



# Universidad de Oviedo

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA  
PROGRAMA DE DOCTORADO: CIENCIAS DE LA SALUD**

**BRAQUITERAPIA DE BAJA TASA DE DOSIS FRENTE A  
BRAQUITERAPIA DE ALTA TASA DE DOSIS EN UNA FRACCIÓN  
EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA**

**Isabel Elvira Jiménez García**

**2016**





# Universidad de Oviedo

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA  
PROGRAMA DE DOCTORADO: CIENCIAS DE LA SALUD**

**BRAQUITERAPIA DE BAJA TASA DE DOSIS FRENTE A  
BRAQUITERAPIA DE ALTA TASA DE DOSIS EN UNA FRACCIÓN  
EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA**

**Isabel Elvira Jiménez García**







## RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: Braquiterapia de baja tasa de dosis frente a braquiterapia de alta tasa de dosis en una fracción en el tratamiento del cáncer de próstata	Inglés: Brachytherapy low dose rate brachytherapy versus high dose rate at a fraction in the management of prostate cancer
2.- Autor	
Nombre: ISABEL ELVIRA JIMÉNEZ GARCÍA	DNI/Pasaporte/NIE: -X
Programa de Doctorado: Ciencias de la Salud	
Órgano responsable: Comisión Académica del Programa de Doctorado Ciencias de la Salud	

### RESUMEN (en español)

El cáncer de próstata constituye la segunda causa de cáncer a nivel mundial, aumentando su incidencia de manera exponencial en las últimas décadas. Uno de los tratamientos utilizados con intención curativa es la Braquiterapia de Baja Tasa de Dosis (LDR) con resultados equiparables a la cirugía.

El objetivo de este estudio es determinar la supervivencia global, supervivencia libre de recidiva bioquímica y supervivencia libre de enfermedad (local, regional o a distancia) a los 5 años del tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata organoconfinado sometidos a braquiterapia prostática de Baja Tasa de Dosis y Alta Tasa de Dosis en Monoterapia con una sola fracción y comparar dichos resultados.

De abril de 2008 a enero de 2010 en el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario Central de Asturias, se trataron un total de 40 pacientes con braquiterapia de HDR como tratamiento único con intención curativa, en estas mismas fechas se trataron 200 paciente con braquiterapia de LDR. Para comparar ambas técnicas se obtuvo una muestra aleatoria con un total de 40 pacientes.

Se realizó un estudio clínico prospectivo, controlado, aleatorizado, que analiza la posibilidad de que la braquiterapia de HDR como monoterapia en una fracción para pacientes de bajo-intermedio riesgo sea un tratamiento bien tolerado con baja morbilidad genitourinaria, sin toxicidad gastrointestinal y el mismo control bioquímico que los tratamiento convencionales (LDR).

La supervivencia global (**SG**) a 60 meses fue del 95% para el total de los pacientes. Siendo de un 97,5% para el grupo de LDR frente a un 92,5% para el grupo de HDR ( $p= 0,159$ ). No habiendo diferencias significativas de supervivencia entre los dos grupos analizados.

Tanto la supervivencia libre de enfermedad (**SLE**) y el control bioquímico (Intervalo libre de recidiva bioquímica: **ILE-PSA**) a los 60 meses fue del 97,5% para el grupo de LDR frente a un 70% para el grupo de HDR ( $p< 0,001$ ). Habiendo una diferencia estadísticamente significativa a favor del grupo de Braquiterapia de Baja Tasa de Dosis (LDR).

La supervivencia libre de enfermedad a distancia (**ILED**) fue del 97% para el grupo de LDR frente a un 95% para el grupo de HDR ( $p= 0,569$ ), sin diferencias estadísticamente significativas y la supervivencia libre de enfermedad local (**ILEP**) del 97,5% para el grupo de LDR frente a un 72,5% para el grupo de HDR ( $p< 0,001$ ), habiendo una diferencia



estadísticamente significativa de supervivencia libre de enfermedad local a favor del grupo de LDR frente a HDR.

Por lo tanto, la administración de 19 Gy con Braquiterapia de Alta Tasa de Dosis como Monoterapia en una sola fracción como opción terapéutica exclusiva en el Adenocarcinoma de Próstata Localizado NO consigue el control bioquímico ni local que otras técnicas de Braquiterapia establecidas, siendo bien tolerado, con una toxicidad genitourinaria mínima y sexual mínima, sin toxicidad gastrointestinal ni aguda ni crónica.

1. Martinez AA, Pataki I, Edmundson G, Sebastian E, Brabbins D, Gustafson G. Phase II prospective study of the use of conformal high-dose-rate brachytherapy as monotherapy for the treatment of favorable stage prostate cancer: a feasibility report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001; 49: 61-9.
2. Prada PJ, Juan G, Gonzalez Suarez H, Fernandez J, Jiménez I, Amón J, Cepeda Marcos. Prostate-specific antigen relapse-free survival and side-effects in 734 patients with up to 10 years of follow-up with localized prostate cancer treated by permanent 125iodine implants. *BJUI*, 2010 Jul, vol 106, Issue 1: 32-36
3. Prada PJ, Jiménez I, González H, Fernández J, Cuervo-Arango C, Méndez L. High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy in one fraction and transperineal hyaluronic acid injection into the perirectal fat for the treatment of favourable stage prostate cancer: treatment description and preliminary results. *Brachytherapy.* 2012 Mar-Apr; 11(2): 105-10

### RESUMEN (en Inglés)

Prostate cancer is the most frequently diagnosed visceral cancer of men in the world, increasing its incidence exponentially in recent decades. One of the treatments used with curative intent is Low Dose Rate Brachytherapy (LDR) with results comparable to surgery.

The objective of this study was to determine the overall survival, biochemical relapse-free survival, and disease-free survival (local, regional, or remote) at 5 years of treatment of favourable stage prostate cancer treated with Low Dose Rate brachytherapy and High Dose Rate brachytherapy in Monotherapy with a single fraction and compare these results.

Between April 2008 and January 2010, in the Radiation Oncology Service of the Central University Hospital of Asturias, 40 patients were treated with HDR brachytherapy as monotherapy in one fraction with curative intent. At the same time, 200 patients were treated with LDR brachytherapy. To compare both techniques, a random sample was obtained with a total of 40 patients.

The purpose of the prospective, controlled, randomized clinical study, was to determine that HDR brachytherapy as a monotherapy in a low-intermediate risk patient group is a well-tolerated treatment with low genitourinary morbidity without gastrointestinal toxicity and the same control Biochemical than conventional treatments (LDR).

Overall survival (OS) at 60 months was 95% for all patients. Being of 97.5% for the LDR group compared to 92.5% for the HDR group ( $p = 0.159$ ). There were no significant differences in survival between the two groups analyzed.

Both disease free survival (SLE) and biochemical control (ILE-PSA free interval) at 60 months was 97.5% for the LDR group versus 70% for the HDR group ( $P < 0.001$ ). There was a



statistically significant difference.

The distance-free survival (ILED) was 97% for the LDR group versus 95% for the HDR group ( $p = 0.569$ ), with no statistically significant difference and the local disease-free survival (ILEP) of the 97.5% for the LDR group compared to 72.5% for the HDR group ( $p < 0.001$ ), with a statistically significant difference in local disease free survival.

Therefore, the administration of 19 Gy with High Dose Rate brachytherapy as monotherapy in a single fraction as an exclusive therapeutic option in the Localized Prostate Adenocarcinoma does not achieve the biochemical or local control than other established brachytherapy techniques, being well tolerated, with minimal genitourinary toxicity, without acute or chronic gastrointestinal toxicity.

1. Martinez AA, Pataki I, Edmundson G, Sebastian E, Brabbins D, Gustafson G. Phase II prospective study of the use of conformal high-dose-rate brachytherapy as monotherapy for the treatment of pro-stage prostate cancer: a feasibility report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001; 49: 61-9.
2. Prada PJ, Juan G, Gonzalez Suarez H, Fernandez J, Jiménez I, Amón J, Cepeda Marcos. Prostate-specific antigen relapse-free survival and side-effects in 734 patients with up to 10 years of follow-up with localized prostate cancer treated by permanent 125iodine implants. *BJUI*, 2010 Jul, vol 106, Issue 1: 32-36
3. Prada PJ, Jiménez I, González H, Fernández J, Cuervo-Arango C, Méndez L. High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy in one fraction and transperineal hyaluronic acid injection into the perirectal fat for the treatment of favorable prostate stage Cancer: treatment description and preliminary results. *Brachytherapy.* 2012 Mar-Apr; 11 (2): 105-10



Deseo expresar todo mi agradecimiento a mi familia, por su apoyo incondicional a lo largo de este trayecto. Por último, dar las gracias a los amigos que de un modo u otro han respaldado este esfuerzo.



## ABREVIATURAS

ABS: Sociedad Americana de Braquiterapia

AJCC: American Joint Committeé on Cancer

ASTRO: American Society Therapeutic Radiology and Oncology

BT: Braquiterapia

CP: Cáncer de Próstata

CTV: Clinical Target Volumen

EAU: Asociación Europea de Urología

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer

ESTRO: Asociación Europea de Oncología Radioterápica

ETR: Ecografía transrectal

GEC-ESTRO: Grupo Europeo de Braquiterapia

GTV: Gross Tumor Volumen

HBP: Hiperplasia Benigna de Próstata

HDV: Histograma Dosis-Volumen

HDR: High Dose Rate (Alta Tasa de Dosis)

HIFU: Ultrasonido de Alta Intensidad

HUCA: Hospital Universitario Central de Asturias

IGF: Factor de crecimiento insulínico

IGRT: Radioterapia Guiada por Imagen

IMRT: Radioterapia de Intensidad Modulada

LDR: Low Dose Rate (Baja Tasa de Dosis)

LHRH: Hormona Liberadora de Hormona Luteinizante

OMS: Organización Mundial de la Salud

PSA: Antígeno Prostático Específico

PTV: Planning Target Volumen

PR: Prostatectomía Radical

PRAA: Prostatectomía Radical Asistida por Robot

PRP: Prostatectomía Radical Perineal

PRR: Prostatectomía Radical Retropúbica

RM: Resonancia Nuclear Magnética

RTC-3D: Radioterapia Externa conformada tridimensionalmente

RT: Radioterapia

RTE: Raditerapia Externa

RTOG: Radiation Therapy Oncology Group

SBRT: Radioterapia estereotáxica extracraneal

SG: Supervivencia Global

SLE: Supervivencia Libre de Enfermedad

ILED: Supervivencia Libre de Enfermedad a Distancia

ILEP: Supervivencia Libre de Enfermedad Local

ILE-PSA: Supervivencia Libre de recidiva bioquímica

TAC: Tomografía Axial Computerizada

TLD: Dosímetro de termoluminiscencia

TNM: Sistema de estadificación tumoral (T: tumor, N: adenopatías, M: metástasis)

TR: Tacto rectal

WOMAC: Western Notario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	3
1.1. PRÓSTATA	
1.1.1 Anatomía	6
1.1.2 Epidemiología	9
1.1.3 Etiología y Factores de Riesgo	11
1.1.4 Histopatología	14
1.1.5 Clínica	18
1.1.6 Diagnóstico	19
1.1.7 Clasificación, Estadificación y Pronóstico	32
1.1.8 Tratamiento	41
1.1.9 Toxicidad	46
1.2. BRAQUITERAPIA PROSTÁTICA	53
1.3. TÉCNICA DE BRAQUITERAPIA DE LDR CON I <sup>125</sup>	59
1.4. TÉCNICA DE BRAQUITERAPIA DE HDR	63
<b>2. HIPÓTESIS</b>	<b>65</b>
<b>3. OBJETIVOS</b>	<b>69</b>
<b>4. MATERIAL Y MÉTODO</b>	<b>73</b>
4.1. SUJETOS DEL ESTUDIO	75
4.2. DISEÑO DEL ESTUDIO	75
4.3. DEFINICIÓN DE GRUPOS DE RIESGO	76
4.4. TRATAMIENTO HORMONAL	76
4.5. ESQUEMA DE TRATAMIENTO: IMPLANTE DE BRAQUITERAPIA	77
4.6. RECOGIDA Y ANÁLISIS DE DATOS	80
4.6.1 Definiciones	80
4.6.2 Especificación de dosis	81
4.6.3 Trazado de volúmenes	81
4.6.4 HDV (Histogramas Dosis Volumen)-Criterios de restricción	81
4.7. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	82
4.8. VARIABLES DEL ESTUDIO	82

4.9.	DESARROLLO DEL ESTUDIO	83
4.9.1	Evaluación pretratamiento	83
4.9.2	Evaluación de las revisiones	83
4.10.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	84
4.10.1	Evaluación de la respuesta. Definiciones	84
4.10.2	Evaluación de la toxicidad	84
4.11.	CARACTERÍSTICAS DE LOS GRUPOS ANALIZADOS	88
4.12.	EVALUACIÓN ESTADÍSTICA	89
<b>5.</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>91</b>
5.1.	CONTROL DE SUPERVIVENCIA	94
5.2.	COMPLICACIONES POST-TRATAMIENTO	98
5.2.1	Complicaciones genitourinarias	99
5.2.1.1	Grupo tratado con LDR	99
5.2.1.1.a	Toxicidad aguda	
5.2.1.1.b	Toxicidad crónica	
5.2.1.2	Grupo tratado con HDR	100
5.2.1.2.a	Toxicidad aguda	
5.2.1.2.b	Toxicidad crónica	
5.2.2	Complicaciones gastrointestinales	101
5.2.2.1	Grupo tratado con LDR	101
5.2.2.1.a	Toxicidad aguda	
5.2.2.1.b	Toxicidad crónica	
5.2.2.2	Grupo tratado con HDR	103
5.2.2.2.a	Toxicidad aguda	
5.2.2.2.b	Toxicidad crónica	
5.2.3	Función sexual	105
<b>6.</b>	<b>DISCUSIÓN</b>	<b>107</b>
6.1.	JUSTIFICACIÓN	109
6.2.	ASPECTOS CLÍNICOS	124
<b>7.</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	<b>131</b>
<b>8.</b>	<b>PERSPECTIVAS FUTURAS</b>	<b>135</b>
<b>9.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>139</b>

## **1. INTRODUCCIÓN**



## INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata constituye un problema socio sanitario de primer orden en los países industrializados, representa la neoplasia no cutánea más frecuentemente diagnosticada en Estados Unidos de América (EE.UU) y la segunda causa de muerte por enfermedad oncológica después del cáncer de pulmón, aproximadamente un 15% de los hombres son diagnosticados de este tumor (1 de cada 8 hombres entre 60 y 79 años)<sup>1,2</sup>.

En junio de 2011 se dieron a conocer los resultados del primer Registro Nacional de Cáncer de próstata realizado en España<sup>3</sup>. El objetivo principal de este primer registro es estimar la incidencia de cáncer de próstata durante el año 2010 y como objetivos secundarios describir las tasas de incidencia por edad, estadio patológico, tasa de incidencia de cada una de las zonas participantes y estimar la epidemiología del cáncer de próstata en los próximos años.

Según los resultados del estudio, en España se detectan 18.872 nuevos casos de cáncer de próstata al año, es decir, 81,25 casos por 100.000 habitantes. Los resultados del estudio muestran que la incidencia de cáncer de próstata es muy superior a los resultados con los que se contaba antes de la realización del registro, que se obtenían a partir de estimaciones de datos (45,33 por 100.000h)<sup>4</sup>. Los datos de Mortalidad por Cáncer en España sitúan el cáncer de próstata como la tercera causa de muerte por cáncer en los hombres, detrás del cáncer pulmonar y del colorrectal, sin embargo, si fragmentamos la incidencia de los distintos tumores por sexo, los casos que más frecuentemente se diagnosticaron en varones en España en 2012 fueron el cáncer de próstata<sup>5</sup>.

Se estima que un 58% de los cánceres de próstata diagnosticados serán organoconfinados y, por tanto, tributarios de un tratamiento con intención curativa.

### 1.1.1 Anatomía

La próstata es la glándula accesoria más grande del aparato reproductor masculino, es un órgano en parte glandular y en parte muscular que rodea el comienzo de la uretra en el varón. Se sitúa dentro de la pelvis por detrás de la sínfisis del pubis, adherida a esta por el ligamento puboprostático y separada posteriormente del recto por la fascia de Denonvillier que la une superiormente al peritoneo e inferiormente al diafragma urogenital<sup>6</sup>.

Las vesículas seminales y los vasos deferentes penetran en la zona postero-superior de la glándula y entran en la uretra a través del verumontanum<sup>7</sup>.

