aggregate data. *Lancet*. *s.l.* : Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31952-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31952-8)., 2020. Último acceso: 17/3/21.

240. **Tao R, Dai J, Bai Y, Yang J, Sun G, Zhang X, et al.** The prognosis benefits of adjuvant versus salvage radiotherapy for patients after radical prostatectomy with adverse pathological features: a systematic review and meta-analysis. *Radiation Oncol*. 2019. Vol. 14, págs. 197-210.

241. **Heidenreich A, Thüer D, Pfister D.** Salvage radical prostatectomy. *Panminerva Med*. 2010. Vol. 52, 3, págs. 231-238.

242. **Chade D, Shariat SF.** Salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: A multi-institutional collaboration. *Eur Urol*. New York : s.n., 2011. Vol. 60, 2, págs. 205-210.

243. **Nguyen PL, D’Amico AV, Lee AK, Suh WW.** Patient selection, cancer control, and complications after salvage local therapy for postradiation prostate-specific antigen failure: a systematic review of the literature. *Cancer*. 2007. Vol. 110, págs. 1417-28.

244. **Parekh A, Graham PL, Nguyen PL.** Cancer Control and Complications of Salvage Local Therapy After Failure of Radiotherapy for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Semin Radiat Oncol.* 2013. Vol. 23, págs. 222-234.
245. **Philippou Y, Parker RA, Volanis D, Gnanapragasam VJ.** Comparative Oncologic and Toxicity Outcomes of Salvage radical Prostatectomy versus nonsurgical therapies for radioresistant prostate cancer: a meta-regression analysis. *Eur Urol Focus.* 2015. Vol. 2, 2, págs. 158-171.
246. **Pisters LL, Leibovici D, Blute M, Zincke H, Sebo TJ, Slezak JM, et al.** Locally recurrent prostate cancer after initial radiation therapy: a comparison of salvage radical prostatectomy versus cryotherapy. *J Urol.* 2009. Vol. 182, págs. 517-527.
247. **Ismail M, Ahmed S, Kastner C, Davies J.** Salvage cryotherapy for recurrent prostate cancer after radiation failure: a prospective case series of the first 100 patients. *BJU Int.* 2007. Vol. 100, 4, págs. 100-104.
248. **Aaronson DS, Yamasaki I, Gottschalk A, Speight J, Hsu IC, Pickett B.** Salvage permanent perineal radioactive-seed implantation for treating recurrence of localized prostate adenocarcinoma after external beam radiotherapy. *BJU Int.* 2009. Vol. 104, 5, págs. 600-604.
249. **Yamada Y, Kollmeier MA, Pei X, Kan CC, Cohen GN, Donat SM, Cox BW, Zelefsky MJ.** A Phase II study of salvage high-dose-rate brachytherapy for the treatment of locally recurrent prostate cancer after definitive external beam radiotherapy. *Brachytherapy.* 2014. Vol. 13, 2, págs. 111-116.
250. **Crook JM, Zhang P, Pisansky TM, Trabulsi EJ, Amin MB, Bice W, et al.** A prospective phase 2 trial of transperineal ultrasound-guided brachytherapy for locally recurrent prostate cancer after external beam radiation therapy (NRG Oncology/RTOG-0526). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019. Vol. 103, págs. 335-343.
251. **Polo R, Henríquez I.** Braquiterapia de rescate tras recidiva bioquímica después de Radioterapia por cáncer de próstata. *Arch Esp Urol.* Madrid : s.n., 2012. Vol. 65, 1, págs. 145-157.
252. **Duchesne GM, Woo HH, Bassett JK, Bowe SJ, D'Este C, Frydenberg M, et al.** Timing of androgen-deprivation therapy in patients with prostate cancer with a rising PSA (TROG 03.06 and VCOG PR 01-03 [TOAD]): a randomised, multicentre, non-blinded, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016. Vol. 17, 6, págs. :727-737.
253. **Hussain M, Tangen CM, Higano C, Schelhammer PF, Faulkner J, Crawford ED.** Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346. *J Clin Oncol.* 2006. Vol. 24, 24, págs. 3984-90.
254. **Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, et al.** Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019. Vol. 381, 2, págs. 121-131.

255. **Armstrong A, Szmulewitz R, Petrylack D, Holtzbeirlein J, Villers A, Azad A, et al.** ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2019. Vol. 37, 32, págs. 2974-2986.
256. **AEMPS.** Ficha técnica Apalutamida. Último acceso: 25/2/21 : Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1181342001/FT\\_1181342001.html](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1181342001/FT_1181342001.html), 2021.
257. **Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R.** Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019. Vol. 381, 1, págs. 13-24.
258. **Sternberg C, Fizazi K, Saad F, et al.** Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2020. Vol. 382, págs. 2197-2206.
259. **Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al.** Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2021. Vol. 79, 1, págs. 150-158.
260. **Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al.** Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019. Vol. 380, 13, págs. 1235-1246.
261. **AEMPS.** Ficha técnica Darolutamida. Último acceso: 25/2/21 : Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1201432001/FT\\_1201432001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1201432001/FT_1201432001.pdf), 2020.
262. **Nilsson S, Cislo P, Sartor O, Vogelzang NJ, Coleman RE, O'Sullivan JM.** Patient-reported quality-of-life analysis of radium-223 dichloride from the phase III ALSYMPCA study. *Ann Oncol.* 2016. Vol. 27, 5, págs. 868-74.
263. **Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, et al.** Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet.* 2011. Vol. 377, 9768, págs. 813-22.
264. **Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyle AP, Ali A, et al.** Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* s.l. : 392, 2018. Vol. 10162, págs. 2353-2366.
265. **Boevé LMS, Hulshof MCCM, Vis AN, Zwinderman AH, et al.** Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial. *Eur Urol.* 2019. Vol. 75, 3, págs. 410-418.
266. **Phillips R, Shi WY, Deek M, Radwan N, Lim SJ, Antonarakis ES, et al.** Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer: The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020. Vol. 324, 5, págs. 651-659.