Histológicamente está formada por una porción glandular y otra fibromuscular. En la glándula prostática se distinguen tres zonas diferentes: la zona central cruzada por los conductos eyaculadores que supone un 25% de la glándula, la zona transicional que rodea a la uretra posterior con un 5% del volumen glandular y la zona periférica con un 70% del volumen glandular. La parte no glandular de la próstata comprende la uretra prostática y el estroma fibromuscular. (Figura 1.1)

Otros autores dividen la próstata en 5 zonas: anterior, media, posterior y dos lóbulos laterales. El lóbulo posterior comprende toda la superficie posterior de la glándula y es explorable clínicamente través del tacto rectal<sup>7</sup>.

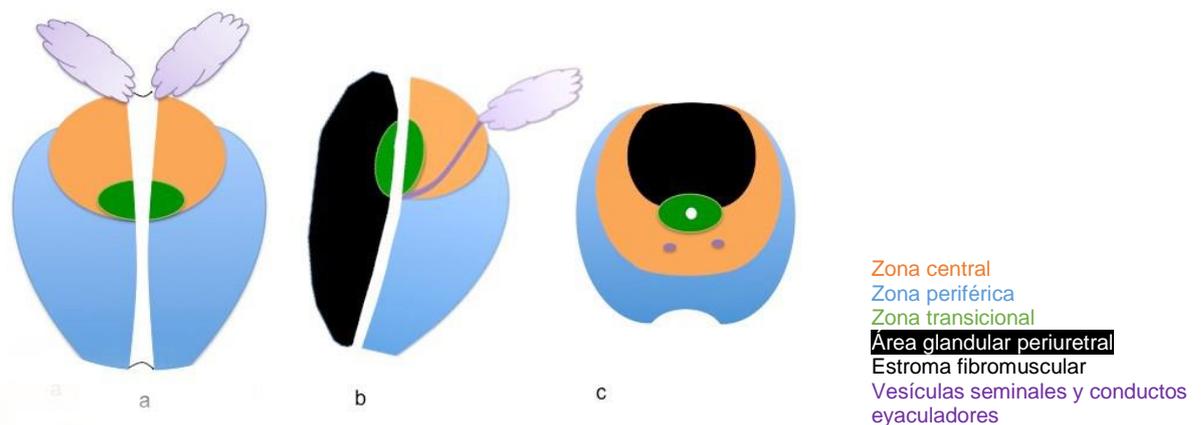


Figura 1.1

En el modelo anatómico de McNeal, la zona periférica forma la parte posterior, lateral y apical de la glándula prostática extendiéndose por la parte anterior hasta fusionarse con el estroma muscular anterior, las zonas tienen completa concordancia con la histopatología, con la ecografía prostática endorrectal y con los hallazgos en la cirugía de la pieza operatoria<sup>8</sup>.

Se halla envuelta por una cápsula fibrosa densa y fina (cápsula verdadera), que a su vez está rodeada por una vaina laxa de la fascia pélvica conocida como vaina prostática (cápsula falsa). Esta vaina se continúa por abajo con la fascia superior del diafragma urogenital y en la cara posterior forma parte del tabique rectovesical, que separa la vejiga, vesículas seminales y próstata, del recto<sup>8</sup>.

*Irrigación arterial de la próstata:* las arterias derivan fundamentalmente de la arteria iliaca interna. Se divide en la arteria vesical inferior con conexiones con las arterias pudendas y la arteria rectal inferior. Las arterias entran a la próstata en la unión vesicoprostatica y se dividen en ramas capsular y uretral que irrigan las zonas externa e interna de la próstata respectivamente<sup>8</sup>.

*Drenaje venoso de la próstata:* las venas de la próstata proceden del plexo venoso denominado plexo venoso dorsal proveniente de las venas de la superficie dorsal del pene y forman un plexo venoso alrededor de las caras laterales y la base prostática. Este plexo venoso forma numerosas anastomosis conformando lagos venosos denominados plexos de Santorini y drenan hacia las venas iliacas internas<sup>7</sup>.

*Drenaje linfático de la próstata:* los vasos linfáticos desembocan fundamentalmente en los ganglios linfáticos iliacos internos y sacros. Algunos vasos de la cara posterior caminan junto con los colectores linfáticos de la vejiga y desembocan en los ganglios linfáticos iliacos externos<sup>8</sup>.

*Inervación de la próstata:* La próstata está profundamente inervada por haces neurovasculares que contienen fibras parasimpáticas procedentes de los nervios esplácnicos de la pelvis (S2, S3 y S4) y las fibras simpáticas que se originan en el plexo hipogástrico inferior<sup>8</sup>. Estos haces tienen su trayecto hacia los cuerpos cavernosos y esponjosos del pene siendo fundamentales a la hora de la preservación de la función eréctil del varón. (Figura 1.2)

Las funciones globales de las glándulas sexuales accesorias del aparato genital masculino son: gelificación, coagulación y licuefacción del semen, protección de los espermatozoides, acondicionamiento de la mucosa uretral<sup>9</sup>. Aunque la contribución biológica exacta de la glándula prostática continúa desconocida.



Figura 1.2

### 1.1.2 Epidemiología

El cáncer de próstata constituye la segunda causa de cáncer a nivel mundial. En Estados Unidos (EEUU) y en Europa es, en la actualidad la neoplasia no cutánea maligna más frecuente en el hombre. En cuanto a mortalidad, ocupa el sexto lugar entre los hombres de todo el mundo<sup>10</sup>.

La International Agency for Research on Cancer es la Agencia de la OMS cuya misión consiste en coordinar y promover investigaciones sobre las causas del cáncer. Esta agencia elabora una base de datos llamada GLOBOCAN constituyendo la principal fuente de información a nivel mundial para conocer la incidencia y prevalencia de las distintas enfermedades<sup>11</sup>.

Según la base de datos GLOBOCAN 2012 la mayor incidencia la registran los países más desarrollados, con tasas entre 6 y 10 veces más altas que en los países en vías de desarrollo. En Europa, los países que presentan las tasas de incidencia más elevadas son Suecia y Suiza. De la misma manera, la mortalidad por cáncer de próstata es mayor en los países más desarrollados<sup>12</sup>.

En España, el cáncer de próstata es el tercer tumor más frecuente en varones y la tercera causa de muerte por cáncer tras el cáncer de pulmón y el colorrectal. Su incidencia aumenta con la edad. La edad media de los fallecidos es de 75 años. La tasa de mortalidad en el 2008 fue de 27,7 por 100.000 varones de cualquier edad.

Las diferencias en la mortalidad por cáncer de próstata entre las provincias españolas no son demasiado pronunciadas y no se aprecia un claro patrón geográfico. Las tasas de mortalidad oscilan entre el 15,5-16 por 100.000 habitantes en las provincias con menor mortalidad (Melilla, Guadalajara, Almería y Cáceres) y cifras del 27,5-28 por 100.000 habitantes en las provincias de mayor mortalidad (Baleares, Gran Canaria y Castellón). En Asturias la tasa de mortalidad fue de 24,31 por 100.000 habitantes<sup>13</sup>.

Entre los varones, el tumor maligno más frecuentemente diagnosticado en Asturias durante el período 1991-2000 fue el cáncer de pulmón que aportó un 20% del total de tumores en este sexo, seguido del de próstata, colon y recto.

En Asturias los datos provenientes de la Consejería de Salud muestran que en el periodo entre 2001-2004 se produjeron un total de 6.728 casos de cáncer de próstata con una mortalidad de 2606 casos para ese mismo periodo. La media anual de incidencia fue de 481 casos y la media anual de mortalidad de 186 casos. Las tasas de incidencia ajustadas a población europea fueron de 83,75 casos x 100.000 para el periodo 2001-2004 y la tasa de mortalidad de 24,3 casos en el año 2002. (Tabla 1.1)

Localización	Casos incidentes	Media anual de casos incidentes	Nº de defunciones	Media anual de defunciones
Pulmón	8376	598	7917	566
Colon y recto	5697	407	3027	216
Próstata	6728	481	2606	186
Estómago	2340	167	1747	125
Vegija	4594	328	1413	101

**Tabla 1.1.-** Incidencia y mortalidad por cáncer. Localizaciones tumorales con mayor número de casos incidentes en varones. Número de casos incidentes, media anual, número de defunciones y media anual. Asturias 2001-2004.

Si comparamos estos datos con los previos correspondientes al periodo 1991-2000, vemos que el cambio más importante en los últimos años ha sido que el cáncer de próstata ha pasado a ocupar el primer lugar por delante del de pulmón en varones<sup>14</sup>.

### **1.1.3 Etiología y Factores de Riesgo**

#### ***Edad***

El cáncer de próstata es predominantemente una enfermedad del anciano, con 75% de los casos diagnosticados después de los 65 años de edad.

La incidencia del cáncer de próstata aumenta con la edad de forma exponencial, y este incremento es más rápido que para cualquier otra neoplasia. En España la tasa de incidencia en edades menores de 65 años es de 13,3 por 100.000 varones, mientras que en edades superiores pasa a ser de 386 por 100.000 varones<sup>12</sup>.

Sin embargo la incidencia de cáncer de próstata en hombres de 50 a 59 años ha aumentado considerablemente desde la década de 1970. Estas tendencias son características del efecto del screening por el cual aumenta la probabilidad de que los cánceres de próstata nuevos sean diagnosticados en un estadio más temprano. El cáncer de próstata se está convirtiendo claramente en una afección de la mediana edad<sup>15</sup>.

#### ***Raza***

Los afroamericanos son los varones con la mayor incidencia del mundo, muy superior a China y Japón que se encuentran en los grupos de países con incidencias más bajas.

#### ***Genética y herencia***

En la actualidad es un hecho que los antecedentes familiares suponen un importante factor de riesgo para padecer cáncer de próstata. El impacto de la historia familiar en la probabilidad de sufrir cáncer de próstata supone un incremento del riesgo relativo entre 1,5 y 5 veces en función del número de parientes afectados o un parentesco más próximo. Esta probabilidad se incrementa notablemente en aquellos casos en los que el familiar padeció la enfermedad en edades tempranas. Se ha encontrado una probabilidad de desarrollar cáncer de próstata clínico antes de los 70 años del 15% en pacientes con dos o más familiares cercanos con antecedentes de la enfermedad, probabilidad que aumenta hasta el 30-45% si el familiar fue diagnosticado antes de los 70<sup>16</sup>. El modelo hereditario sería el de un gen autosómico dominante de un alelo raro<sup>17</sup>.

Se han establecido también las características clínicas de los cánceres de próstata familiares para determinar si el cáncer de próstata hereditario es más agresivo. En un estudio se comunicó un riesgo más elevado de recidiva en los casos familiares que en los esporádicos.

### **Factores endocrinos**

Los andrógenos desempeñan un papel clave en el mantenimiento y desarrollo de la glándula prostática, sin embargo, todavía no está claro su verdadero papel en la etiología del cáncer de próstata. La testosterona constituye el principal andrógeno segregado por los testículos. Las células prostáticas convierten la testosterona en dihidrotestosterona y ésta tiene una afinidad 10 veces superior por el receptor androgénico que la testosterona<sup>18</sup>, esta transformación la lleva a cabo una enzima denominada 5  $\alpha$ -reductasa, la presencia de esta enzima es requerida para un desarrollo normal de la glándula prostática observándose en modelos animales que la testosterona también induce la proliferación celular e inhibe la muerte celular<sup>19</sup>. Varios estudios prospectivos han investigado el papel de los andrógenos circulantes y sólo algunos han demostrado que los varones con altos niveles de testosterona tienen un mayor riesgo de padecer cáncer de próstata mientras que otros autores no han encontrado relación<sup>20,21,22</sup>.

Los resultados finales del estudio PCPT han demostrado que el tratamiento con finasterida de pacientes inicialmente sanos disminuye significativamente la prevalencia del cáncer de próstata a siete años. La finasterida actúa reduciendo los niveles de dihidrotestosterona dentro de las células prostáticas al inhibir la acción de la 5 $\alpha$ -reductasa<sup>23</sup>.

En resumen, los datos actualmente conocidos sugieren una relación positiva de los andrógenos con la carcinogénesis prostática.

Los IGF-1 y 2 son polipéptidos con función de factores de crecimiento que regulan la proliferación, diferenciación y apoptosis de las células tumorales prostáticas. Se ha propuesto la teoría de que el sistema IGF podría ser la conexión entre el cáncer de próstata y el estilo de vida occidental más sedentario. El mayor consumo de grasas provocaría un incremento en la producción de insulina, que a su vez ocasionaría un aumento de la producción de IGF, lo cual explicaría por qué la IGF puede ser un

factor de riesgo para el desarrollo del cáncer de próstata<sup>24</sup>. Aunque hasta la fecha hay poca evidencia que el receptor de IGF (IGF-IR) esté amplificado o sobre expresado en los cánceres prostáticos sino al contrario, esta contrarregulación del receptor de IGF podría poner en entredicho la teoría que soporta la relación del IGF en el origen y desarrollo del cáncer de próstata.

La respuesta viene por otra vía, de forma que el producto del gen supresor tumoral PTEN induce una activación en la señal del oncogén PIK3, de forma que la unión entre el IGF y su receptor no influiría en la proliferación y supervivencia celular<sup>25</sup>.

### ***Factores relacionados con el estilo de vida y la dieta.***

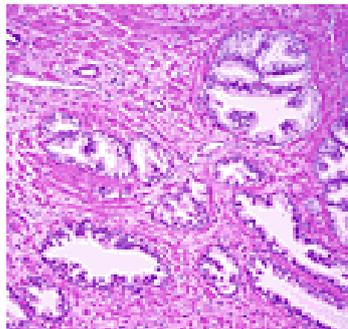
El efecto de la actividad física, la obesidad, la actividad sexual, la vasectomía, la exposición al cadmio, el hábito tabáquico, el consumo de alcohol, la dieta rica en grasas saturadas de origen animal y el consumo de carne roja sobre la aparición de cáncer de próstata es actualmente controvertido<sup>26</sup>. Mientras que algunos estudios han propuesto que el consumo de Zinc podría favorecer la aparición del cáncer (a través de un aumento en los niveles de testosterona), otros le han otorgado un papel protector, que también se ha atribuido a la dieta rica en vitamina E, selenio, vitamina D y estrógenos vegetales (soja e isoflavonas)<sup>27,28,29</sup>.

### 1.1.4 Histopatología

La glándula prostática normal tiene dos elementos histológicos fundamentales:

- el tejido glandular (unas 60 glándulas túbulo-alveolares)
- el estroma (tejido conectivo y fibromuscular con linfáticos, nervios y capilares sanguíneos).

Los conductos y acinis están tapizados por un epitelio columnar de dos capas en los acinis, y cuboideo de una capa en los túbulos<sup>30</sup>. (Figura 1.3a)

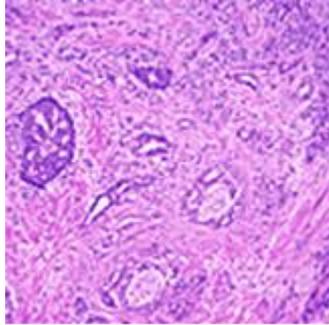


**Figura 1.3a.-** Histología de glándula prostática normal.

El cáncer de próstata es único entre los tumores sólidos por su característica de presentarse bajo dos modalidades: una forma histológica o latente, que puede ser identificada en un 30% de los hombres de más de 50 años y en el 60-70% de los mayores de 80 años, y otra forma clínicamente manifiesta que afecta aproximadamente a 1 de cada 6 hombres. Se considera que la prevalencia del cáncer de próstata es similar en todo el mundo y entre las distintas etnias, mientras que la incidencia del mismo clínico muestra una variación acentuada entre los diferentes países y dentro de cada uno de ellos. En consecuencia, el conocimiento de la etiología del cáncer de próstata requiere la investigación de las etapas que conducen tanto a la iniciación del cáncer histológico como a la progresión hacia el cáncer de próstata clínico invasivo<sup>31</sup>.

En los carcinomas en estadio clínico T2 y en el 85% de los tumores no palpables diagnosticados mediante biopsia con aguja (estadio T1c) la masa tumoral principal se origina en el epitelio de los acinis prostáticos, en la periferia de la glándula. El adenocarcinoma de próstata es multifocal en más del 85% de los casos.

El 95% de los tumores prostáticos son adenocarcinomas con diferentes grados de diferenciación. Solo el 5% son carcinomas de células transicionales<sup>30,31</sup>. (Figura 1.3b)



**Figura 1.3b.-** Histopatología de adenocarcinoma de próstata.

La OMS, los clasifica en:

- 1. tumores epiteliales:** Adenocarcinoma (acinar pequeño, acinar grande, cribiforme, trabecular sólido, otros.), carcinoma de células transicionales, carcinoma escamoso, carcinoma indiferenciado.
- 2. tumores no epiteliales:** Rbdomiosarcomas, leiomiomas, tumor carcinoide, carcinosarcoma, melanoma maligno, tumor filodes, otros.
- 3. mixtos.**

### ***Diseminación Tumoral***

Los adenocarcinomas situados en la periferia de la próstata tienden a extenderse fuera de la glándula a través de la invasión del espacio perineural. La invasión perineural por sí misma no empeora el pronóstico porque solo representa la extensión del tumor a lo largo de un plano de menor resistencia y no la invasión de los linfáticos. La extensión se produce preferentemente hacia la cara posterior y posteroexterna, paralela a la ubicación de la mayoría de los adenocarcinomas.

La diseminación local ulterior del tumor puede desencadenar la invasión de las vesículas seminales, que se diagnostica cuando el tumor se extiende en la pared muscular de las mismas. La vía más frecuente de invasión de la vesícula seminal es por penetración tumoral de la cápsula prostática en la base de la glándula, con crecimiento e invasión en el tejido blando que rodea a las vesículas seminales.

La diseminación local del cáncer de próstata también puede comprometer el recto, donde es a veces difícil de distinguir de un cáncer rectal primario<sup>32</sup>.

Los sitios más frecuentes donde aparecen metástasis del carcinoma de próstata son los ganglios linfáticos y el hueso. Las metástasis pulmonares son muy frecuentes en la autopsia y casi todos los casos también tienen compromiso óseo<sup>33</sup>.

Los tumores de la zona de transición se extienden fuera de la próstata con volúmenes más grandes que los tumores de la zona periférica, como consecuencia de su menor grado y de su mayor distancia desde el borde de la glándula.

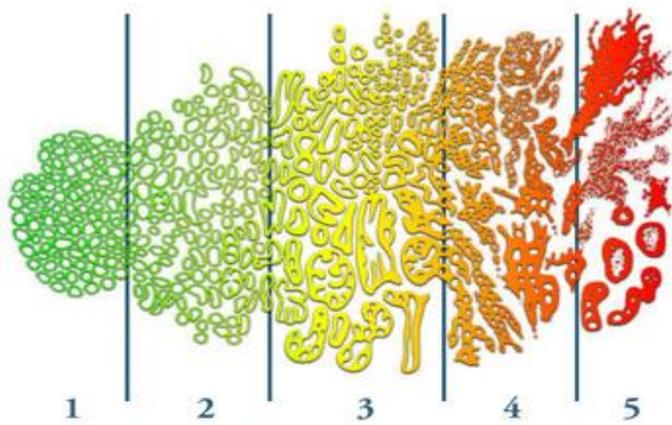
### ***Grado del Tumor***

En 1926 Broders, ya estableció una gradación de los tumores en 4 grados basándose en la diferenciación del tumor:

- Grado I: 25% tumor indiferenciado.
- Grado II: 50% tumor indiferenciado.
- Grado III: 75% tumor indiferenciado.
- Grado IV: no existe diferenciación celular.

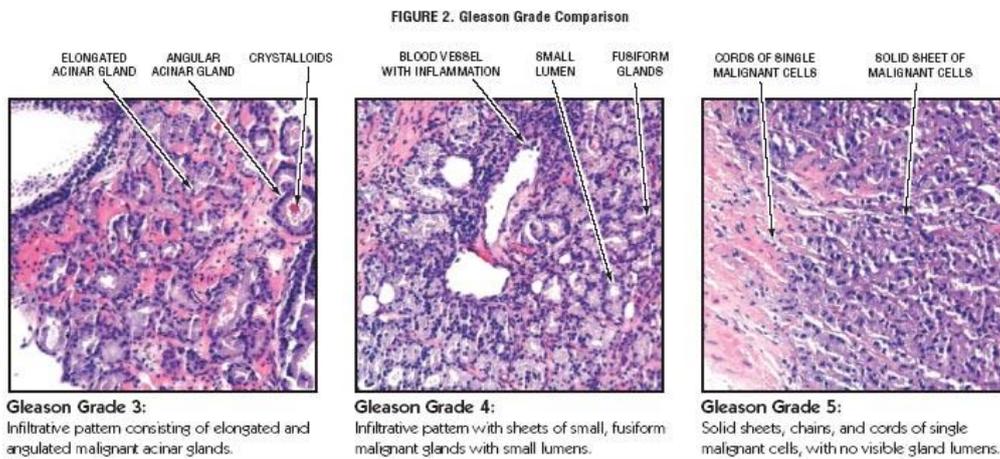
A partir de entonces se han propuesto múltiples sistemas y todos tienen de común hacer predicciones sobre el potencial biológico del tumor y el pronóstico. Para su clasificación histológica, el sistema más utilizado es la **escala de Gleason**, que valora la diferenciación glandular y el patrón de crecimiento tumoral.

Definía 5 grados histológicos diferentes (figuras 1.4a y 1.4b), analizando las dos áreas que constituyen la mayor parte del tumor obteniéndose un índice primario (el patrón celular más común) y un índice secundario, ambos expresados del 1 al 5, de mayor a menor diferenciación tumoral. El Gleason global es la suma de los dos contajes. En 2005, se modificaron las normas que lo definían, se debe definir el patrón primario y el patrón con el grado más alto aunque no sea el secundario<sup>34</sup>.



1. Small, uniform glands
2. More space between glands
3. Infiltration of cells from glands at margins
4. Irregular masses of cells with few glands
5. Lack of glands, sheets of cells

**Figura 1.4a.-** Diagrama de estadificación de Gleason.



**Figura 1.4b.-** Grado de Gleason 3, 4 y 5

### 1.1.5 Clínica

En la mayoría de los casos el cáncer de próstata cursa de forma asintomática, aquellos pacientes que presentan sintomatología prostática, ésta, suele ser derivada de patología prostática benigna ya que la mayor parte de los adenocarcinomas aparecen en la periferia de la glándula, distantes de la uretra.

La presencia de síntomas producidos por el cáncer de próstata sugiere una enfermedad localmente avanzada, ya que el crecimiento del cáncer dentro de la uretra o del cuello vesical puede causar síntomas miccionales obstructivos (dificultad para iniciar la micción, disminución de la fuerza del chorro, intermitencia) e irritativos (polaquiuria, disuria, nicturia, urgencia miccional, incontinencia).

La progresión local de la enfermedad y la obstrucción de los conductos eyaculadores pueden dar lugar a hematospermia y disminución del volumen eyaculado. La impotencia puede ser la manifestación de un cáncer que se diseminó fuera de la cápsula prostática para comprometer las ramas del plexo pelviano (ramo neurovascular) responsable de la inervación de los cuerpos cavernosos.

El compromiso de los ganglios linfáticos pelvianos y la compresión de las venas ilíacas puede producir edema de miembros inferiores.

La enfermedad metastásica que compromete el esqueleto axial puede generar dolor óseo, compresión medular, o anemia secundaria al reemplazo de la médula ósea. Las metástasis pulmonares son frecuentemente asintomáticas.

Más infrecuente es la aparición de dolores sacros y perineales y síndromes paraneoplásicos por la producción de hormonas ectópicas (astenia, anorexia, adelgazamiento) y coagulación intravascular diseminada (CID).

### 1.1.6 Diagnóstico

Dentro del proceso de atención al paciente, existe una gran variabilidad de pautas de diagnóstico y tratamiento, ya que cada profesional de la salud es independiente desde sus criterios, su experiencia y su habilidad. Para unificar conductas para poder minimizar las variaciones en los patrones de práctica médica, aplicando la medicina basada en la evidencia, optimizando la calidad de la atención y consiguiendo un mayor aprovechamiento de los recursos disponibles aparecen las **Guías de Práctica Clínica**<sup>35</sup>.

En los últimos años, las Guías clínicas han tenido una evolución metodológica importante y su presencia cada vez es más trascendente en el ámbito médico. Son una herramienta útil para asistir a los médicos en la toma de decisiones durante la atención rutinaria de sus pacientes y contribuyen a la formación de futuros especialistas. Existen numerosas Guías de Práctica clínica en Urología, siendo las más utilizadas en nuestro medio las de la EAU (Asociación Europea de Urología), así como las de la AUA (Asociación Americana de Urología) las de la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) y las del NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence)<sup>36,37,38,39</sup>.

En nuestro país la AEU (Asociación Española de Urología) recomienda fundamentalmente las de la EAU (Asociación Europea de Urología); en estas se asignan un grado de comprobación científica (nivel de evidencia-NE), un grado de recomendación (GR) o ambos. (Tablas 1.2 y 1.3)

<b>Grados de comprobación científica usados por las Guías de Práctica Clínica de la EAU</b>	
<b>Grado</b>	<b>Tipo de datos científicos</b>
1a	Datos científicos procedentes de metaanálisis de ensayos aleatorizados
1b	Datos científicos procedentes de al menos un ensayo aleatorizado
2a	Datos científicos procedentes de un estudio controlado y bien diseñado sin aleatorización
2b	Datos científicos procedentes de al menos un estudio semiexperimental bien diseñado de otro tipo
3	Datos científicos procedentes de estudios no experimentales bien diseñados, como estudios comparativos, estudios de correlación y casos clínicos
4	Datos científicos procedentes de informes u opiniones de comités de expertos o de la experiencia clínica de autoridades en la materia

**Tabla 1.2**

El trabajo diagnóstico de la enfermedad neoplásica de la próstata comprende una serie de estudios clínicos, de laboratorio y de imagen encaminados al diagnóstico de la enfermedad por un lado y al diagnóstico de extensión de dicha enfermedad por otra, a fin de ofrecer un tratamiento ponderado al paciente.

#### **Grados de recomendación usados por las Guías de Práctica Clínica de la EAU**

<b>Grado</b>	<b>Naturaleza de las recomendaciones</b>
A	Basada en estudios clínicos de buena calidad y coherencia en los que se abordan las recomendaciones concretas y que incluyen al menos un ensayo aleatorizado
B	Basada en estudios clínicos bien realizados, pero sin ensayos clínicos aleatorizados
C	Emitida a pesar de la ausencia de estudios clínicos de buena calidad directamente aplicables

**Tabla 1.3**

En la actualidad se recomiendan los siguientes estudios:

- Historia clínica completa y exploración física que incluya un tacto rectal de la próstata.
- Biopsia prostática.
- Hemograma y Bioquímica completa
- PSA
- Fosfatasas acidas: total y prostática
- Ecografía transrectal
- Rx tórax
- TAC o RMN abdomino-pélvica
- Gammagrafía ósea

La combinación del tacto rectal y la determinación de PSA sérico es la prueba de primera línea más útil para evaluar el riesgo de cáncer de próstata en un individuo de forma temprana, con una sensibilidad del 69%, especificidad de 92% para el TR<sup>40</sup> con un 50% de falsos positivos, y una sensibilidad del 84% y especificidad del 98% para la determinación de PSA<sup>41</sup>.

En el pasado, el cáncer de próstata era diagnosticado mediante el TR digital o por la aparición de síntomas urinarios. El TR informa del volumen, forma, consistencia, movilidad y dolor de la glándula prostática. Aumentos simétricos de tamaño y firmeza de la próstata en el tacto rectal es típico de HBP, en cambio, áreas asimétricas, nódulos o induración de uno o ambos lóbulos (con extensión incluso al tejido circundante) es sugestivo de cáncer de próstata.

Actualmente, el cáncer de próstata se presenta de forma asintomática y se sospecha por la elevación en sangre del Antígeno Prostático Específico (**PSA**)<sup>42,43,44</sup>. El empleo rutinario del PSA como prueba diagnóstica ha permitido diagnosticar el cáncer de próstata en estadios cada vez más precoces, por lo que la forma de presentación clásica de esta neoplasia en fases de diseminación se ha reducido dramáticamente<sup>45,46</sup>.

La **elevación del PSA** puede estar causada por una serie de condiciones benignas, como por ejemplo la HBP. El tejido prostático maligno genera más PSA que el tejido hiperplásico, probablemente por el aumento de celularidad asociado con el cáncer<sup>47</sup>.

Pequeños aumentos de PSA pueden corresponder tanto a una HBP como a un cáncer de próstata, la probabilidad de encontrar cáncer de próstata en la biopsia aumenta a medida que se elevan los valores de PSA<sup>48,49</sup>.

Como nuevo marcador y con el objetivo de mejorar la rentabilidad de las biopsias y detectar nuevos casos clínicamente significativos aparece el gen DD3 PCA3 (abreviado como PCA3 en la literatura)<sup>50</sup>. Fue descubierto por Bussemakers et al en 1999 como gen altamente hiperexpresado en cáncer de próstata analizando poblaciones de Próstata Normal, Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) y Carcinoma prostático de piezas de prostatectomía radical mediante la técnica de *differential display analysis*<sup>51</sup>. Como el PSA, se mostró órgano específico y no se pudo demostrar su presencia en distintas líneas celulares de otros tejidos y órganos. La gran diferencia

con el PSA es que su mediana de expresión fue 66 veces mayor en el 95% del tejido de Carcinoma prostático analizado frente a tejido normal o la HBP en cada paciente, con una hiperexpresión clara en muestras provenientes de metástasis de Cáncer de Próstata.

Desde el descubrimiento de este nuevo biomarcador se iniciaron investigaciones básicas hasta el desarrollo de un kit comercial (Progensa™ PCA3 test) de aplicación clínica para la detección de la expresión de este gen en orina.

Se confirma que el uso rutinario del **PCA3 score** tanto como variable continua como categórica, complementario al PSA y al tacto rectal, permite aconsejar a un paciente con sospecha de CaP si biopsiarse o no y rentabilizar las biopsias<sup>52</sup>. Si el objetivo es ahorrar biopsias, el *PCA3 score* es una buena herramienta dado que los posibles CaP no biopsiados son pocos, probablemente no clínicamente significativos y un seguimiento racional podría detectarlos más adelante sin comprometer la vida del paciente. Probablemente su uso podría evitarse en aquellos pacientes con más de una biopsia y con un % PSA l/t <10%. Se deberán hacer más estudios junto con otros marcadores moleculares para mejorar la rentabilidad diagnóstica de estos nuevos biomarcadores<sup>53</sup>. En las guías de la NCCN, AUA y NICE no hay recomendaciones en relación al score de PCA3 en el diagnóstico de cáncer de próstata.

La detección molecular además de contar con el PCA3, destaca el gen promotor de la hipermetilación de la glutatión S-transferasa (GSTP1)<sup>54</sup>. Se busca cuantificar las metilaciones de DNA para clasificar los diagnósticos de cáncer<sup>55,56,57</sup>.

Otros estudios buscan el asociar la sobreexpresión de determinadas moléculas con el pronóstico de la enfermedad: sobreexpresión de LAPTM4B-35 está asociada a peor pronóstico en los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata que la sobreexpresan<sup>57</sup>, o DU145 y PC3<sup>58</sup>, así como TMPRSS2-EGR<sup>59</sup>.

Los últimos estudios científicos para la detección de cáncer de próstata utilizan el olfato de perros para identificar la presencia de sustancias volátiles en la orina de pacientes con cáncer de próstata. Los trabajos todavía no son concluyentes, pero la especificidad es del 98%<sup>60,61,62</sup>.

La **ecografía transrectal (ETR)** es la modalidad más utilizada para el diagnóstico por imagen de la glándula prostática. La primera aplicación de los ultrasonidos a la próstata utilizando la vía transrectal la realizaron Takahasu y Ouchi en 1964, aunque

debido a la mala calidad de las imágenes no tuvieron ninguna aplicación clínica. En 1971, fue Watanabe quien obtuvo las primeras imágenes ecográficas transrectales de la próstata con aplicación clínica<sup>63</sup>.

Desde entonces la ecografía transrectal (ETR) se ha utilizado ampliamente para el estudio de la glándula prostática y como guía-control en la aplicación de diversos tratamientos<sup>64</sup>.

En el cáncer de próstata las indicaciones para la utilización de la ETR reflejadas en la literatura se detallan a continuación:

- Evaluación de los pacientes con próstata indurada o con elevación del PSA<sup>65</sup>
- Biopsia ecodirigida de la próstata<sup>56</sup>
- Estadificación local de los pacientes con cáncer de próstata<sup>66</sup>
- Monitorización de la respuesta al tratamiento<sup>67</sup>
- Evaluación de la morfología del ápex prostático<sup>68</sup>
- Detección de cáncer residual después de tratamiento con Radioterapia<sup>69</sup>
- Detección de cáncer residual en los pacientes con cáncer de próstata en estadio T1a<sup>70</sup>
- Detección de recidiva pélvica después de cirugía radical de próstata o vejiga<sup>71</sup>
- Aplicación de radioterapia intersticial prostática<sup>72</sup>
- Aplicación de crioterapia transperineal prostática<sup>73</sup>
- Aplicación transrectal de ultrasonidos de alta frecuencia en la próstata<sup>74</sup>

En el modelo anatómico zonal de McNeal la zona periférica forma la parte posterior, lateral y apical de la glándula prostática extendiéndose por la parte anterior hasta fusionarse con el estroma muscular anterior. Ecográficamente presenta una reflectividad media que se ha definido convencionalmente como isoecoica y que se utiliza como patrón de referencia ecográfico en la exploración de la próstata<sup>75</sup>.