267. **Hoskin PJ, Hopkins K, Misra V, Holt T, McMenemin R, Dubois D, et al.** Effect of Single-Fraction vs Multifraction Radiotherapy on Ambulatory Status Among Patients With Spinal Canal Compression From Metastatic Cancer: The SCORAD Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019. Vol. 322, 21, págs. 2084-2094.
268. **Chow E, Harris K, Fan G, et al.** Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2007. Vol. 25, págs. 1423-1436.
269. **Herrera-Muñoz JA, Gómez J, Preciado D, et al.** Primer estudio mexicano comparativo entre prostatectomía radical abierta y radical laparoscópica asistida por robot. *Rev Mex Urol*. 2017. Vol. 77, 3, págs. 173-182.
270. **Bono A, Berné J, Sanz J, et al.** Continencia urinaria tras prostatectomía radical. Factores pronósticos y tiempo de recuperación. *Actas Urol Esp*. 2001. Vol. 25, 8, págs. 444-448.
271. **Delgado-Oliva FJ, Caballero JP, García D, et al.** Incontinencia urinaria tras prostatectomía radical: evolución histórica de la técnica quirúrgica y estado actual del resultado funcional. *Arch Esp Urol*. 1999. Vol. 62, 10, págs. 809-818.
272. **Freire MP, Weinberg AC, Lei Y, Soukup JR, Lipsitz SR, Prasad SM, et al.** Anatomic bladder neck preservation during robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy: description of technique and outcomes. *Eur Urol*. 2009. Vol. 56, 6, págs. 972-980.
273. **Walsh PC, Marschke P, Ricker D, Burnett AL.** Patient-reported urinary continence and sexual function after anatomic radical prostatectomy. *Urology*. 2000. Vol. 55, 1, págs. 58-61.
274. **Avulova S, Zhao Z, Lee D, Huang LC, Koyama T, Hoffman KE, et al.** The Effect of Nerve Sparing Status on Sexual and Urinary Function: 3-Year Results from the CEASAR Study. *J Urol*. 2018. Vol. 199, 5, págs. 1202-1209.
275. **Kassavian, V.** Sexual function in patients treated for benign prostatic hyperplasia. *Lancet*. 2003. Vol. 361, 93251, págs. 60-62.
276. **Rasmusson E, Gunnlaugsson A, Blom R, Björk-Eriksson T, et al.** Low rate of lymphedema after extended pelvic lymphadenectomy followed by pelvic irradiation of node-positive prostate cancer. *Radiat Oncol*. 2013. Vol. 8, PMID: 24252686.
277. **Savoie M, Kim SS, Soloway MS.** A prospective study measuring penile length in men treated with radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol*. 2003. Vol. 169, 4, págs. 1462-1464.
278. **Yamada Y, Fujimura T, Fukuhara H, et al.** Incidence and risk factors of inguinal hernia after robot-assisted radical prostatectomy. *World J Surg Oncol*. 2017. Vol. 15, 1, pág. 61.
279. **Ramsay C, Pickard R, Robertson C, Close A, Vale L, Armstrong N, et al.** Systematic review and economic modelling of the relative clinical benefit and cost-effectiveness of laparoscopic surgery and robotic surgery for removal of the prostate in

men with localised prostate cancer. *Health Technol Assess.* 2012. Vol. 16, 41, págs. 1-313.

280. **Novara G, Ficarra V, Mocellin S, Ahlering TE, Carroll PR, Graefen M, et al.** Systematic review and meta-analysis of studies reporting oncologic outcome after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2012. Vol. 62, 3, págs. 382-404.

281. **Ficarra V, Novara G, Ahlering TE, Costello A, Eastham JA, Graefen M,** Systematic review and Meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2012. Vol. 62, 3, págs. 418-30.

282. **Haglund E, Carlsson S, Stranne J, Wallerstedt A, Wilderäng U, Thorsteinsdottir T, et al.** Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial. *Eur Urol.* 2015. Vol. 68, 2, págs. 216-225.

283. **Yaxley JW, Coughlin GD, Chambers SK, Occhipinti S, Samaratunga H,** Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *Lancet.* 2016. Vol. 388, 10049, págs. 1057-1066.

284. **Ilic D, Evans SM, Allan CA, Jung JH, Murphy D, Frydenberg M, et al.** Laparoscopic and robotic-assisted versus open radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017. Vol. 9, 9, pág. CD009625.

285. **Leyh-Bannurah SR, Zaffuto E, Dell'Oglio P, et al.** Prediction of Complications in Radical Prostatectomy Prostate Cancer Patients: Simulated Annealing versus Co-Morbidity Indexes. *Urol Int.* 2019. Vol. 102, 1, págs. 51-59.

286. **Feldman AS, Meyer CP, Sanchez A, Krasnova A, Reznor G, Menon M, et al.** Morbidity and Mortality of Locally Advanced Prostate Cancer: A Population Based Analysis Comparing Radical Prostatectomy versus External Beam Radiation. *J Urol.* 2017. Vol. 198, 5, págs. 1061-1068.

287. **Nam RK, Cheung P, Herschorn S, Saskin R, Su J, Klotz LH, et al.** Incidence of complications other than urinary incontinence or erectile dysfunction after radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: a population-based cohort study. *Lancet Oncol.* 2014. Vol. 15, 2, págs. 223-31.

288. **Seymour Z, Daignault-Newton S, Mc Laughlin PW, Sandler H, Jackson W et al.** Patient reported outcomes for quality of life (QOL) by Expanded Prostate Cancer Index (EPIC) on average 15 years post treatment. *Clin Transl Radiat Oncol.* s.l. : doi: 10.1016/j.ctro.2022.05.007, 2022. Vol. 1, 36, págs. 56-62.

289. **Crouzet S, Blana A, Murat FJ, Pasticier G, Brown SCW, Conti GN, et al.** Salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) for locally recurrent prostate cancer after failed radiation therapy: Multi-institutional analysis of 418 patients. *BJU Int.* 2017. Vol. 119, págs. 896-904.

290. **Denis, L.** Primary hormonal treatment. *Cancer.* 1993. Vol. 71, Suppl, págs. 1.050-1.058.