La zona central presenta una reflectividad ecográfica similar a la zona periférica siendo prácticamente imposible la diferenciación ecográfica de ambas. En estas dos zonas se van a desarrollar entre el 70% y el 80% de los tumores de la próstata<sup>76</sup>.

La lesión que con más frecuencia se encuentra en la exploración ecográfica es el nódulo hipoecoico. Según Shinohara esto es debido a que la arquitectura glandular normal es sustituida por masas de células sin estructura reconocida, disminuyendo las

interfases glándula – estroma y por lo tanto la cantidad de ecos reflejados. El nódulo hipoecoico suele ser único, pero también pueden encontrarse múltiples nódulos localizados en la zona periférica, o diseminados por toda la glándula<sup>77</sup>. En algunos pacientes debido a la extensión del cáncer se observa un área hipoecoica más que un nódulo, que afecta a una parte importante de la zona periférica pudiendo extenderse también a la zona transicional<sup>78</sup>.

El conocimiento lo más exacto posible de la extensión en patología tumoral es esencial para indicar el tratamiento más apropiado para cada paciente. Cuando no existen signos de enfermedad diseminada (N0, M0) la invasión de las vesículas seminales es aceptada como un signo de enfermedad de mal pronóstico, mientras que la sospecha de extensión tumoral a la grasa periprostática nos obligaría a reconsiderar la indicación del tratamiento a utilizar<sup>79</sup>.

Con los transductores ecográficos de 7-7,5 MHz de frecuencia utilizados en la actualidad la sensibilidad para detectar la invasión del espacio periprostático es del 38%-63% con una especificidad del 76%-90% y un valor predictivo positivo del 55%-94%<sup>80,81</sup>.

La sensibilidad de la ecografía para la detección de la invasión de las vesículas seminales es del 14%-90%, la especificidad del 76%-100% y el valor predictivo positivo del 24%-100%<sup>82</sup>.

La **biopsia prostática** es obligatoria para el diagnóstico de un cáncer de próstata.

En el contexto clínico apropiado, la biopsia transrectal es la forma de identificar al portador de esta enfermedad, ante la sospecha de cáncer de próstata bien por elevación del PSA o por detectarse un nódulo palpable, se aconseja realizar una biopsia guiada por ecografía transrectal con tres o cuatro tomas de cada lóbulo recogidas de algún área sospechosa en el tacto rectal o en la ecografía endoanal, seguidas de tomas de la base, zona medial y apical y de los lóbulos derecho e izquierdo. Cuando se toman más de 6 cilindros el porcentaje de detección de cáncer es mayor alcanzando un porcentaje que puede llegar hasta el 97%<sup>83,84,85,86,87</sup>.

Aproximadamente uno de cada tres pacientes biopsiados tiene cáncer. Ahora se considera que la norma asistencial es la práctica de biopsias de próstata guiadas por ecografía. Aunque se utiliza un abordaje transrectal en la mayoría de las biopsias de próstata, algunos urólogos prefieren emplear un acceso perineal. Las tasas de

detección de cáncer en biopsias de próstata perineales son equivalentes a las obtenidas mediante biopsia transrectal<sup>88,89</sup>. (Grado de comprobación científica: 1b).

El acceso perineal guiado por ecografía representa una alternativa útil en situaciones especiales, por ejemplo, después de una amputación rectal.

La biopsia basal se determina en función de la concentración de PSA, un tacto sospechoso o ambos. En el caso de elevaciones persistentes, TR sospechoso y/o proliferación microacinar atípica estaría indicada las biopsias de repetición o las biopsias por saturación<sup>90</sup>.

La identificación de algunas imágenes anatomopatológicas se considera patognomónicas de cáncer en la biopsia transrectal y garantizan el diagnóstico de la entidad, aunque el volumen tumoral sea en ocasiones muy pequeño. Las principales imágenes patognomónicas de cáncer de próstata son glomerulación, micronódulos hialinos e invasión perineural<sup>91</sup>.

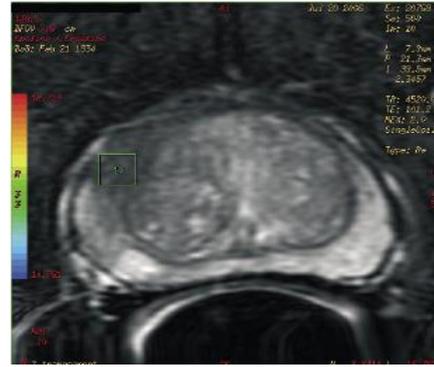
**La Resonancia Magnética (RM)** aún no se recomienda en las guías como técnica para la detección del cáncer de próstata<sup>92</sup>. Sin embargo ha sido demostrada su utilidad como herramienta para dirigir de forma focalizada la biopsia en pacientes con cifras de PSA elevadas y biopsias previas negativas. La RM se ha demostrado más útil para detectar el cáncer de próstata que el tacto rectal o la propia biopsia sistemática a ciegas<sup>93</sup>. Es útil para la detección del cáncer en la zona periférica, pero también en los tumores de la zona central, que precisamente es una zona de difícil acceso de la que generalmente no se obtienen muestras en las biopsias de rutina.

En pacientes con niveles persistentemente elevados de PSA y resultados negativos en una biopsia ecodirigida, pueden utilizarse RM y espectroscopia por RM para localizar las regiones que albergan cáncer de próstata. De este modo disminuiría el número de biopsias aleatorias repetidas<sup>94,95</sup>.

La ecografía, TAC y RNM (Figura 1.5a y 1.5b) nos aportará información sobre el tamaño prostático, la presencia o no de nódulos visibles, ocupación de los ángulos vesículo-prostáticos, afectación capsular o de las vesículas seminales.



**Figura 1.5 (a).**- Ecografía transrectal.



**Figura 1.5 (b):** RMN de la próstata

La utilización de la secuencia ponderada en T2 de alta resolución es relativamente sensible pero poco específica para localizar el cáncer de próstata<sup>96</sup>. La combinación de la secuencia ponderada en T2 con una o dos de las secuencias funcionales, como la RME, RMD y RMC puede mejorar la detección del cáncer de próstata. No se ha demostrado cuál podría ser la combinación más eficaz de las secuencias funcionales para complementar la secuencia ponderada en T2, ni tampoco la mayor eficacia si se combinan todas las secuencias funcionales. La integración de la RM de difusión en el protocolo de estudio debería hacerse de forma rutinaria, al haberse demostrado su utilidad combinada con la secuencia ponderada en T2 sin que ello represente un aumento del coste de la exploración, como sí sucede con la espectroscopia o la secuencia dinámica con contraste. La integración de la información morfológica y funcional en un único estudio de RM hace prever una mejora en la capacidad diagnóstica de la técnica, especialmente en la zona central transicional. Precisamente, la eficacia diagnóstica mediante RM del cáncer en la glándula central es inferior a la descrita para la glándula periférica. Ello es debido a la presencia de hallazgos similares en la RM morfológica y funcional en la hipertrofia benigna, la prostatitis y el cáncer<sup>97</sup>. Una de las ventajas de la técnica funcional es la de proporcionar información para predecir el grado de diferenciación tumoral, que se correlaciona con las cifras de los marcadores tumorales específicos prostáticos<sup>98</sup>, estudios preliminares parecen objetivar la correlación entre cifras más elevadas de marcadores tumorales con parámetros de imagen funcional más patológicos e indicativos de neoplasias más indiferenciadas<sup>99</sup>.

Recientemente se ha demostrado la utilidad de combinar la información integrada en RM con parámetros clínicos como el porcentaje de PSA libre o la densidad de PSA (relación entre el valor del PSA y el tamaño de la próstata) para así seleccionar mejor

los pacientes candidatos a ser biopsiados, frente a la indicación actual de biopsiar a todos los pacientes con PSA >4ng/ml<sup>100</sup>. Se trataría de seleccionar a los pacientes con mayor riesgo clínico de presentar cáncer para realizar una exploración de RM y así intentar biopsiar con mayor precisión a aquellos pacientes en los que haya sospecha de cáncer en la RM funcional. Con estos nuevos algoritmos propuestos se evitarían un número significativo de biopsias innecesarias de pacientes con PSA elevado, debido al elevado valor predictivo negativo de la RM para el cáncer de próstata. Además, la propuesta de realizar la RM prebiopsia evitaría la presencia de los artefactos postbiopsia debidos a hemorragia o fibrosis que pueden interferir en la correcta interpretación del estudio de RM prostática<sup>101</sup>.

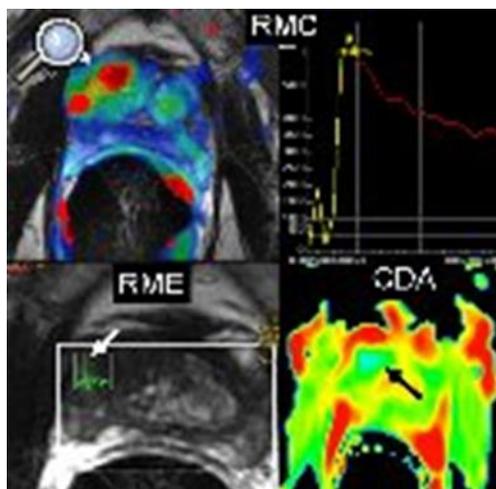
La RM de próstata ayuda en el manejo del cáncer de próstata en el diagnóstico, estadificación y monitorización terapéutica. La aplicación de la RM como técnica previa a la biopsia en pacientes de riesgo de cáncer de próstata muestra ventajas y un beneficio significativo en el manejo del paciente. La utilización de la imagen funcional en RM permite mejorar la eficacia de la técnica, siendo preciso conocer sus ventajas y limitaciones para una correcta interpretación<sup>102</sup>. El progresivo desarrollo y mejora de la técnica debe aumentar la eficacia en el manejo del cáncer de próstata, para que de este modo la RM pueda ser incluida en las guías de práctica clínica<sup>103</sup>.

Hoy en día la RM nos proporciona las mejores imágenes morfológicas para la valoración de la patología prostática. Tanto la RM como la espectroscopia por RM protónica están evolucionando con rapidez como los métodos más sensibles para la evaluación no invasiva, anatómica y metabólica del carcinoma de próstata<sup>104,105,106</sup>. La RM igual que la ecografía nos muestra la anatomía zonal de la glándula prostática con excelente resolución tisular y permite evaluar la extensión local de la enfermedad. La adición de la espectroscopia de protón por RM aporta información metabólica que se correlaciona con el grado de Gleason y, por tanto, ofrece un método no invasivo para predecir mejor la agresividad del cáncer de próstata<sup>107</sup>.

El equipo adecuado es el uso combinado de una bobina endorrectal con una bobina multielemento pélvica. Se precisa una intensidad magnética mínima de 1,5 T para obtener una RM y espectroscopia por RM de la próstata de alta calidad.

La espectroscopia por RM ofrece información metabólica acerca del tejido prostático al visualizar las concentraciones relativas de citrato, creatinina, colina y poliaminas. Las lesiones sugerentes de cáncer muestran, de forma típica, un aumento

de colina debido al recambio elevado de fosfolípidos de la membrana celular en el tejido maligno en proliferación. En el cáncer de próstata las concentraciones de citrato están disminuidas o no son detectables<sup>101,108, 109</sup>. (Figura 1.6)

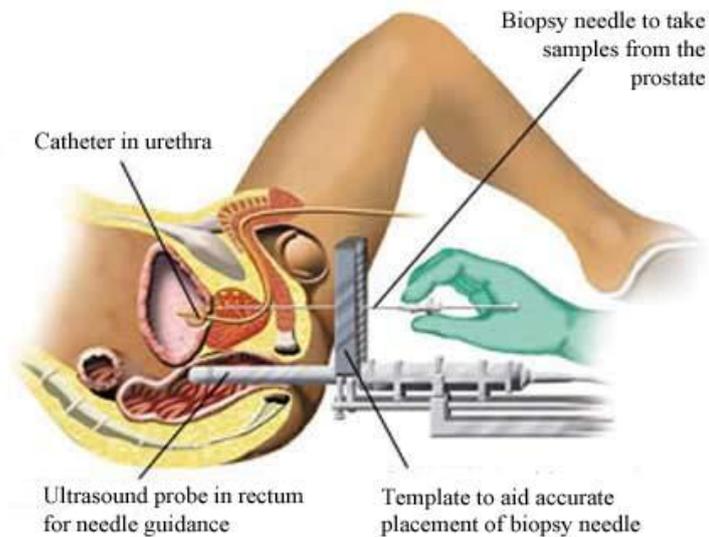


**Figura 1.6.** Cáncer de próstata central y periférico. La secuencia con contraste dinámico, RMC, muestra el mapa paramétrico (flecha) con realce intenso en los primeros segundos traducido con el color amarillo y el lavado rápido traducido con el color rojo en la curva de intensidad/tiempo. Las secuencias funcionales de RME muestran elevación de la colina (flecha blanca) y valor bajo de CDA en el mapa paramétrico de color azul

La RM también es de utilidad diagnóstica de la enfermedad ganglionar con la misma exactitud que la TAC cuando se emplean los mismos criterios anatómicos<sup>110</sup>.

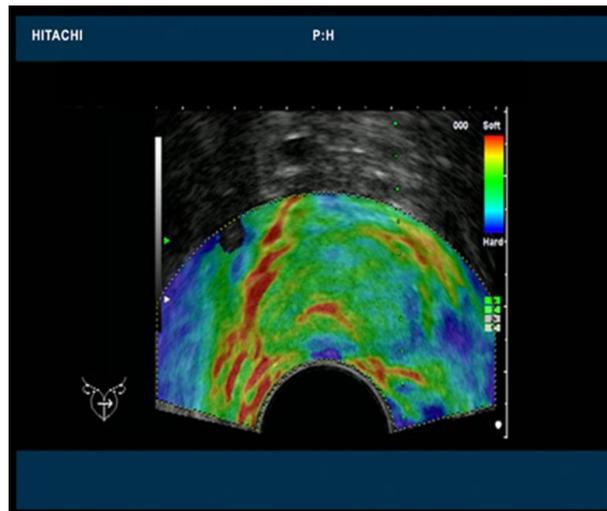
La biopsia por fusión consigue con más seguridad y fiabilidad detectar las zonas que son más o menos proclives a desarrollar un cáncer de próstata se realiza la biopsia de la próstata por el método de fusión de imágenes obtenidas por RM y ecografía. Antes de llevar a cabo la Biopsia, se realiza una Resonancia Magnética Multiparamétrica que ofrece imágenes que identifican en qué parte de la próstata hay una posible certeza de que haya células cancerosas, hace uso de un programa informático que integra las imágenes procedentes del ecógrafo y la Resonancia determinando con precisión en qué punto se debe realizar la punción para llevar a cabo la biopsia, reduciendo el número de punciones que se tiene que realizar y guiándolas a zonas determinadas. Otra de las ventajas de la biopsia por fusión es que se lleva a cabo a través del periné, lo que disminuye el riesgo de infección al realizarlo

por el recto. Las pruebas realizadas hasta el momento con biopsia por fusión tienen porcentajes de éxito superiores al 90%<sup>111,112</sup>. (Figura 1.7)



**Figura 1.7**

La **Ecografía Elástica (Elastografía)** es una nueva técnica de imagen que examina las propiedades vibro elásticas del tejido midiendo la resistencia al estiramiento del tejido normal y del cáncer. Pocos estudios se han publicado hasta el presente. El tejido canceroso es más duro y menos deformable que el tejido prostático benigno. La señal ultrasónica reflejada es relativamente estable a la presión y el patrón ecográfico solamente cambia en un 2% cuando el tejido se somete a compresión y decompresión manual. La correlación interna se mantiene en las diversas regiones de interés. Sin embargo, las diferencias en compresibilidad del tejido comportan diferencias en tiempo y espacio entre las diferentes áreas examinadas. Las diferencias en tiempo o entre dos imágenes registradas bajo diferente presión pueden calcularse para cada píxel de la imagen. Estas diferencias son siempre relativas ya que la compresibilidad de una determinada región depende de las características del tejido circundante y de la fuerza de compresión aplicada<sup>113</sup>. (Figura 1.8)



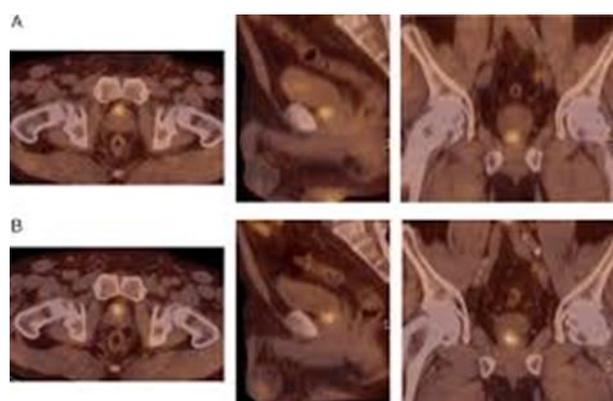
**Figura 1.8**

Para visualizar la compresibilidad, los diferentes valores se marcan con color mientras que las imágenes se obtienen en tiempo real. El tejido más duro en negro, el tejido de mediana dureza en rojo, el tejido medio-blando en amarillo y el blando en azul. Para cada muestra se documenta la posibilidad de encontrar cáncer en base a los siguientes criterios: el área sospechosa está marcada en negro, la imagen elastográfica es reproducible y la ausencia de correlación con una lesión benigna (v.g. nódulo hiperplásico o calcificación). La sensibilidad de la biopsia sextante fue del 64.2% y la de la elastografía del 84%. La intensidad y duración de la compresión manual pueden ajustarse mediante control visual en la pantalla. No existe una tasa de compresión fija ya que cada glándula posee diferente firmeza. En la práctica los movimientos del transductor se repiten con diferente fuerza de compresión hasta que se obtienen imágenes estables y reproducibles. Nódulos benignos y litiasis, que poseen mayor firmeza pueden inducir falsos positivos. Es difícil clasificar los hallazgos en pacientes con prostatitis crónica e inmediatamente después de prostatitis aguda, en estos pacientes aumenta la elasticidad difusamente y no se identifican diferencias<sup>114</sup>.