291. **Caro J, Cortijo S, Escribano I, et al.** Uso, efectividad y seguridad de abiraterona en cáncer de próstata. *Farm Hosp.* 2016. Vol. 38, 2, págs. 118-122.
292. **Iacovelli R, Ciccamese C, Bria E, Romano M, Fantinel E, Bimbatti D, et al.** The Cardiovascular Toxicity of Abiraterone and Enzalutamide in Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2018. Vol. 16, 3, págs. e645-e653.
293. **García de Paredes, E.** Docetaxel en el cáncer de próstata avanzado hormonosensible. *Farm Hosp. [online].* 2017. Vol. 41, 4, págs. 550-558.
294. **Oudard S, Fizazi K, Sengeløv L, Daugaard G, Saad F, Hansen S, et al.** Cabazitaxel Versus Docetaxel As First-Line Therapy for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial-FIRSTANA. 2017. Vol. 35, 28, págs. 3189-3197.
295. **AEMPS.** *Alerta de Farmacovigilancia sobre Xofigo.* Último acceso: 3/3/21 : Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/docs/NI-MUH\\_FV\\_9-Xofigo.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/docs/NI-MUH_FV_9-Xofigo.pdf), 2018.
296. **Calle A, González G, Fornés C, et al.** 153 SM-EDTMP (Samario) como tratamiento del dolor óseo de origen metastático. *Rev Soc Esp Dolor.* 2006. Vol. 13, 3, págs. 159-163.
297. **Hernández J, Aguilera J.** Papel de los bisfosfonatos en la osteonecrosis mandibular. *Perinatol Reprod Human.* 2015. Vol. 29, 1, págs. 26-29.
298. **Cox JD, Stetz J, Pajak TF, et al.** Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995. Vols. 30,31, 5, págs. 1341-1246.
299. **Samper P, Pérez-Escutia MA, Cabezas MA, et al.** Toxicidad en tratamientos de abdomen y pelvis: tipo de toxicidad y escalas de valoración. *Oncología.* Barcelona : s.n., 2005. Vol. 28, 2, págs. 35-41.
300. **Trotti, A.** Toxicity in head and neck cancer: a review of trends and issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000. Vol. 47, 1, págs. 1-12.
301. **NCI.** Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE). Último acceso: 4/3/21 : Disponible en: [ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf](http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf), 2003.
302. **Cox JD, Stetz J, Pajak TF.** Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995. Vol. 31, 5, págs. 1341-1346.
303. **Pena-Sánchez, C.** Tipos de toxicidad y escalas de valoración. *Oncología.* Barcelona : s.n., 2005. Vol. 28, 2, págs. 24-29.
304. **Anack Y, Yalman D, Özsaran Z, et al.** Late radiation effects to rectum and bladder in gynaecologic cancer patients: the comparison of LENT/SOMA and RTOG/EORTC late effects scoring system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001. Vol. 50, 5, págs. 1107-1112.

305. **Méndez-Rubio S, González-San Segundo C., Salinas-Casado J.** La Radioterapia Postoperatoria: indicaciones y resultados. *Radioterapia en el cáncer de próstata para urólogos*. s.l. : Enfoque Editorial SC., 2014, 10.
306. **Stewart, FA.** The proliferative and functional response of mouse bladder to treatment with radiation and cyclophosphamide. *Radiother Oncol*. 1985. Vol. 4, 4, págs. 353-362.
307. **Schreiber H, Oehlert W, Kugler K.** Regeneration and proliferation kinetics of normal and x-irradiated transitional epithelium in the rat. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995. Vol. 3, 5, págs. 1257-1280.
308. **Pérez CA, Breaux S, Bedwineck JM, et al.** Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of the uterine cervix. Analysis of complications. *Cancer*. 1984. Vol. 54, 2, págs. 235-46.
309. **Esche BA, Crook JM, Horiot JC.** Dosimetric methods in the optimization of radiotherapy for carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1987. Vol. 13, 8, págs. 1183-92.
310. **Watson EM, Herger CC, Sauer HR.** Irradiation reactions in the bladder. *J Urol*. 1947. Vol. 57, págs. 1038-1050.
311. **Dewit L, Ang K, VAnderschueren E.** Acute side to irradiation of the uterus. *J Urol*. 46, págs. 917-924.
312. **Kottmeier, HL.** Complications following radiation therapy in carcinoma of the cervix and their treatment. *Am J Obstet Gynecol*. 1964. Vol. 88, págs. 854-866.
313. **Peach M, Showalter T, Ohri N.** Systematic Review of the Relationship between Acute and Late Gastrointestinal Toxicity after Radiotherapy for Prostate Cancer. *Prostate Cancer (online)*. 2015. Vol. 624736, Último acceso: 4/3/21, pág. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4677238/>.
314. **Stewart FA, Michael BD, Denekamp J.** Late radiation damage in the mouse bladder as measured by increased urination frequency. *Radiat Res*. 1978. Vol. 75, 3, págs. 649-659.
315. **Selek U, Cheung R, Lii M, et al.** Erectile dysfunction and radiation dose to penile base structures: a lack of correlation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004. Vol. 59, 4, págs. 1039-1046.
316. **Robinson JW, Moritz S, Fung T.** Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002. Vol. 54, págs. 1063-1068.
317. **Fisch BM, Pickett B, Weinberg V, Roach M.** Dose of radiation received by the bulb of the penis correlates with risk of impotence after three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer. *Urology*. 2001. Vol. 57, 5, págs. 955-959.
318. **Aho K, Sainio K.** Late irradiation-induced lesions of the lumbosacral plexus. *Neurology*. 1983. Vol. 33, 7, págs. 953-955.

319. **Mannen, T.** Neuropathology of Onuf's nucleus (Original Article in Japanese). *Rinsho Shinkeigaku*. 1991. Vol. 31, 12, págs. 1281-1285.
320. **Gelblum DY, Potters L, Ashley R, et al.** Urinary morbidity following ultrasound-guided transperineal prostate seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999. Vol. 45, págs. 59-67.
321. **Zelevsky MJ, Wallner KE, Ling CC, et al.** Comparison of the 5-year outcome and morbidity of three-dimensional conformal radiotherapy versus transperineal permanent iodine-125 implantation for early-stage prostatic cancer. *J Clin Oncol*. 1999. Vol. 17, 2, págs. 517-522.
322. **Ferrer M, Guedea F, Suárez J, et al.** Quality of life impact of treatments for localized prostate cancer: Cohort study with a 5year follow-up. *Radiother Oncol*. 2013. Vol. 108, 2, págs. 306-313.
323. **Parry M, Nossiter J, Sujentiran A, Cowling T, Patel R, Morris M, et al.** Impact of High-Dose-Rate and Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost on Toxicity, Functional and Cancer Outcomes in Patients Receiving External Beam Radiation Therapy for Prostate Cancer:A National Population-Based Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021. Vol. 109, 5, págs. 1219-1229.
324. **Pasalic D, Barocas DA, Huang LC, Zhao Z, Koyama T, Tang C, et al.** Five-year outcomes from a prospective comparative effectiveness study evaluating external-beam radiotherapy with or without low-dose-rate brachytherapy boost for localized prostate cancer. *Cancer*. 2021.
325. **Beyer, DC.** Permanent brachytherapy as salvage treatment for recurrent prostate cancer. *Urology*. 1999. Vol. 54, 5, págs. 880-883.
326. **Michaelson M, Cotter S, Gargollo P, et al.** Management of Complications of Prostate Cancer Treatment. *Cancer J Clin*. 2008. Vol. 58, 4, págs. 196-213.
327. **González-San Segundo C, Álvarez A, Arranz JA, Herranz F.** Radioterapia: manejo de las complicaciones de la Radioterapia y tratamiento radioterápico de las complicaciones de los tumores genitourinarios. [aut. libro] Arranz JA. *Tratado de tumores genitourinarios*. Madrid : Ergón, 2011, págs. pgs. 978-84.
328. **Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Walsh E, et al.** Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016. Vol. 375, 15, págs. 1425-1437.
329. **Barocas DA, Alvarez J, Resnick MJ, Koyama T, Hoffman KE, Tyson MD, et al.** Association Between Radiation Therapy, Surgery, or Observation for Localized Prostate Cancer and Patient-Reported Outcomes After 3 Years. *JAMA*. 2017. Vol. 317, 11, págs. 1126-1140.
330. **Jani A, Parikh S, Vijayakumar S, et al.** Analysis of influence of age on acute and chronic radiotherapy toxicity in treatment of prostate cancer. *Urology*. 2005. Vol. 66, 124-129.

331. **Matzinger O, Duclos F, Van der Bergh, et al.** Acute toxicity of curative radiotherapy for intermediate and high-risk localised prostate cancer in the EORTC trial 22991. *Eur J Cancer*. 2009. Vol. 45, págs. 2825-2834.
332. **Abdollah F, Karakiewicz P, Gandaglia G, et al.** Adjuvant radiotherapy in prostate cancer patients treated with surgery: the impact of age and tumor characteristics. *Eur Urol Focus*. 2015. Vol. 1, 2, págs. 191-199.
333. **Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Jackson A, Amols HI, et al.** Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008. Vol. 70, 4, págs. 1124-9.
334. **Peeters S, Jeemsbergen W, Van Putten W, et al.** Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy. *Int J Radiat Biol Phys*. 2005. Vol. 61, 4, págs. 1019-1034.
335. **Ferrer M, Guedea F, Suárez J, et al.** Quality of life impact of treatments for localized prostate cancer in patients without hormonal treatment. *Radiother Oncol*. 2010. Vol. 28, págs. 4687-4696.
336. **Nakamura RA, Monti CR, Castilho LN, Trevisan FA, Valim AC, Reinato JA.** Prognostic factors for late urinary toxicity grade 2-3 after conformal radiation therapy on patients with prostate cancer. *Int Braz J Urol*. 2007. Vol. 33, 5, págs. 652-661.
337. **Yamazaki H, Masui K, Suzuki G, et al.** Radiotherapy for elder patients aged  $\geq 80$  with clinically localized prostate cancer – Brachytherapy enhanced late GU toxicity especially in elderly. *Clin Trans Radiat Oncol*. 2020. Vol. 25, págs. 67-74.
338. **Zelefsky MJ, Cowen D, Fuks Z, et al.** Long term tolerance of high dose three-dimensional conformal radiotherapy in patients with localized prostate carcinoma. *Cancer*. 1999. Vol. 85, 11, págs. 2460-2468.
339. **Herold DM, Hanlon AL, Hanks GE.** Diabetes mellitus: a predictor for late radiation morbidity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999. Vol. 43, 3, págs. 475-479.
340. **Hunter G, Reddy C, Ciezky J.** Long-Term (10-Year) Gastrointestinal and Genitourinary Toxicity after Treatment with External Beam Radiotherapy, Radical Prostatectomy, or Brachytherapy for Prostate Cancer. *Prostate Cancer*. 2012. pág. 853487.
341. **Brand T, Tree A, Ostler P, et al.** Intensity-modulated fractionated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): acute toxicity findings from an international, randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2019. Vol. 20, 11, págs. 1531-1543.
342. **Murray J, Tree A, Alexander E, et al.** Standard and Hypofractionated Dose Escalation to Intraprostatic Tumor Nodules in Localized Prostate Cancer: Efficacy and Toxicity in the DELINEATE Trial. *Radiat Oncol Biol Phys*. 2020. Vol. 106, 4, págs. 715-724.