Por último como avance en el diagnóstico del cáncer de próstata debemos hablar del **PET/TAC**, la utilidad del PET está aún en investigación para el estadiaje de pacientes con cáncer de próstata. La mayoría de los estudios realizados con PET se han realizado con el análogo de la glucosa (18F) fluorodeoxiglucosa (FDG). Los

cánceres tienen un metabolismo incrementado y utilizan la vía glicolítica menos eficiente, lo que conlleva a un incremento de la recaptación del análogo de la glucosa.

La recaptación aumentada y metabolismo de glucosa de los tumores son facilitadas por una elevada expresión de transportadores de glucosa, que se ha demostrado en varios cánceres. La magnitud de la elevada captación de FDG y la acumulación en tumores comúnmente se expresa por el valor de absorción normalizado, definido como la relación entre la actividad por unidad de masa en la lesión a la actividad administrada por unidad de masa del paciente. Se ha publicado que la FDG resulta ineficaz en el estadiaje inicial del cáncer de próstata por su baja sensibilidad en la detección del tumor<sup>115</sup>. Las aplicaciones futuras del PET TAC pasan por la utilización de otros radiotrazadores como son 11C/18F-colina, 11C acetato y F18 fluoruro. (Figura 1.9)



**Figura 1.9.** Imágenes de fusión PET/TC con 11C-Colina de región pélvica. Cortes axial, sagital y coronal. Imagen focal activa (SUV máx 4,2) discretamente a la derecha de la línea media de la región central de la glándula prostática

11C/18F-colina, 11C-acetato y fluoruro de 18F han mostrado resultados alentadores en las pruebas de imagen de los pacientes con cáncer de próstata tanto en fases pretratamiento como postratamiento<sup>116,117</sup>. Actualmente su uso está indicado para la evaluación de pacientes con recaída bioquímica, para la detección de adenopatías y de metástasis óseas<sup>118</sup>. La principal ventaja de la modalidad PET/TAC sería la capacidad no invasiva para detectar y localizar la enfermedad.

### 1.1.7 Clasificación, Estadificación y Pronóstico

El estadio anatomopatológico ejerce gran influencia sobre la evolución terapéutica y la toma de decisiones en pacientes con cáncer de próstata localizado. Una vez confirmado histológicamente el diagnóstico de cáncer se debe llevar a cabo una evaluación precisa del estadio o de la extensión de la enfermedad.

Los objetivos de la estadificación del cáncer de próstata son:

- establecer el pronóstico
- escoger el tratamiento basándose en la extensión de la enfermedad.

La extensión de la enfermedad se relaciona directamente con el pronóstico.

#### ***Diagnóstico de extensión clínico***

Para el diagnóstico de extensión clínico parece adecuado el uso de técnicas de diagnóstico por imagen. La ecografía transrectal (ETR) es el procedimiento más utilizado, pero no identifica la extensión del tumor. Puede existir enfermedad más allá de la próstata. Los **ganglios linfáticos regionales** son los ganglios de la pelvis real, esencialmente los ganglios pélvicos situados por debajo de la bifurcación de las arterias ilíacas comunes. Incluyen los ganglios pélvicos, hipogástricos, obturadores, ilíacos internos y externos y los sacros (laterales, presacros, y del promontorio o ganglios de Gerota).

Los **ganglios linfáticos a distancia** se localizan fuera de los confines de la pelvis real. Pueden visualizarse mediante ecografía, tomografía computerizada (TAC), resonancia magnética (RM) o linfografía.

Aunque en ocasiones se visualizan ganglios linfáticos aumentados de tamaño, muy pocos pacientes presentan enfermedad ganglionar, por lo que hay que tener en cuenta, que cuando se utilizan técnicas de diagnóstico por imagen, son frecuentes los falsos positivos y los falsos negativos. Así, en lugar de técnicas de diagnóstico por imagen, en general se utilizan tablas de riesgo para determinar el riesgo individual del paciente de presentar afectación ganglionar.

**Localizaciones metastásicas:** las metástasis osteoblásticas son las más frecuentes de las metástasis del cáncer de próstata. Este tumor se disemina hasta ganglios linfáticos a distancia. Habitualmente, las metástasis pulmonares y hepáticas se identifican de forma tardía en el curso de la enfermedad.

Para el diagnóstico de enfermedad metastásica ósea la gammagrafía ósea se debería realizar en aquellos pacientes con valores de PSA superiores a 20 ng/ml ya que la incidencia de patología metastásica en pacientes con valores de PSA iguales o menores a 10 ng/ml se sitúa en la mayoría de las series en un 1%; para valores de PSA entre 10 y 20 ng/ml la incidencia de scan óseos patológicos se sitúa en torno a un 4%<sup>119</sup>.

### ***Diagnóstico de extensión anatomopatológico***

En general, para la clasificación patológica T se requiere una prostatectomía radical<sup>120</sup>, incluyendo la obtención de muestras de ganglios linfáticos regionales y una confirmación histológica. Junto con el estadio patológico es preciso especificar la positividad de los márgenes, potencialmente consecuencia de la técnica quirúrgica más que de la extensión anatómica de la enfermedad. Es preciso indicar este margen quirúrgico positivo mediante un descriptor R1.

En la actualidad, para la clasificación del cáncer de próstata se utilizan los tres sistemas siguientes:

1. La clasificación de Whitmore-Jewett<sup>121</sup>
2. La clasificación de la Unión Internacional contra el cáncer, más conocida como TNM<sup>122</sup>
3. La clasificación histológica de Gleason<sup>31</sup>

## **CLASIFICACION DE Whitmore-Jewett**

### **Estadio A: carcinoma incidental, hallazgo no sospechoso previamente.**

**A.1:** en 5% o menos del tejido resecado, bien diferenciado.

**A.2:** multifocal o grado alto de indiferenciación.

**A.3:** sospechoso por elevación de marcadores (PSA).

### **Estadio B: confinado a la glándula prostática.**

**B.1:** afectación de un solo lóbulo < 1.5 cm.

**B.2:** afectación de un solo lóbulo > 1.5 cm.

**B.3:** afectación de ambos lóbulos.

### **Estadio C: localizado, pero extracapsular.**

**C.1:** infiltración a través de la capsula.

**C.2:** infiltración de cuello, trigono, vesículas seminales.

**C.3:** infiltración de órganos adyacentes.

### **Estadio D: carcinoma diseminado.**

**D.0:** elevación de marcadores sugiriendo diseminación sin evidencia de metástasis.

**D.1:** afectación ganglionar limitada, por debajo del nivel de ilíacos.

**D.2:** afectación ganglionar masiva, por encima de ilíacos, o diseminación.

**D.3:** metástasis hormonoresistentes.

## DEFINICION DEL TNM (Figura 1.10)

### *Tumor primario (T)*

#### Clínica

- Tx No puede evaluarse el tumor primario.
- T0 Sin pruebas del tumor primario.
- T1 Tumor clínicamente no evidente por palpación ni visible mediante técnicas de diagnóstico por imagen.
  - T1a Hallazgo histológico incidental de tumor en un 5% o menos del tejido resecado.
  - T1b Hallazgo histológico incidental de tumor en más del 5% del tejido resecado.
  - T1c Tumor identificado mediante biopsia con aguja (p.ej. debido a un aumento del valor del PSA).
- T2 Tumor confinado a la próstata\*.
  - T2a El tumor afecta a la mitad de un lóbulo o menos.
  - T2b El tumor afecta a más de la mitad de un lóbulo pero no a ambos lóbulos.
  - T2c El tumor afecta a ambos lóbulos.
- T3 El tumor se extiende a través de la cápsula prostática\*.
  - T3a Extensión extracapsular (unilateral o bilateral).
  - T3b El tumor invade las vesículas seminales.
- T4 El tumor está fijo o invade las estructuras adyacentes diferentes de las vesículas seminales: cuello vesical, esfínter externo, recto, elevador y/o pared pélvica.

Nota: el tumor detectado en uno o ambos lóbulos mediante biopsia con aguja, pero no palpable o visible de manera fiable mediante técnicas de diagnóstico por imagen, se clasifica como T1c.

\*\*Nota: la invasión en el vértice prostático o en (pero no más allá de) la cápsula prostática no se clasifica como T3, sino como T2.

## Patológica (pT)

- pT2 Confinado al órgano
- pT2a Unilateral, afecta a la mitad de un lóbulo o menos.
- pT2b Afectación unilateral de más de la mitad de un lóbulo, pero no de ambos lóbulos.
- pT2c Enfermedad bilateral.
- pT3 Extensión extraprostática.
- pT3a Extensión extraprostática.
- pT3b Invasión de vesículas seminales.
- pT4 Invasión de la vejiga, recto.

## *Tumor residual (R)*

- Rx No puede valorarse la presencia de tumor residual.
- R0 No hay tumor residual.
- R1 Tumor residual microscópico.
- R2 Tumor residual macroscópico.

## ***Ganglios linfáticos regionales (N)***

### Clínica

- Nx No pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales
- N0 Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales.
- N1 Metástasis en ganglios linfáticos regionales.

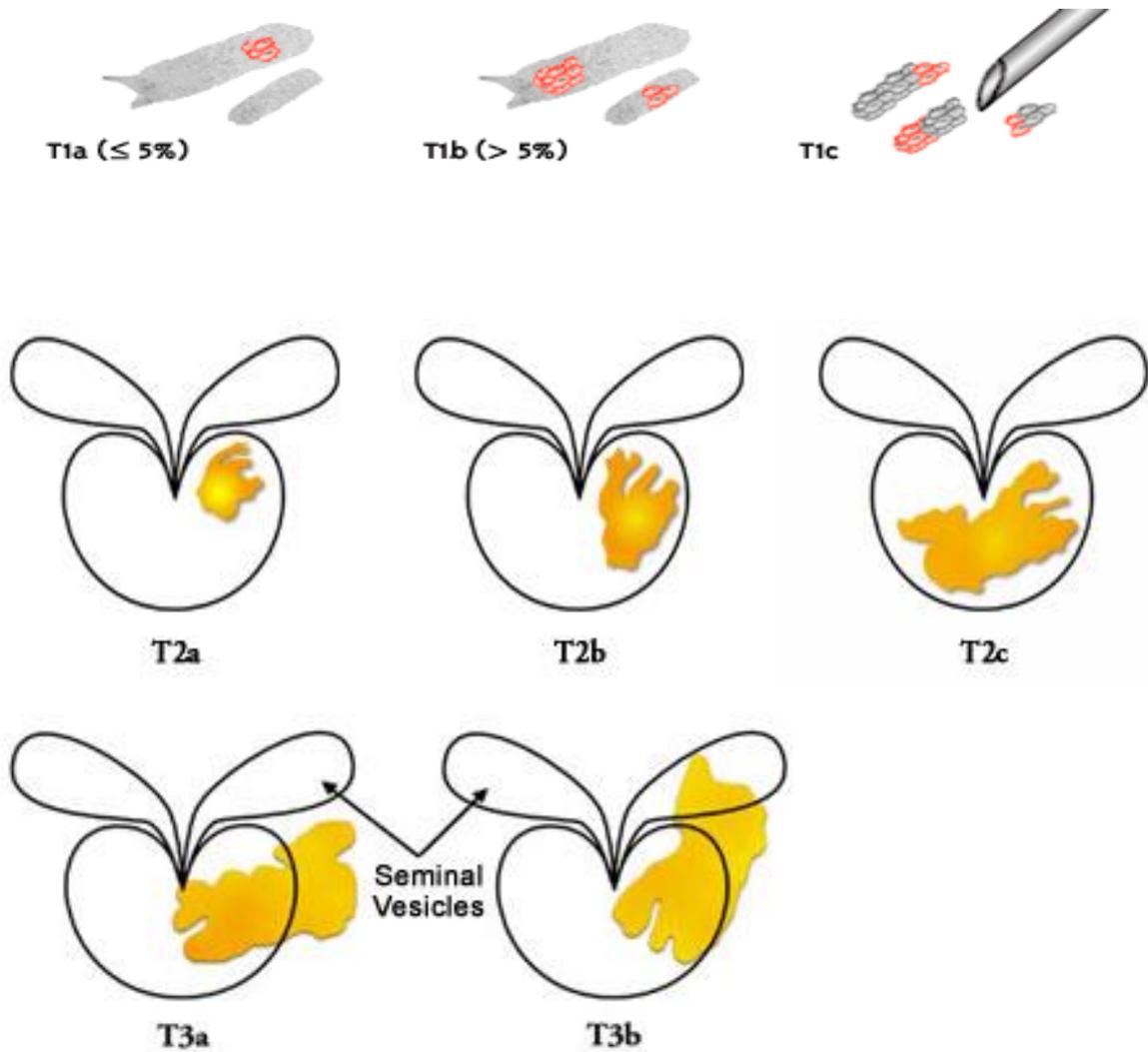
### Patológica (pN)

- pNx No se obtienen muestras de ganglios regionales.
- pN0 Ausencia de ganglios regionales positivos.
- pN1 Metástasis en ganglios(s) regional(es).

**Metástasis a distancia (M)\***

- Mx No pueden evaluarse las metástasis a distancia.
- M0 Ausencia de metástasis a distancia.
- M1 Metástasis a distancia.
  - M1a Afectación de ganglio(s) linfático(s) no regional(es).
  - M1b Ósea(s).
  - M1c Otras localizaciones con o sin enfermedad ósea.

\*Nota: cuando está presente más de una localización metastásica, se utiliza la categoría más avanzada: pM1c.



**Figura 1.10.-** Clasificación TNM del tumor primario

## LA CLASIFICACIÓN DE GLEASON

El sistema de Gleason reconoce 5 niveles de progresiva agresividad tumoral.

Los tumores de **grado 1** consisten en glándulas pequeñas y uniformes con cambios nucleares mínimos.

Los tumores de **grado 2** muestran acinis glandulares de tamaño medio, todavía separados por tejido estromal.

Los tumores de **grado 3** que son los que se encuentran más frecuentemente, muestran una variación marcada en el tamaño y organización glandular y generalmente infiltración del estroma y tejidos adyacentes.

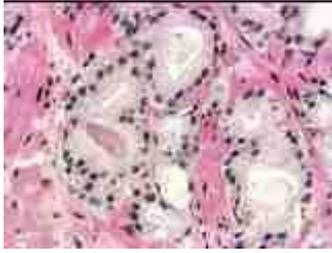
Los tumores de **grado 4** muestran una atipia citológica marcada con infiltración extensa, las glándulas no se muestran tan individualizadas como en los grados 1 a 3. Presentan un patrón glandular irregular y cribiforme.

Los tumores de **grado 5** se caracterizan por láminas de células tumorales indiferenciadas. Compuestas por láminas sólidas, cordones, células aisladas o nidos sólidos tumorales con comedonecrosis central.

Debido a que los tumores de próstata son frecuentemente muy heterogéneos, los números de los dos grados prominentes se suman para producir la puntuación de Gleason<sup>34</sup> (Figura 1.11). Esta puntuación de Gleason proporciona una útil información pronóstica; puntuaciones mayores a 6 están asociadas con un mayor riesgo de progresión de la enfermedad, un potencial metastático aumentado y una supervivencia disminuida<sup>123</sup>, como puede verse en la siguiente tabla (tabla 1.4):

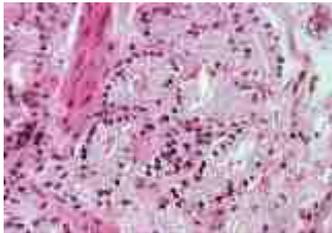
Gleason	Características histológicas	Probabilidad de progresión local a 10a.
< 4	Bien diferenciado	25%
5-7	Moderadamente diferenciado	50%
>7	Pobremente diferenciado	75%

**Tabla 1.4.-** Probabilidad de progresión a 10 años



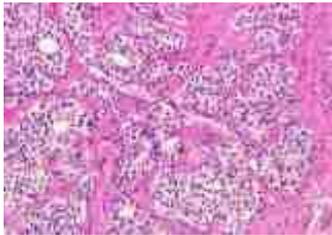
**Figura 1.11 (a)** Microscopía Óptica Próstata

**Gleason 1:** Patrón morfológico con presencia de glándulas uniformes, pequeñas, adosadas entre sí, sin estroma intermedio (sin invasión) y con límites periféricos netos.



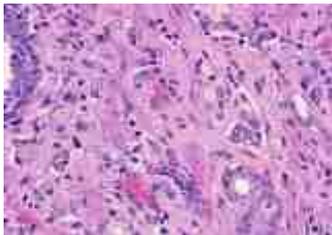
**Figura 1.11 (b)** Microscopía Óptica Próstata

**Gleason 2:** presencia de glándulas de talla pequeña, aisladas, con acinos más irregulares que el grado precedente, los cuales están densamente empaquetadas y separados de poco estroma.



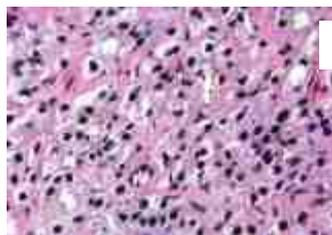
**Figura 1.11 (c)** Microscopía Óptica Próstata

**Gleason 3:** glándulas irregulares de talla variable, con imágenes de invasión del estroma. Cuando se ven glándulas muy pequeñas o agregados de células pequeñas se gradan como 3b y 3c cuando se advierte un patrón cribiforme o papilar.



**Figura 1.11 (d)** Microscopía Óptica Próstata

**Gleason 4:** ausencia de formación glandular con una marcada anaplasia nuclear. Se correspondería con un grado III de Mostofi o con un adenocarcinoma pobremente diferenciado.



**Figura 1.11 (e)** Microscopía Óptica Próstata

**Gleason 5:** neoplasia en la que hay elementos celulares anaplásicos, de elementos celulares de talla pequeña y núcleos hiper cromáticos entre los que ocasionalmente se puede identificar formaciones glandulares (flecha) o vacuolas intracitoplásmicas.

**Figura 1.11.-** Clasificación de Gleason.

A partir de los factores pronósticos se han desarrollado diversos nomogramas para calcular los riesgos de diseminación de los tumores prostáticos<sup>124,125,126,127,128</sup>. Estos nomogramas se utilizan para clasificar el riesgo de los pacientes en cuanto a extensión tumoral más allá de la capsula prostática, afectación de ganglios linfáticos o probables metástasis.

En general, se clasifican en función de la extensión local (T), el Gleason y el PSA (Tabla 1.5).

<b>Grupos de riesgo en el cáncer de próstata</b>			
	<b>T(TNM)</b>	<b>Gleason</b>	<b>PSA</b>
Riesgo bajo	T1-T2a	2-6	≤ 10
Riesgo intermedio	T2b	7	10-20
Riesgo alto	≥T2c	8-10	> 20

**Tabla 1.5.-** Grupos de riesgo en el cáncer de próstata

Partin y colaboradores elaboran un nomograma a partir de un análisis multiinstitucional que combina los resultados clínicos y patológicos realizados a partir de más de 4000 pacientes con cáncer de próstata sometidos a prostatectomía radical sin haber sido sometidos a terapia hormonal o radioterapia. Estos nomogramas fueron validados de forma a poder ser utilizados por los clínicos para ofrecer tratamientos diferentes de la prostatectomía radical. Están basados en un modelo de regresión lineal en el que se utilizan unos porcentajes de afectación capsular, afectación de ganglios linfáticos o invasión de vesículas seminales y la predicción de enfermedad organoconfinada<sup>129</sup>.

### **1.1.8 Tratamiento**

El abordaje terapéutico del cáncer de próstata es un área en constante evolución y en el que existe una variedad de opciones terapéuticas muy alta (observación, prostatectomía radical, tratamiento radiológico, tratamiento hormonal, y diversas combinaciones de las anteriores). Además, las posibles opciones aumentan día a día, debido a la constante introducción de nuevas técnicas y tratamientos. A la hora de evaluar la efectividad y seguridad de las distintas opciones disponibles, los datos más relevantes a tener en cuenta son:

- la supervivencia global
- La supervivencia libre de enfermedad
- Los efectos secundarios de los distintos tratamientos
- La calidad de vida de los pacientes

La observación sin tratamiento activo es una opción en pacientes asintomáticos de edad avanzada o con enfermedades concomitantes, basada en la larga supervivencia observada en series de pacientes en los cuales no se realiza ningún tratamiento activo<sup>130</sup>.

Existen recomendaciones de la Asociación Europea de Urología del 2012 sobre cuál es la mejor opción terapéutica para cada estadio clínico-patológico<sup>131</sup>.

#### ***Tratamiento del tumor incidental (T1a)***

En los pacientes con expectativa de vida menor de 10 años y con un tumor bien o moderadamente diferenciado se les puede ofrecer vigilancia estrecha con controles de PSA, TR y ETR cada 6 meses.

En los pacientes jóvenes o con tumores indiferenciados se les debe ofrecer tratamiento radical (cirugía o radioterapia).

#### ***Tratamiento del tumor localizado (T1-T2)***

En pacientes con expectativa de vida de más de 10 años o tumores indiferenciados se les ofrecerá tratamiento radical.

La prostatectomía radical y la irradiación son tratamientos equivalentes en cuanto a resultados en los tumores confinados a la glándula prostática, con similares tiempos de progresión y supervivencia<sup>132,133</sup>. Se asocia tratamiento hormonal a la radioterapia en tumores indiferenciados y/o PSA elevado, aunque los datos provenientes de ensayos clínicos muestran un impacto positivo en determinados grupos de pacientes, no está claro aún cuáles de ellos se beneficiarían y si su uso compensa los efectos secundarios del tratamiento.

#### Opciones en investigación

- Crioterapia
- Ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU)
- Tratamiento focal

En pacientes con expectativa de vida menor de 10 años, asintomáticos y con tumores bien o moderadamente diferenciados se puede optar por la vigilancia estrecha. El tratamiento hormonal es preferible en pacientes sintomáticos o cuando existe una negativa a un tratamiento radical o las condiciones físicas del paciente lo impiden.

#### ***Tratamiento del tumor localmente avanzado o con factores de mal pronóstico***

Los pacientes con afectación capsular no son buenos candidatos para la cirugía radical, pues más del 50% van a tener afectación ganglionar y la exéresis puede ser incompleta. En estos pacientes la mejor opción es un tratamiento combinado con radioterapia más bloqueo hormonal. Pero los resultados distan mucho de lo ideal, las series clásicas hablan de supervivencias a 5 y 10 años del 40-75% y 35-55% respectivamente<sup>134,135</sup>. Las recurrencias pélvicas son al menos del 30% a los 5 años<sup>136</sup>.

El tratamiento hormonal es preferible en pacientes asintomáticos, con mal estado general, T3-4 avanzados, PSA > 25 ng/ml.

Los efectos beneficiosos de la escalada de dosis fueron demostrados en un ensayo randomizado, en el que se comparó el empleo de 64 -70 frente al de 78 Gy advirtiendo un aumento significativo de supervivencia libre de enfermedad<sup>137,138</sup>.

El aumento de la dosis de irradiación a nivel local, es posible gracias al avance tecnológico. Las opciones terapéuticas que son capaces de conseguir ese aumento de la dosis local son:

- Radioterapia conformada 3D sin intensidad modulada.
- Radioterapia conformada 3D con intensidad modulada (IMRT).
- Radioterapia adaptativa (IGRT).
- Braquiterapia 3D

La irradiación electiva de la pelvis en el tratamiento del cáncer de próstata localmente avanzado sigue siendo una controversia. A partir de la publicación de las tablas de Partin<sup>77</sup> y la obtención de buenos resultados por autores que no administran radioterapia a nivel de cadenas ganglionares pélvicas, muchos Centros han abandonado su práctica.

Los defensores de la radioterapia pélvica electiva consideran que del mismo modo que se realiza para otras neoplasias de la pelvis, debe administrarse radioterapia profiláctica cuando existe un riesgo de afectación ganglionar  $\geq 15\%$ .

Por el contrario, otros autores consideran que si existe afectación ganglionar ya existe microdiseminación y por tanto la irradiación pélvica no curará la enfermedad.

Con los estudios prospectivos de la RTOG se ha podido demostrar el beneficio de la asociación de hormonoterapia a la radioterapia, ya sea de forma neoadyuvante (protocolo RTOG 86-10)<sup>139</sup> como adyuvante (protocolo RTOG 85-31)<sup>140</sup>.

Con la hormonoterapia neoadyuvante se intenta conseguir:

- una disminución del tamaño tumoral.
- un control de las micrometástasis.

El beneficio de la hormonoterapia adyuvante se debería a:

- una disminución de la carga tumoral.
- un enlentecimiento del ciclo celular y por tanto una disminución de la repoblación celular.
- un aumento de la muerte celular programada (apoptosis).

Los estudios anteriores citados encontraron un aumento del control local, de la supervivencia libre de enfermedad y libre de metástasis en aquellos pacientes tratados con hormonoterapia y radioterapia respecto al grupo de radioterapia exclusiva, pero no pudieron demostrar un aumento de supervivencia.

En 2002 ve la luz el ensayo EORTC 22863 realizado en pacientes con tumores localmente avanzados o mal diferenciados, que fueron asignados aleatoriamente a dos grupos, uno que recibió únicamente radioterapia y otro al que se le realizó tratamiento complementario con bloqueo androgénico durante 3 años empezando desde el inicio de la radioterapia. Los resultados ofrecieron significación estadística para: mejor control loco-regional de la enfermedad (98% vs 84%), prolongación del intervalo hasta la aparición de metástasis (90% vs 71%), prolongación del intervalo libre de enfermedad (74% vs 40%), prolongación del tiempo hasta la recidiva bioquímica (76% vs 45%) y aumento del tiempo de supervivencia global a 5 años (78% vs 62%), en aquellos pacientes que recibieron tratamiento adyuvante.

Apreciándose por estos estudios las bondades del tratamiento adyuvante, quedaba por definir la duración apropiada de dicho tratamiento, siendo objeto de estudio en el ensayo EORTC 22961<sup>141</sup>, cuyo diseño confronta 3 años frente a 6 meses de tratamiento adyuvante<sup>142,143,144,145,146,147</sup>. En este ensayo el beneficio de 3 años frente a 6 meses de bloqueo hormonal es muy modesto, con gran aumento de los efectos secundarios.

Aquellos pacientes con cáncer de próstata con factores de riesgo moderado podrían beneficiarse de un tratamiento hormonal de 6 meses, mientras que determinados casos de alto riesgo se beneficiarían de tratamiento hormonal prolongado a costa de un aumento importante de morbilidad secundaria al tratamiento.

### ***Tratamiento del tumor diseminado (N+ y/o M+)***

El tratamiento estándar es el bloqueo hormonal bien sea por castración quirúrgica o bien con análogos de la LHRH. Si se quiere actuar sobre los andrógenos suprarrenales se asociará un antiandrógeno al tratamiento, efectuándose un bloqueo completo. Cuando la terapia hormonal deja de ser efectiva se debe a que las células tumorales se adaptan al ambiente hostil que la deprivación androgénica supone para ellas generando por si mismas testosterona y sensibilizado los receptores

androgénicos para aprovechar mejor los bajos niveles de andrógenos y así poder seguir desarrollándose. Esta fase se denomina Resistente a la castración.

Para esta fase aparecen dos fármacos:

#### **-Acetato de Abiraterona**

Es un tratamiento de mecanismo de acción hormonal, que actúa bloqueando el complejo 17 del citocromo p450 (CYP17), inhibiendo la producción de andrógenos a todos los niveles: Testículo, glándula suprarrenal e intratumoral.

El uso de Acetato de Abiraterona, como tratamiento de primera línea, antes del uso de quimioterapia, está validado por las Guidelines on Prostate Cancer- 2014 con el máximo grado de recomendación. (Grado de recomendación A).

El tratamiento con Abiraterona se realizará a una dosis de 1000 mg (4 comprimidos) al día asociada a prednisona 10 mg/día. Durante el tratamiento se mantendrá la hormonoterapia convencional.

#### **-Enzalutamida**

Es un inhibidor oral, potente de la señalización de los receptores androgénicos que bloquea los 3 pasos fundamentales en la vía de señalización del receptor androgénico. Inhibe de manera competitiva la unión de los andrógenos a los receptores androgénicos, inhibe la translocación nuclear de los receptores activados e inhibe la asociación del receptor androgénico activado con el ADN, incluso en situación de sobreexpresión del receptor androgénico y de células de cáncer de próstata resistentes a los antiandrógenos.

Se administra por vía oral mediante 4 cápsulas de 40 mg cada 24 horas. Está indicado en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso de la terapia de deprivación androgénica.

#### **-Tratamiento no hormonal (citotóxico)**

En pacientes resistentes al tratamiento hormonal se indicará quimioterapia. (Docetaxel 75mg cada 3 semanas ha demostrado un beneficio en la supervivencia). Se debe discutir con cada paciente los beneficios potenciales de la quimioterapia y los efectos secundarios esperables.

#### **-Bifosfonatos**

Los bifosfonatos previenen de complicaciones óseas. Tratamientos paliativos como los radioisótopos Samario y Estroncio y radioterapia externa deben ser considerados de forma temprana en el manejo del dolor óseo

### 1.1.9 Toxicidad

La irradiación de órganos críticos próximos va a producir la aparición de toxicidad, que puede deteriorar la calidad de vida del paciente. En la actualidad, para valorar la eficacia de la radioterapia tendremos que valorar ambos parámetros: control tumoral y calidad de vida. El mejor tratamiento radioterápico será el que consiga mayor control tumoral con mejor calidad de vida (menor toxicidad).

Dependiendo del tiempo de aparición podemos dividir la toxicidad en:

- Toxicidad aguda: hasta 6 meses después de la radioterapia.
- Toxicidad crónica: después de 6-12 meses de la radioterapia.

La aparición de la toxicidad está determinada por factores dependientes de la irradiación: dosis total, dosis fracción, intervalo entre fracciones, energía utilizada, tasa de dosis, y dependientes del órgano crítico: radiosensibilidad (tejido de proliferación rápida o de proliferación lenta) y volumen de órgano irradiado.

Para conseguir el equilibrio entre el control tumoral y toxicidad tendremos que determinar las dosis que pueden recibir los órganos críticos. En 1991 Emami<sup>148</sup> publicó las tablas de dosis de tolerancia de los tejidos sanos según el volumen de órgano irradiado y probabilidad de complicaciones severas. El **TD 5/5** y el **TD 50/5**, indican dosis que producen una complicación determinada (Tabla 1.7). Posteriormente surge el concepto **Vd**: porcentaje de volumen de un órgano determinado que al sobrepasar una dosis **d**, produce un % de toxicidad no asumible.

Dosis de tolerancia de Emami							complicación
Órgano	TD5/5			TD50/5			
	1/3	2/3	3/3	1/3	2/3	3/3	
Higado	50 Gy	35 Gy	30 Gy	55 Gy	45 Gy	40 Gy	Fallo hepático
Estómago	60 Gy	58 Gy	55 Gy	72 Gy	70 Gy	68 Gy	Ulceración/perforación
Intestino delgado	50 Gy	—	40 Gy	60 Gy	—	55 Gy	Obstrucción/perforación/fistula
Intestino grueso	55 Gy	—	45 Gy	65 Gy	—	55 Gy	
Riñón	50 Gy	30 Gy	23 Gy	—	40 Gy	28 Gy	Nefritis
Vejiga	—	80 Gy	65 Gy	—	85 Gy	80 Gy	Disminución capacidad vesical
Vagina	—	—	90 Gy	—	—	100 Gy	Úlcera/fistula
Ovario	—	—	3 Gy	—	—	12 Gy	Esterilidad
Testículo	—	—	5 Gy	—	—	20 Gy	Esterilidad

**Tabla 1.7.-** Dosis de tolerancia de Emami.

La clave para reducir el riesgo de complicaciones, es la prevención. Para ello, debemos conocer los factores relacionados con el paciente que pueden incrementar la toxicidad esperada y por tanto condicionar la planificación del tratamiento radioterápico (disminución de volumen, reducción de dosis...etc) y se debe aplicar una técnica radioterápica depurada utilizando todos los medios técnicos a nuestro alcance para disminuir la toxicidad esperada del tratamiento.