343. **Barra S, Guarneri A, Buglione M, et al.** Short fractionation radiotherapy for early prostate cancer in the time. *Radiol Med.* 2020. Vol. 15, págs. 1-5.
344. **Valdagni R., Kattan M., Rancati T., et al.** Is it time to tailor the prediction of radio-induced toxicity in prostate cancer patients? Building the first set of nomograms for late rectal syndrome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012. Vol. 82, 5, págs. 1957-1966.
345. **Fuentes-Raspall R., Inoriza J., Roselló-Serrano A, et al.** Late rectal and bladder toxicity following radiation therapy for prostate cancer: Predictive factors and treatment results. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2013. Vol. 18, págs. 298-303.
346. **Macías V, González-Celador R, Martí-Macía C et al.** Prognostic factors for acute toxicity in prostate cancer patients treated with high-dose hypofractionated radiotherapy. *Clin Transl Oncol.* 2013. Vol. 15, págs. 643-651.
347. **Ghanem A, Khalil R, Elatti GA, Tang A, Elsaid A, Chetti I, et al.** The impact of Charlson Comorbidity Index on survival outcomes in men with prostate cancer who underwent definitive prostate radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2019. Vol. 37, 7, págs. 114-114.
348. **Ghanem AI, Khalil RM, Khedr GA, Tang A, Elsaid AA, Chetty IJ, Movsas B, Elshaikh MA.** Comorbidity score influence on prostate cancer survival and radiation-related toxicity. *Can J Urol.* 2020. Vol. 27, 2, págs. 10154-10161.
349. **Crawford ED, Grub R, Black A et al.** Comorbidity and mortality results from a randomized prostate cancer screening trial. *J Clin Oncol.* 2011. Vol. 29, págs. 355-361.
350. **Liau SL, Weichselbaum RR, Rash C, Correa D, Al-Hallaq HA, Pelizzari CA, Jani AB.** Biochemical control and toxicity after intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer. *Technol Cancer Res Treat.* 2009. Vol. 8, 3, págs. 201-206.
351. **Kanemoto A, Matsumoto Y, Sugita T, Abe E, Yamana N, Saito T, et al.** Risk Factors and Time to Occurrence of Genitourinary Toxicity After External Beam Radiotherapy for Prostate Cancer. *Anticancer Res.* 2016. Vol. 36, 5, págs. 2441-4.
352. **Leibel SA, Heimann R, Kutcher GJ, et al.** Three-dimensional conformal radiation therapy in locally advanced carcinoma of the prostate: preliminary results of a phase I dose-escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993. Vol. 28, págs. 55-65.
353. **Michalski JM, Purdy JA, Winter K, et al.** Preliminary report of toxicity following 3D radiation therapy for prostate cancer on 3DOG/RTOG 94-06. *Int J Radiat Oncol Biol.* 2000. Vol. 46, págs. 391-402.
354. **Jakson A, Skuarchuk MW, Zelefsky MJ, et al.** Late rectal bleeding after conformal radiotherapy of prostate cancer. Volume effects and dose-volume histograms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001. Vol. 49, págs. 685-698.
355. **Storey MR, Pollack A, Zagars G, et al.** Complications from radiotherapy dose escalation in prostate cancer: Preliminary results of randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000. Vol. 48, págs. 635-642.

356. **Huang EH, Pollack AL, Levy L, et al.** Late rectal toxicity:dose-volume effects of conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002. Vol. 54, 1314-1321.
357. **Fiorino C, Sanguineti G, Cozzarini C, et al.** Rectal dose-volume constraints in high-dose radiotherapy of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003. Vol. 57, págs. 953-962.
358. **Peeters S, Lebesque J, Heemsbergen W et al.** Localized volume effects for late rectal and anal toxicity after radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006. Vol. 64, 4, págs. 1151-1161.
359. **Carillo V, Cozzarini C, Rancati T, et al.** Relationships between bladder dose-volume/surface histograms and acute urinary toxicity after radiotherapy for prostate cancer. *Radiother & Oncol.* 2014. Vol. 111, págs. 100-105.
360. **Lim G, Lau H, Brasher P, et al.** Factors influencing late rectal toxicity after radical radiotherapy of localized and locally advanced prostate cancer. *Cancer Ther.* 2007. Vol. 5, págs. 253-260.
361. **Wortel R, Witte M, Van der Heide U, et al.** Dose-surface maps identifying local dose-effects for acute gastrointestinal toxicity after radiotherapy for prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2015. Vol. 117, 3, págs. 515-520.
362. **Wernicke AG, Pequignot E, DiEva K, et al.** Radiation dose delivered to the proximal penis as a predictor of the risk of erectile dysfunction after three-dimensional conformal radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* s.l. : 57, 2003. Vol. Suppl, pág. :S274.
363. **Boyyounousky MK, Horwitz EM, Price RA, et al.** Intensity-modulated radiotherapy with MRI simulation to reduce doses received by erectile tissue during prostate cancer treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004. Vol. 58, págs. 743-749.
364. **Zaorsky NG, Keith SW, Shaikh T, Nguyen PL, Horwitz EM, Dicker AP, et al.** Impact of Radiation Therapy Dose Escalation on Prostate Cancer Outcomes and Toxicities. *Am J Clin Oncol.* 2018. Vol. 41, 4, págs. 409-415.
365. **Royce TJ, Lee DH, Keum N, et al.** Conventional Versus Hypofractionated Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: A Meta-analysis of Randomized Noninferiority Trials. *Eur Urol Focus.* 2019. Vol. 5, págs. 577-584.
366. **Thor M, Deasy JO, Paulus R, Robert Lee W, Amin MB, Bruner DW, et al.** Tolerance doses for late adverse events after hypofractionated radiotherapy for prostate cancer on trial NRG Oncology/RTOG 0415. *Radiother Oncol.* 2019. Vol. 135, págs. 19-24.
367. **Cao L, Yang YJ, Wang P, et al.** Moderate hypofractionated radiotherapy is more effective and safe for localized prostate cancer patients: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2017. Vol. 8, 2, págs. 2647-2658.