Finalmente se debe valorar la utilización de métodos farmacológicos como antagonistas de la toxicidad, que modulan directamente la respuesta del tejido normal al daño citotóxico (como la orgoteína, o los factores de crecimiento, o radioprotectores selectivos como la amifostina... etc.).

### **Prevención de la toxicidad intestinal:**

#### Factores predisponentes de mayor toxicidad:

**Edad:** la edad por sí misma no constituye un factor predisponente de toxicidad .pero cuando se asocia a otros factores como cirugía previa, sí que adquiere importancia, reflejando el compromiso vascular mayor que presenta este grupo de pacientes y que se traduce en una menor capacidad de recuperación de los tejidos sanos<sup>149,150</sup>.

**Diabetes mellitus, hipertensión arterial:** estas patologías afectan de forma generalizada a la microvascularización, comprometiendo la oxigenación tisular y por lo tanto inhibiendo la reparación de los tejidos irradiados. La diabetes así mismo también afecta a la viscosidad de la sangre promoviendo la agregación plaquetaria, y a la curva de disociación de oxígeno-hemoglobina, disminuyendo la tasa de liberación de oxígeno, todo esto contribuye a una mayor isquemia tisular y mayor incidencia de complicaciones tardías<sup>151</sup>.

**Enfermedad inflamatoria intestinal:** los pacientes portadores de una enfermedad inflamatoria intestinal parecen presentar una peor tolerancia al tratamiento radioterápico con o sin quimioterapia<sup>152,153</sup>.

**Estado general:** el descenso en el performance status, también conlleva una peor tolerancia al tratamiento, con un incremento de las complicaciones severas<sup>154</sup>.

### Factores técnicos y planificación del tratamiento:

La proctitis es la consecuencia fundamental en la irradiación de la pelvis. Su desarrollo está relacionado directamente con la dosis rectal, y es volumen dependiente. Por tanto, tiene una gran importancia en su prevención, todas las medidas que se puedan llevar a cabo durante la simulación y reproducción del tratamiento para minimizar el volumen rectal incluido: tener el intestino grueso vacío, algunos autores recomiendan el decúbito prono como posición de tratamiento, al considerar que de esta manera se reduce el volumen de recto que recibe altas dosis de radioterapia<sup>155</sup>, y siempre hay que realizar una correcta inmovilización del paciente con cunas individualizadas.

Cuando se administran dosis elevadas, como en el caso de los tumores de próstata, la técnica radioterápica utilizada tiene gran trascendencia en el desarrollo de proctitis: con técnicas convencionales y escalada de dosis la incidencia de proctitis moderada-severa a 2 años, aumenta en un 20% en pacientes que reciben dosis  $\leq$  de 75 Gy y a 60% para aquellos que reciben dosis más elevadas.

Con radioterapia tridimensional conformada, la toxicidad crónica desciende de forma significativa, así en un estudio randomizado para dosis de 64 Gy, la incidencia de proctitis y sangrado para el grupo de radioterapia convencional en relación con el de radioterapia conformada fue de 56% en relación al 37% para toxicidad grado 1 ( $p=0.004$ ) y de 15% en relación a 5% para toxicidad grado 2 ( $p=0.01$ ) respectivamente<sup>156</sup>. Se han ideado técnicas más sofisticadas de radioterapia conformada, para administrar dosis mayores, restringiendo la dosis rectal, comprobándose que no son eficaces al presentar una toxicidad rectal del 15%.

La radioterapia de intensidad modulada, sí ha contribuido en los tumores prostáticos a una mejora en la conformación de campos y a una reducción de recto irradiado, consiguiendo una escala de dosis de forma segura a 86.4Gy con un descenso significativo de la toxicidad rectal (5% toxicidad grado 2, no toxicidad grado 3, con un seguimiento medio de 36 meses)<sup>157</sup>.

La braquiterapia (exclusiva o asociada a radioterapia externa) consigue el máximo control local con la mínima morbilidad. Es necesario una correcta colocación de los implantes, y en ocasiones se utilizan diferentes maniobras para desplazar el recto y alejarlo del volumen de interés, con retractores rectales o aplicadores con protección rectal como en el caso de braquiterapia ginecológica<sup>158 159 160</sup>.

## Tratamiento de soporte

### Proctitis aguda:

Se realizarán cuidados dietéticos, y tratamientos analgésicos y antidiarreicos, pueden ser útiles los antiinflamatorios o corticoides tópicos.

### Proctitis crónica:

Su incidencia varía entre un 5-10% y viene determinada por la presencia de dolor, descarga de mucosa rectal, tenesmo, urgencia, sangrado rectal, estenosis y fístulas. A igual que la enteritis, posee un carácter insidioso y progresivo, comienza antes de los dos años tras la radioterapia produciendo un gran deterioro de la calidad de vida.

En la actualidad no hay un tratamiento que se considere estándar, aunque se recomienda ser lo más conservador posible y ajustado a los problemas que el paciente presente. Así mismo, se indica una dieta baja en residuos, y analgésicos para el control del dolor. Cuando existe sangrado, con frecuencia es necesario aporte de hierro e incluso transfusiones de concentrados de hematíes.

Puede ser también de utilidad los tratamientos tópicos como los derivados del ácido aminosalicílico, enemas de sucralfato y los corticoides, siendo interesante los nuevos corticoides tópicos, como la budesonida, propionato de fluticasone, etc, ya que han demostrado que mantienen el efecto farmacológico antiinflamatorio local, con mínimo impacto a nivel sistémico<sup>161</sup>.

**Electrocoagulación con argón plasma:** resulta un método eficaz para mejorar la proctitis refractaria a otros tratamientos médicos. Los hallazgos endoscópicos mucosos consistentes en friabilidad difusa, telangiectasias, ulceración y edema, suelen mejorar con esta técnica. Generalmente se aplica de forma localizada en una zona de telangiectasia sangrante, más que en toda la zona friable. A menudo se necesitan varias sesiones. Posteriormente se produce la cicatrización y re-epitelización de la zona con tejido normal. Suele mejorar el sangrado, las necesidades de transfusión y de ingesta de hierro. Como complicaciones se describe dolor rectal, tenesmo y diarrea a largo plazo (19%)<sup>162</sup>.

**Aplicaciones con formalina:** mediante esta técnica se esclerosa la neovascularización frágil de forma puntual, reduciendo el sangrado. Puede ser un método eficaz, aunque el método de aplicación no está estandarizado, y presenta efectos secundarios como ulceración, estenosis, incontinencia y dolor. A igual que sucede con la aplicación del oxígeno hiperbárico, al no recogerse en los estudios datos de calidad de vida, no se puede establecer su beneficio terapéutico<sup>163</sup>.

**Cirugía:** puede llegar a ser necesaria en aquellos pacientes que presentan sangrado severo, o pérdida de control del esfínter. En un pequeño porcentaje de casos, se debe realizar una colostomía. Las inyecciones de colágeno se han utilizado para el tratamiento de la incontinencia rectal, pero es un tratamiento que puede ser arriesgado, al ser una zona comprometida por la irradiación, y haber riesgo de dehiscencia<sup>164</sup>.

## **Escalas de valoración de la toxicidad**

### **1. Escala Common Toxicity Criteria (CTC)**

En 1982 la NCI desarrolló los CTC como criterios de valoración de la toxicidad de los tratamientos con quimioterapia, para su utilización en los ensayos clínicos, en diciembre de 2003 se publicó la versión 3.0<sup>165</sup> su 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: grado 1 efecto adverso leve, grado 2 efecto adverso moderado, grado 3 efecto adverso severo, grado 4 efecto adverso que compromete la vida y grado 5 muerte relacionada con el efecto adverso. La versión 3.0 intenta englobar la toxicidad producida por la cirugía, quimioterapia y radioterapia.

### **2. RTOG/EORTC**

En 1983 se publicaron los criterios de toxicidad de la radioterapia elaborados por la RTOG y la EORTC<sup>166</sup>, que diferencian entre toxicidad aguda y toxicidad crónica y son los más utilizados en la práctica clínica en Oncología Radioterápica, no toxicidad se considera grado 0 y la muerte del paciente directamente relacionada con la toxicidad se considera grado 5. A diferencia con la CTCAE en esta escala se evalúa la toxicidad por órganos, no por efectos adversos.

### 3. LENT/SOMA

En 1995, en la conferencia de consenso de efectos tardíos en tejidos normales se introdujo una nueva escala de toxicidad tardía, desarrollada también por la RTOG y la EORTC denominada SOMA/LENT (Subjective, Objective, Management and Analytic / The Late Effects on Normal Tissues)<sup>167</sup>.

El objetivo principal de esta nueva escala era conseguir un sistema de clasificación de la toxicidad tardía de los órganos vitales como resultado del tratamiento multidisciplinario del cáncer, es decir considerando la toxicidad producida por radioterapia, quimioterapia y cirugía. Para su correcta utilización es imprescindible disponer de la puntuación basal (antes del tratamiento).

En esta escala se valora para cada órgano incluido en el campo de irradiación, 4 aspectos:

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.

Dependiendo de la severidad de la toxicidad, hay 4 grados para cada apartado:

1. Grado 1: síntomas menores que no requieren tratamiento
2. Grado 2: síntomas moderados que precisan tratamiento conservador
3. Grado 3: síntomas severos que tienen un impacto significativo negativo en la actividad diaria y que requieren tratamiento agresivo
4. Grado 4: daño funcional irreversible que precisa intervención mayor terapéutica.
5. Grado 5: es la muerte del paciente 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.

#### 4. COMPARACIÓN DE LAS DISTINTAS ESCALAS

La CTC v3.0 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.

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 u obstrucción lo clasifica en un único apartado mientras que en la escala CTC se consideran como efectos adversos independientes: colitis, estreñimiento, diarrea, distensión abdominal, enteritis, fistula gastrointestinal, flatulencia, hemorroides, ileo gastrointestinal, malabsorción, necrosis gastrointestinal, obstrucción gastrointestinal, perforación gastrointestinal, proctitis, estenosis, ulceración.

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<sup>168</sup>, 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 cáncer de próstata.

## 1.2 BRAQUITERAPIA PROSTÁTICA

La evidencia publicada procedente tanto de estudios uni institucionales como de grupos cooperativos ha confirmado que un aumento de la dosis de irradiación a nivel del tumor primario prostático se traduce en un aumento significativo en el control bioquímico y control local, y en última instancia, en un beneficio en la supervivencia causa específica. Este efecto "dosis respuesta" ampliamente documentado en los ensayos de intensificación de dosis en cáncer de próstata, ha resultado evidente en los pacientes considerados de riesgo intermedio y alto<sup>168,169,170,171,172,173,174,175</sup> especialmente en los primeros, si bien es cierto que datos procedentes de diversos estudios<sup>176,177</sup> parecen confirmar también una mejora de la respuesta con el aumento de dosis en los tumores de bajo riesgo.

El hecho de que el adenocarcinoma de próstata se comporte como un tumor dosis dependiente, es decir, que a mayor dosis de irradiación administrada a la próstata, mayor control tumoral, ha marcado el desarrollo del tratamiento radiológico en este tipo de patología. Por lo tanto la finalidad de los tratamientos con radioterapia, debe ser, conseguir dar altas dosis de irradiación de la forma más selectiva posible.

La braquiterapia es la técnica radioterapéutica más antigua utilizada en el cáncer de próstata. Comenzó en 1910 cuando Pachkis y Tittinger utilizaron por primera vez un cistoscopio para insertar una fuente de radio en la glándula de un paciente, siendo Pasteau, en 1914, el autor de la primera publicación de una serie de casos clínicos, con buenos resultados aunque con altos porcentajes de complicaciones.

El uso de implantes de radón fue descrito por Baringer a comienzos de los años 40 y en 1952, Flocks comenzó a utilizar inyecciones de oro coloidal radioactivo (Au198) como tratamiento primario del cáncer de próstata aunque con malos resultados e importantes complicaciones.

En 1965, Carlton mejoró este procedimiento con el uso de implantes de oro sólido combinado con radioterapia externa. Es ya en 1972, cuando Whitmore, en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de Nueva York, comienza la utilización de implantes de I<sup>125</sup> mediante abordaje retropúbico.

La etapa antigua de la braquiterapia se cierra en 1977 con la introducción por parte de Court y Chassagne de los implantes temporales de iridio.

La era moderna de la braquiterapia comienza a principios de los años 80 debido fundamentalmente a dos factores:

- a la introducción de las técnicas de imagen en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de próstata, permitiendo que el estudio del volumen prostático y el implante de las fuentes radioactivas se realice mediante la ayuda de la ecografía transrectal, consiguiéndose así una distribución más uniforme de las mismas.
- al perfeccionamiento de los algoritmos utilizados para la medición del volumen prostático y de la planificación dosimétrica del tratamiento que hicieron que el procedimiento fuese más efectivo.

De esta manera, Holm realizó en 1.983 por vez primera el implante de semillas radioactivas mediante abordaje perineal guiado por ecografía transrectal, consiguiendo una exactitud desconocida hasta entonces en el posicionamiento de los implantes. Este hecho produjo importantes mejoras en la distribución de la dosis radioactiva, lo que unido a una más adecuada selección de los pacientes hizo que se consiguieran buenos resultados terapéuticos asociados a una baja mortalidad, por lo que durante los años 90 la braquiterapia comenzó a ser aceptada de forma general.

En **España**, el tratamiento braquiterápico data de 1.981, cuando se empezaron a emplear en Asturias implantes de oro asociados a radioterapia externa para el tratamiento del cáncer de próstata. En la actualidad, la braquiterapia prostática de baja tasa se practica en 22 centros hospitalarios.

La palabra braquiterapia, etimológicamente, significa irradiación a corta distancia y es un procedimiento terapéutico que utiliza la irradiación administrada en el interior de la próstata permitiendo:

- Administrar dosis muy altas de irradiación, que permiten conseguir el control local de la enfermedad que se traduce en un aumento de la supervivencia.
- Irradiación muy selectiva, es decir, que las altas dosis son administradas sólo a la próstata y no a los órganos adyacentes sanos (vejiga, recto, intestino).

La Braquiterapia tiene ventajas evidentes frente a otras formas de tratamiento de intención curativa, a saber:

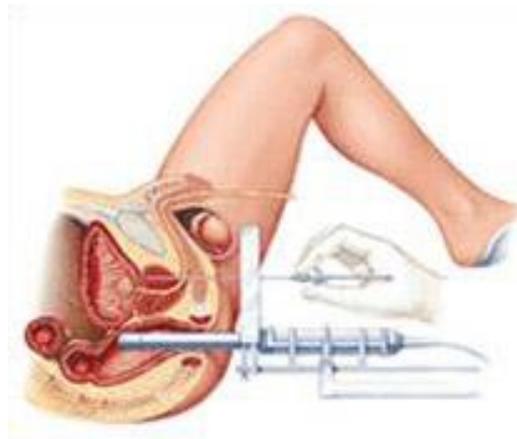
### **Frente a la irradiación externa**

- Es la técnica que permite administrar las mayores dosis de irradiación, 14.500 cGy con Baja Tasa de Dosis, como tratamiento único; 11.000 cGy cuando se asocia a irradiación externa. Con Alta Tasa de Dosis se pueden alcanzar dosis biológicas de 13.000 cGy. Recordemos que el tumor prostático es dosis dependiente, es decir, que a mayor dosis mayor índice de control local y supervivencia libre enfermedad.
- La caída de la dosis fuera de la glándula es rápida, por lo que los tejidos de alrededor reciben escasas o nulas dosis de irradiación, lo que no se puede conseguir con otras formas de tratamiento radiológico lo que a su vez supone menores complicaciones.
- El tratamiento no está influenciado por los cambios de posición de la glándula, ocasionados por múltiples factores; gases, residuos fecales en recto, orina en vejiga, movimientos intestinales, ya que la próstata está fija por las agujas en el momento de administración de la irradiación.
- El tratamiento braquiterápico se reduce a un acto quirúrgico único, y no a múltiples actos de tratamiento, 8 semanas o más de tratamiento diario como ocurre en la irradiación externa. Una sesión única de braquiterapia de alta tasa de dosis de 1150 cGy equivale a más de dos semanas de tratamiento ininterrumpido de irradiación externa y un tratamiento único de baja tasa de dosis de 14.500 cGy equivaldría al menos a 10 semanas de tratamiento ininterrumpido de irradiación externa.

### **Frente a la cirugía**

- Es un tratamiento ambulatorio mínimamente invasivo; se realiza con raquianestesia.
- Alta a las 6-8 h después de efectuado el tratamiento sin sonda urinaria.
- Incorporación del paciente a su vida laboral y social de forma inmediata.
- Menor número de complicaciones, ausencia de incontinencia urinaria y mayor preservación de la función eréctil.