368. **Grewal AS, Schonewolf C, Min EJ, Chao HH, Both S, Lam S, Mazzone S, Bekelman J, Christodouleas J, Vapiwala N, et al.** Four-Year Outcomes From a Prospective Phase II Clinical Trial of Moderately Hypofractionated Proton Therapy for Localized Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019. Vol. 105, 4, págs. 713-722.
369. **Dearnaley D, Griffin CL, Lewis R, Mayles P, Mayles H, Naismith OF, et al.** Toxicity and Patient-Reported Outcomes of a Phase 2 Randomized Trial of Prostate and Pelvic Lymph Node Versus Prostate only Radiotherapy in Advanced Localised Prostate Cancer (PIVOTAL). *J Clin Oncol.* 2019. Vol. 103, 3, págs. 605-617.
370. **Matta R, Chapple CR, Fisch M, et al.** Pelvic complications after prostate cancer radiation therapy and their management: an international collaborative narrative review. *Eur Urol.* 2019. Vol. 75, 3, págs. 464-476.
371. **Seaward SA, Weinberg V, Lewis P, et al.** Improved freedom from PSA failure with whole pelvic irradiation for high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998. Vol. 42, págs. 055-1062.
372. **Jani A., Gratzle J.** Late radiotherapy toxicity after prostate cancer treatment: influence of hormonal therapy. *Urology.* 2005. Vol. 66, págs. 566-570.
373. **Chen CT, Valicenti RK, Lu J, et al.** Does hormonal therapy influence sexual function in men receiving 3D conformal radiation therapy for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol.* 2001. Vol. 50, págs. 591-595.
374. **Lamb DS, Denham JW, Mameghan H, et al.** Acceptability of short term neoadjuvant androgen deprivation in patients with locally advanced cancer. *Radiother Oncol.* 2003. Vol. 68, págs. 255-267.
375. **Iyengar P, Levy LB, Choi S, Lee AK, Kuban DA.** Toxicity associated with postoperative radiation therapy for prostate cancer. *Am J Clin Oncol.* 2011. Vol. 34, 6, págs. 611-618.
376. **Heidenrich A, Richter S, Thüer D et al.** Prognostic parameters, complications oncologic and functional outcome of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after 21st century radiotherapy. *Eur Urol.* 2010. Vol. 57, págs. 437-445.
377. **Daly T, Hickey BE, Lehman M et al.** Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy for prostate cancer. *The Cochrane Database System.* 2011. Vol. 12, CD007234.
378. **Ten Haken RK, Perez-Tamayo C, Tersser RJ, et al.** Boost treatment of the prostate using shaped, fixed fields. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989. Vol. 16, págs. 193-200.
379. **Nutting CM, Convery DJ, Cosgrove VP, et al.** Reduction of small and large bowel irradiation using an optimized intensity-modulated pelvic radiotherapy technique in patients with prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000. Vol. 48, págs. 649-656.
380. **Sveistrup J, af Rosenschöld PM, Deasy JO, et al.** Improvement in toxicity in high risk prostate cancer patients treated with image-guided intensity-modulated radiotherapy

compared to 3D conformal radiotherapy without daily image guidance. *Radiat Oncol*. 2014. Vol. 9, 44,doi: 10.1186/1748-717X-9-44.

381. **Becker-Shiebe M, Abaci A, Hoffman W, et al.** Reducing radiation-associated toxicity using online image guidance (IGRT) in prostate cancer patients undergoing dose-escalated radiation therapy. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2016. Vol. 28, 3, págs. 188-194.

382. **Tomita N, Uchiyama K, Mizuno T, et al.** Impact of advanced radiotherapy techniques and dose intensification on toxicity of salvage radiotherapy after radical prostatectomy. *Sci Rep*. 2020. Vol. 10, 114.

383. **Mathieu R, Arango JD, Beckendorf V, Delobel JB, Messai T, Chira C, et al.** Nomograms to predict late urinary toxicity after prostate cancer radiotherapy. *World J Urol*. 2014. Vol. 32, 3, págs. 743-751.

384. **Delobel JB, Gnep K, Ospina JD, Beckendorf V, Chira C, Zhu J, et al.** Nomogram to predict rectal toxicity following prostate cancer radiotherapy. *PLoS One*. 2017. Vol. 12, 6, pág. e0179845.

385. **Ospina-Arango, JD.** Predictive models for side effects following radiotherapy. *Tesis Doctoral*. Universidad de Rennes : s.n., 2014.

386. **Flannigan R, Baverstock R.** Management of post-radiation therapy complications among prostate cancer patients: A case series. *Urology*. 2014. Vol. 8, págs. 9-10.

387. **Jønler M, Ritter MA, Brinkmann R, Messing EM, et al.** Sequelae of definitive radiation therapy for prostate cancer localized to the pelvis. *Urology*. 1994. Vol. 44, 6, págs. 876-82.

388. **Ohri N, Dicker A, Showalter T.** Late roxicity rates following definitive radiotherapy for prostate cancer. *Can J Urol*. 2012. Vol. 19, 4, págs. 6373-6380.

389. **Faria SL, Souhami L, Joshua B, et al.** Reporting late rectal toxicity in prostate cancer patients treated with curative radiatio treatment. *Int J Radiat Oncol Bio Phys*. 2013. Vol. 86, págs. 534-539.

390. **Clarke RE, Tenorio LM, Hussey JR, Toklu AS, Cone DL, Hinojosa JG, et al.** Hyperbaric oxygen treatment of chronic refractory radiation proctitis: a randomized and controlled double-blind crossover trial with long-term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008. Vol. 72, págs. 134-43.

391. **Incrocci L, Slagter C, Slob AK, Hop WC.** A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study to assess the efficacy of tadalafil (Cialis) in the treatment of erectile dysfunction following three-dimensional conformal external-beam radiotherapy for prostatic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006. Vol. 66, págs. 439-444.

392. **Santos PMG, Barsky AR, Hwang WT, Deville C, Wang X, Both S, et al.** Comparative toxicity outcomes of proton-beam therapy versus intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer in the postoperative setting. *Cancer*. 2019. Vol. 125, 23, págs. 4278-4293.

393. **Prada PJ, Fernandez J, Martinez AA, de la Rúa A, González JM, Fernández JM, et al.** Transperineal injection of hyaluronic acid in anterior perirectal fat to decrease rectal toxicity from radiation delivered with intensity-modulated brachytherapy or EBRT for prostate cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007. Vol. 69, págs. 95-102.
394. **Padmanabhan R, Pinkawa M, Song DY.** Hydrogel spacers in prostate radiotherapy: a promising approach to decrease rectal toxicity. *Future Oncol.* 2017. Vol. 13, 29, págs. 2697-2708.
395. **Nordling J, van Ophoven A.** Intravesical glycosaminoglycan replenishment with chondroitin sulphate in chronic forms of cystitis. A multi-national, multi-centre, prospective observational clinical trial. *Arzneimittelforschung.* 2008. Vol. 58, 7, págs. 328-335.
396. **Payne H, Adamson A, Thompson A, et al.** Chemical- and radiation-induced haemorrhagic cystitis: current treatments and challenges. *BJU Int.* 2013. Vol. 112, 7, págs. 885-897.
397. **Delgado JM, Samper P, Garrido J.** Hyaluronic acid in the prevention of radiation-induced cystitis. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2003. Vol. 22, págs. 752-752.
398. **Brenner, DJ.** Induced second cancers after prostate-cancer radiotherapy: no cause for concern? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006. Vol. 65, págs. 637-639.
399. **Bhojani N, Capitanio U, Suardi N, Jeldres C, Isbarn H, Shariat SF, et al.** The rate of secondary malignancies after radical prostatectomy versus external beam radiation therapy for localized prostate cancer: a population-based study on 17845 patients. *Int J Radiat Oncol Bio Phys.* 2010. Vol. 76, págs. 342-348.
400. **González-San Segundo C, Santos JA, Calvo FA.** Segundos tumores tras Radioterapia en el cáncer de próstata. [aut. libro] Roach M. Henríquez I. *Controversias en el cáncer de próstata. Ed.2.* Madrid : Visto Bueno Equipo Creativo S.L., 2011, págs. pgs. 289-301.
401. **Dracham C, Shankar A, Madan R.** Radiation induced secondary malignancies: a review article. *Rev Urol.* 2018. Vol. 36, 2, págs. 85-94.
402. **Suriano F, Altobelli E, Sergi F, Buscarini M.** Bladder Cancer After Radiotherapy. *Rev Urol.* 2013. Vol. 15, 3, págs. 108-112.
403. **Levi F, Randimbison L, Te VC, Erler G, La Vecchia C.** Second primary tumors after prostate carcinoma. *Cancer.* 1999. Vol. 86, págs. 1567-70.
404. **Abdel-Wahab M, Reis IM, WU J, Duncan R.** Second primary cancer risk of radiation therapy after radical prostatectomy for prostate cancer: an analysis of SEER data. *Urology.* 2009. Vol. 74, págs. 866-872.
405. **Bittner N, Merrick GS, Galbreath RW, Butler WM, Wallner KE, Allen ZA, et al.** Primary causes of death after permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008. Vol. 72, págs. 433-440.

406. **Liauw SL, Sylvester JE, Morris CG, Blasko JC, Grimm PD.** Second malignancies after prostate brachytherapy: incidence of bladder and colorectal cancers in patients with 15 years of potential follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006. Vol. 66, págs. 669-673.
407. **Chung CS, Yock TI, Nelson K, Xu Y, Keating NL, Tarbell NJ.** Incidence of second malignancies among patients treated with proton versus photon radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013. Vol. 87, 1, págs. 46-52.
408. **Chavaudra J, Bridier A.** Définition des volumes en radiothérapie externe: rapports ICRU 50 et 62 [Definition of volumes in external radiotherapy: ICRU reports 50 and 62]. *Cancer Radiother.* 2001. Vol. 5, 5, págs. 472-478.
409. **ELEKTA®.** Catálogo de productos. *Disponible en:* <https://www.elekta.com/dam/jcr:60c6b5a2-ec87-4375-8588-ae49f36d97c8/Precise-Treatment-System-product-brochure.pdf>. Último acceso: 16/5/21.
410. **Gobierno de España.** Ley Orgánica de Protección de Datos 15/1999. *Boletín Oficial del Estado.* 13 de diciembre de 1999.
411. **Asociación Médica Mundial.** Declaración de Helsinki sobre principios éticos (1964). *Disponible en:* <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>. Último acceso: 16/5/21.
412. **Hastie T, Tibshirani R, Friedman J.** *The Elements of Statistical Learning. Data Mining, Inference, and Prediction, Second Edition.* s.l. : Springer Series in Statistics, 2009.
413. **Kass, G. V.** An Exploratory Technique for Investigating Large Quantities of Categorical Data. *Applied Statistics.* 1980. Vol. 29, 2, págs. 112-127.
414. **Fiorino C, Rancati T, Valgagni R.** Predictive models of toxicity in external radiotherapy. *Cancer.* 2009. Vol. 115 , 13, págs. 3135-3140.
415. **Clavo B, Ceballos D, Gutiérrez D, et al.** Long-term control of refractory hemorrhagic radiation proctitis with ozone therapy. *J pain sympton manage.* 2013. Vol. 46, págs. 106-112.
416. **Matchens, S.** Management of toxicity and complications. Dublin : Disponible en: <https://uroweb.org/education/online-education/e-courses/>, 2014.
417. **Michalsky H, Winter K, Purdy J et al.** Toxicity after three-dimensional radiotherapy for prostate cancer on RTOG 9406 dose level V. *Int J Radiat Oncol Bio Phys.* 2005. Vol. 62, 3, págs. 706-713.
418. **Deville, Vapiwala L, Whang W, et al.** Toxic side effect of adjuvant, salvage IMRT post-surgery. *Int J Radiat Oncol Bio Phys.* 2011. Vol. 82, 4, págs. 1389-1396.
419. **De Meerler G, Fonteyne V, Vakaet L, et al.** Intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer: Late morbidity and results on biochemical control. *Radiother Oncol.* 2007. Vol. 82, págs. 160-166.

420. **Ghadjar P, Zwahlen D, Aebersold D et al.** Postoperative Radiotherapy after radical prostatectomy: indications and open questions. *Prostate Cancer*. 2012. Vol. 963417.
421. **Ghadjar P, Jackson A, Spratt D et al.** Patterns and Predictors of Amelioration of Genitourinary Toxicity after high-dose intensity-modulated radiation therapy for localized prostate cancer: implications for defining postradiotherapy urinary toxicity. *Eur Urol*. 2013. Vol. 64, 6, págs. 931-938.
422. **Sowerby RJ, Gani J, Yim H, et al.** Long-term complications in men who have early or late radiotherapy after radical prostatectomy. *Can Urol Assoc J*. 2014. Vol. 8, 7-8, págs. 253-258.
423. **Aluwini S, Pos F, Schimmel E et al.** Hypofractionated vs conventional fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): late toxicity results from a randomized non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016. Vol. 17, págs. 464-474.
424. **Ataman F, Zurlo A, Artignan X, et al.** Late toxicity following conventional radiotherapy for prostate cancer: analysis of the EORTC trial 22863. *Eur J Cancer*. 2004. Vol. 40, págs. 1674-1681.
425. **Vera L, Paolini G.** Factores predictivos de Sangrado Rectal. *Salud Militar*. 2017. Vol. 36, 1, págs. 19-29.
426. **Hamstra DA, Mariados N, Sylvester J, Shah D, Gross E, Hudes R, et al.** Sexual quality of life following prostate intensity modulated radiation therapy (IMRT) with a rectal/prostate spacer: Secondary analysis of a phase 3 trial. *Pract Radiat Oncol*. 2018. Vol. 8, 1, págs. e7-e15.
427. **Linton J., Catto J.** Gastrointestinal Toxicity following radiotherapy for prostate cancer: a ring of fire. *Eur Urol*. 2011. Vol. 60, págs. 917-919.
428. **Budäus L, Bolla M, Bossi A, Cozzarini C, Crook J, Widmark A, Wiegel T.** Functional outcomes and complications following radiation therapy for prostate cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol*. 2012. Vol. 61, 1, págs. 112-27.
429. **Yahya N, Ebert MA, Bulsara M, et al.** Dosimetry, clinical factors and medication intake influencing urinary symptoms after prostate radiotherapy: An analysis of data from the RADAR prostate radiotherapy trial. *Radiother Oncol*. 2015. Vol. 116, 1, págs. 112-118.
430. **Dupic G, Hennequin C.** Suivi après radiothérapie des cancers de prostate: évaluation et prise en charge de la toxicité et de la récurrence. *Cancer radiothérapie*. 2015. Vol. 19, 6, págs. 582-589.
431. **Colaco RJ, Hoppe BS, Flampouri S, McKibben BT, Henderson RH, Bryant C, et al.** Rectal toxicity after proton therapy for prostate cancer: an analysis of outcomes of prospective studies conducted at the university of Florida Proton Therapy Institute. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015. Vol. 91, 1, págs. 172-182.

432. **Takeda K., Ogawa Y., Ariga H., et al.** Clinical correlations between treatment with anticoagulants/antiaggregants and late rectal toxicity after radiotherapy for prostate cancer. *Anticancer Research*. 2009. Vol. 2985, págs. 1831-1834.
433. **Lee HJ Jr, Macomber MW, Spraker MB, Bowen SR, Hippe D, Fung A, et al.** Analysis of Gastrointestinal Toxicity in Patients Receiving Proton Beam Therapy for Prostate Cancer: A Single-Institution Experience. *Adv Radiat Oncol*. 2018. Vol. 4, 1, págs. 70-78.
434. **Parry M, Sujenthiran A, Cowling T et al.** Treatment-Related Toxicity Using Prostate-Only Versus Prostate and Pelvic Lymph Node Intensity-Modulated Radiation Therapy: A National Population-Based Study. *J Clin Oncol*. 2019. Vol. 37, 21, págs. 1828-1835.
435. **Zelevsky MJ, Fuks Z, Wolfe T, et al.** Locally advanced prostatic cancer: long-term toxicity outcomes after three-dimensional conformal radiation therapy –a dose escalation study. *Radiology*. 1998. Vol. 209, págs. 169-174.
436. **Shelan M, Abo-Madyan Y, Welzel G et al.** Dose-escalated salvage radiotherapy after radical prostatectomy in high risk prostate cancer patients without hormone therapy: outcome, prognostic factors and late toxicity. *Radiat Oncol*. 2013. Vol. 20138, pág. 276.
437. **Bartkowiak D, Bottke D, Wiegel T.** Radiotherapy in the management of prostate cancer after radical prostatectomy. *Future Oncol*. 2013. Vol. 9, 5, págs. 669-679.
438. **Qi X, Li H-Z, Gao S-H, Quin S-B, Zhang M, et al.** Toxicity and Biochemical Outcomes of Dose-Intensified Postoperative Radiation Therapy for Prostate Cancer: Results of a Randomized Phase III Trial. *Int Radiat Biol Oncol Phys*. 2020. Vol. 106, 2, págs. 282-289.
439. **Zelevsky MJ, Fuks Z, Hunt M, et al.** High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002. Vol. 53, págs. 1111-1116.
440. **Sutani S, Ohashi T, Sakayori M, Kaneda T, Yamashita S, Momma T, Hanada T, Shiraiishi Y, Fukada J, Oya M, Shigematsu N.** Comparison of genitourinary and gastrointestinal toxicity among four radiotherapy modalities for prostate cancer: Conventional radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, and permanent iodine-125 implantation with or without external beam radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2015. Vol. 17, 2, págs. 270-276.
441. **Arruda G, Silveira B, Chicareli JE et al.** Intensity-modulated radiotherapy reduces toxicity with similar biochemical control compared with 3-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: A randomized clinical trial. *Can J Clin*. 2016. Vol. 122, 13.
442. **Roach M 3rd, DeSilvio M, Lawton C, Uhl V, Machtay M, Seider MJ, et al.** Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *J Clin Oncol*. 2003. Vol. 21, 10, págs. 1904-1911.

443. **Trotti A, Byhardt R, Stetz J, et al.** Common toxicity criteria: version 2.0. an improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000. Vol. 47, 1, págs. 13-47.
444. **Dindo D, Demartines N, Clavien PA, et al.** Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004. Vol. 240, págs. 205-213.
445. **Abdollah F, Suardi N, Cozzarini C et al.** Selecting the optimal candidate for adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer: a longterm survival analysis. *Eur Urol.* 2013. Vol. 63, págs. 998-1008.
446. **Valicenti R, Thompson I, Albertsen P et al.** Adjuvant and salvage radiation therapy after prostatectomy: american society for radiation oncology/american urological association guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013. Vol. 86, págs. 822-828.
447. **Chilukuri S, Sundar S, Patro K, Sawant M, Sivaraman R, Arjunan M, et al.** Toxicities between IMPT and IMRT Based on Multivariable NTCP Models for High-Risk Prostate Cancers Treated with Pelvic Nodal Radiation. *Int J Part Ther.* 2022. Vol. 9, 1, págs. 42-53.
448. **Nogueira L, Jemal A, Yabroff R, et al.** Assessment of Proton Beam Therapy Use Among Patients With Newly Diagnosed Cancer in the US, 2004-2018. *JAMA Netw Open.* 2022. Vol. 5, 4, e229025.

**No existen potenciales conflictos de interés ni tampoco se ha recibido financiación para la realización de esta tesis doctoral.**