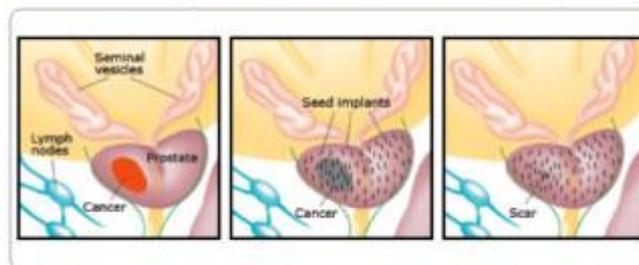
La braquiterapia es un tratamiento local, la irradiación se limita a la próstata porque el material radiactivo se coloca en contacto directo con la glándula, por inserción transperineal (Figura 1.11). De ahí la denominación también de implante intersticial. En función de si la dosis que proporciona el implante es administrada en corto o largo tiempo (minutos o meses) se habla de Alta o Baja Tasa de Dosis.



**Figura 1.11.-** Implantación transperineal.

Hay dos tipos de braquiterapia:

**Braquiterapia con implantes permanentes o de Baja Tasa de Dosis (LDR):** cuando el material radiactivo se introduce en el interior de la glándula prostática para siempre, no se retirará, aunque la acción terapéutica se ejerza sólo durante un periodo de tiempo limitado. (Figura 1.12)

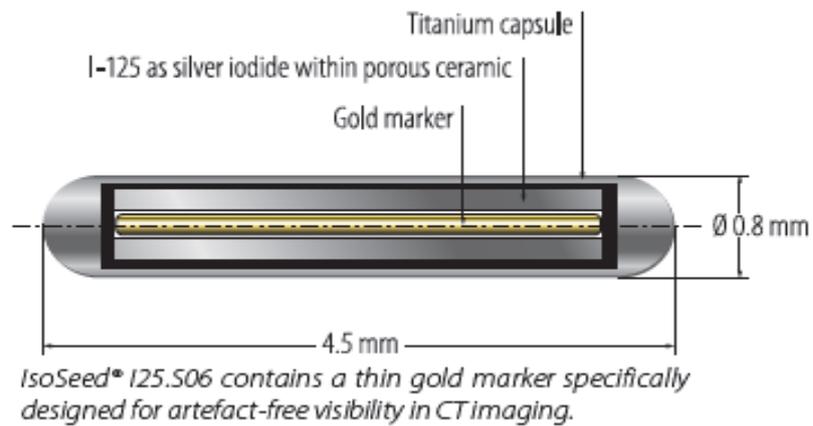


**Figura 1.12.-** Implante de semillas de  $I^{125}$ .

Se utilizan 2 tipos de isótopos para este fin  $I^{125}$  y  $Pd^{103}$ , que se presentan en forma de semillas, (Figuras 1.13 y 1.14) que pueden estar sueltas o unidas por un hilo de sutura.



**Figura 1.13.-** Sistema de carga de semillas de  $I^{125}$



**Figura 1.14.-** Esquema de una semilla de  $I^{125}$

La diferencia entre ambos isótopos radica fundamentalmente en la vida media y en la actividad; teniendo en cuenta que se define como actividad, la cantidad de transformaciones nucleares que ocurren por unidad de tiempo, y por vida media el tiempo necesario para que la actividad del isótopo baje a la mitad de su valor inicial (Tabla 1.8).

	Vida media	Actividad	
I <sup>125</sup>	60 días	10% a los 6	0% al año
Pd <sup>103</sup>	17 días	10% a los 2 meses	0% a los 6 meses

**Tabla 1.8.-** Diferencias entre <sup>125</sup>I y <sup>103</sup>Pd.

Ambos isótopos emiten irradiación gamma, de 28 keV de energía para el I<sup>125</sup> y de 21 keV para el Pd<sup>103</sup>. La dosis que se administra, es una medida del daño celular que se produce al absorber el tejido vivo esta irradiación gamma, y se mide en Grays (1 Rad = 0.01 Grays(Gy) = 1 Centigrays(cGy)). Ambos isótopos depositan la dosis en un largo periodo de tiempo, de 6 a 12 meses, son considerados de Baja Tasa de Dosis. No hay diferencias en cuanto a resultados se refiere entre la utilización de uno u otro isótopo.

**Braquiterapia con implantes temporales o de Alta Tasa de Dosis:** no se deposita material radiactivo en el interior de la glándula, sólo se deposita la energía, al permanecer una fuente que produce irradiación dentro de la próstata, siendo retirada cuando ésta ha depositado la energía deseada. Se utiliza para este fin el Ir<sup>192</sup> y Co<sup>60</sup>. (Figura 1.15). Se administran dosis altas en pocos minutos, es Alta Tasa de Dosis (HDR).



**Figura 1.15.-** Tratamiento con Alta tasa de dosis

En la tabla 1.9 se pueden ver las dosis empleadas en las diferentes variantes de tratamiento.

Isótopos	Tratamiento único	Rt externa + sobreimpresión
$I^{125}$	145 Gy	100-110 Gy
$Pd^{103}$	115-120 Gy	80-90 Gy
$I^{192}/Co^{60}$	950 cGy x 4 1200 cGy x 2 1.500 cGy x 1 1.900 cGy x 1 2.050 cGy x 1	1.150 cGy x 2

**Tabla 1.9.-** Dosis administradas según isótopos radioactivos

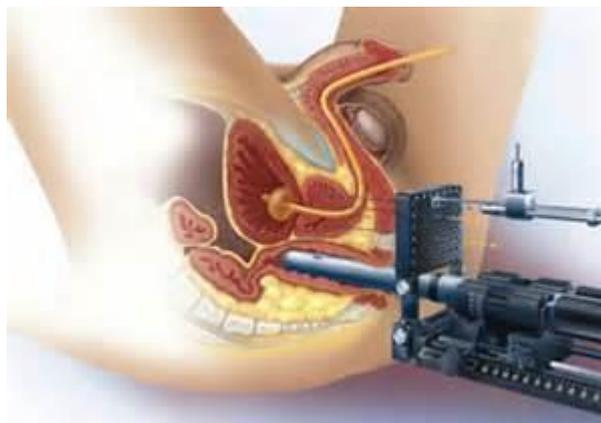
### 1.3 TECNICA DE BRAQUITERAPIA DE LDR CON $I^{125}$

Tanto en Braquiterapia de alta tasa de dosis en la que el implante es temporal, como en la de baja tasa de dosis, en que el implante es permanente, la base es la misma: se realiza por vía transperineal y bajo control ecográfico transrectal.

Una vez recogida toda la información del paciente necesaria para realizar una historia clínica completa: PSA, ecografía, estudio anatomopatológico, flujometría, historial y tomada la decisión de realizar un implante de braquiterapia, se solicita un estudio preoperatorio, ya que la aplicación requiere raquianestesia y ser realizada en un radioquirófano. Es una técnica que permite una práctica ambulatoria, en la cual los pacientes están en el hospital unas 6-8 horas, que es el tiempo necesario para que desaparezcan los efectos secundarios de la anestesia, pasando posteriormente a continuar con las actividades de la vida diaria.

El paciente es colocado en posición de litotomía, bajo anestesia, acompañada en ocasiones con sedación, con las piernas flexionadas para conseguir una buena exposición del periné (Figura 1.17). Se realiza asepsia del campo quirúrgico y se

coloca una sonda vesical (Foley nº 14) distendiendo la vejiga con 100ml de suero salino.



**Figura 1.17**

En el implante permanente con semillas de  $I^{125}$  se precisa solicitar las semillas. Una vez establecido el tamaño prostático por ecografía, aplicando la fórmula del elipsoide, siguiendo el nomograma de Wu en función del tamaño prostático, se establece la actividad por semilla. Para próstatas menores de 30cc sería entre 0,38 y 0,41 mCi, las comprendidas entre 30 y 50cc entre 0,48-0,52 mCi y las que superan los 50cc 0,58mCi<sup>178</sup>.

Estas semillas utilizadas se sirven en strand, es decir en una cadena de semillas de hasta 70, unidas por un hilo de material reabsorbible dentro de un almacenaje que garantiza una óptima protección. Son perfectamente visibles tanto radiológicamente (rayos X, TAC,...) como por ecografía. Este sistema tiene como ventaja la disminución de la probabilidad de migración de las semillas, que con el método de implantes sueltos es más frecuente<sup>179</sup>.

En nuestro centro utilizamos el strand IsoCord<sup>®</sup>, que contiene las semillas de I<sup>125</sup>. IsoSeed<sup>®</sup>, Con la ayuda del cortador de semillas, bajo una completa protección radiológica, podemos cortar en cada momento el número necesario de ellas. (Figura 1.18)



**Figura 1.18**

Tras la anestesia raquídea y la colocación en posición de litotomía se introduce la sonda vesical distendiendo la vejiga con 100ml de suero salino, se coloca la funda al transductor rectal con gel ecográfico y se instala el template o rejilla.

Bajo control ecográfico se adquieren, cada 5mm, imágenes axiales ecográficas, desde la base hasta el ápex que se transfieren al planificador. En dichas imágenes se contornea la próstata y se localizan uretra y recto. Se procede a colocar las agujas siguiendo el esquema de implante periférico, colocando un 75-80% de las semillas en la zona periférica de la glándula prostática, con una media de 12 a 15 agujas por implante y solo 3 o 4 a nivel central. Con la situación del implante en el planificador se obtiene el cálculo de distribución de dosis proporcionada por las semillas.

Se cargan las semillas en las agujas depositándose estas en el tejido prostático se localizan en el planificador calculando la distribución de dosis resultante basada en dicha posición, permitiendo una dosimetría en tiempo real y hacer alguna modificación si fuese necesario por la aparición de zonas infra o sobredosificadas. (Figura 1.19)



**Figura 1.19**

La dosis en uretra se normaliza de manera que el máximo de dosis prescrita no exceda pero cubra toda la próstata y las dosis en uretra y recto sean tolerables. Se debe cumplir los siguientes criterios dosimétricos:

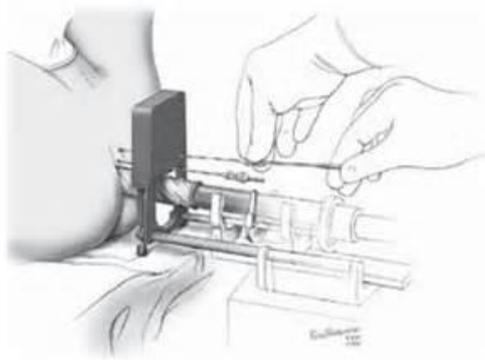
- V100  $\geq 95\%$
- V150  $60 \pm 5\%$
- V200  $15 \pm 5\%$
- D90  $>$  dosis prescrita
- Máximo uretra  $< 110$  cGy
- Máximo recto  $< 70$  CGy

Los criterios dosimétricos actuales son de recibir el 98-100% del volumen al menos el 100% de la dosis prescrita, 75% del volumen prostático el 150%. Ya finalizado el implante se procede a la colocación del ácido hialurónico.

## 1.4 TECNICA DE BRAQUITERAPIA DE HDR

Como en el implante permanente, se precisa una historia clínica completa del paciente y tras tomar la decisión de realizar un implante de braquiterapia de alta tasa de dosis se solicita un estudio preoperatorio.

Una vez en el radioquirófano se procede tras una raquianestesia a la colocación en posición adecuada, colocación de sonda y distensión de vejiga con suero salino. Colocación del ecógrafo, fijación al stepper y template adecuado para el implante de alta tasa. (Figura 1.20)



**Figura 1.20**

Se manipula la sonda hasta obtener la mejor imagen ecográfica posible de la próstata que denominamos plano de referencia, se identifican la base, el apex, el recto y la uretra. Se procede a administrar transperinealmente ácido hialurónico para aumentar la distancia entre el recto y la próstata permitiendo disminuir la toxicidad rectal manteniendo las dosis a nivel tumoral. Posteriormente se colocan las agujas de acuerdo con el esquema de implante periférico, es decir, aquel en el que el 75-80% de las agujas están en la parte periférica de la próstata.

Cuando todas las agujas están colocadas en el plano de referencia se llevan hasta la base utilizando para ello la imagen del plano transversal y el sagital del ecógrafo. Se obtienen ahora imágenes de la próstata desde la base hasta el ápex cada 5mm identificando en cada uno de los cortes la uretra. Las imágenes se transfieren al planificador en el cual conformaremos la próstata, la uretra y el recto en cada una de ellas y determinaremos la posición inicial (base) y la final (ápex) de cada una de las agujas de tal forma que quedaran identificadas en el planificador longitudinalmente en la posición real que ocupan.

La dosis en uretra se normaliza de manera que el máximo de dosis prescrita no exceda pero cubra toda la próstata y las dosis en uretra y recto sean tolerables. Se debe cumplir los siguientes criterios dosimétricos:

- V90  $\geq 95\%$
- V100  $\geq 90\%$
- V150  $15\% \pm 5\%$
- V200  $5 \pm 5\%$
- D90  $>$  dosis prescrita
- Máximo uretra  $< 110$  cGy
- Máximo recto  $< 70$  cGy
- 

Una vez decidida la dosis total a administrar cubriendo el tumor pero respetando las estructuras adyacentes se procede a administrar el tratamiento. Para ello se unen las agujas al tubo de transferencia que va a su vez unido a la máquina de HDR, la fuente de  $^{192}\text{Ir}/\text{Co}^{60}$  se va a introducir en cada una de las agujas parando en cada posición el tiempo correspondiente para administrar la dosis prescrita. El tiempo total de tratamiento varía de 8 a 15 minutos en función de la actividad de la fuente.

Es importante destacar que el proceso se realiza en tiempo real, es decir, que el paciente tiene que mantener la misma posición desde que comienza el proceso en el radioquirófano hasta que finaliza la administración de la dosis, de tal forma que no hay variaciones entre la dosis prescrita y la recibida debida a los movimientos del paciente por recolocación del mismo.

Una vez finalizado el tratamiento se retira la rejilla graduada, las agujas y la sonda urinaria, se procede a realizar hemostasia local y se remite al paciente a la habitación hasta la total recuperación de la anestesia. El tiempo total de la intervención es alrededor de 90 minutos. Tras la primera micción espontánea el paciente es dado de alta. La medicación administrada consiste en una única dosis antibiótica al inicio del proceso y una dosis de corticoides tras la inserción de las agujas.

## **2. HIPÓTESIS**



En el conocimiento de que el aumento de dosis de irradiación en el tratamiento del adenocarcinoma de próstata aumenta el control de la enfermedad nuestra hipótesis expone que:

La utilización de Braquiterapia de Alta Tasa de dosis con Iridio-192 como monoterapia en dosis única en el tratamiento del adenocarcinoma de próstata localizado proporciona controles bioquímicos y de supervivencia específica de la enfermedad y supervivencia global semejantes a la Braquiterapia de Baja Tasa de Dosis (técnica de tratamiento estándar) con similar porcentaje de complicaciones, tanto desde el punto de vista digestivo como urológico.



### **3. OBJETIVOS**



Los objetivos del estudio son los siguientes:

1.- Determinar la supervivencia libre de fracaso bioquímico, la supervivencia libre de enfermedad (local, regional o a distancia) y la supervivencia global a los 5 años del tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata organoconfinado sometidos a braquiterapia prostática con Baja Tasa de dosis y Alta tasa de dosis en Monoterapia en una sola fracción y comparar dichos resultados

2.- Analizar la tasa de efectos secundarios tras el tratamiento como: síntomas urinarios irritativos, retención urinaria, incontinencia urinaria, disminución de potencia sexual, rectorragia, dolor perineal, úlcera o fístula rectal en los pacientes tratados con braquiterapia de alta tasa de dosis en monoterapia frente a la Braquiterapia de Baja Tasa de Dosis en cáncer próstata localizado.

Objetivos específicos:

1.- Identificar la relación entre intervalo libre de fracaso bioquímico y los siguientes factores: Estadio T, Score de Gleason, Nivel de PSA pretratamiento y Edad del paciente.

2.- Monitorizar la toxicidad rectal con el uso del ácido hialurónico en ambas técnicas.



## **4. MATERIAL Y MÉTODO**



## **4.1 SUJETOS DEL ESTUDIO**

De Abril de 2008 a Enero de 2010 en el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), se trataron un total de 40 pacientes con braquiterapia de alta tasa de dosis con  $^{192}\text{Ir}$  como tratamiento único con intención curativa. La media de seguimiento fue 49 meses (rango, 8-63). La edad media fue de 71 años (rango, 59-79 años). El volumen prostático fue 39 cc (16-73cc).

En estas mismas fechas, como tratamiento estándar del adenocarcinoma de próstata de bajo grado se realizaron 200 aplicaciones de braquiterapia de baja tasa de dosis con  $^{125}\text{I}$ . Para comparar ambas técnicas se obtuvo una muestra aleatoria con un total de 40 pacientes. La media de seguimiento fue 49 meses (rango, 8-63). La edad media fue de 78 años (rango, 46-77 años). El volumen prostático fue 35 cc (23-69cc).

Todos los pacientes fueron diagnosticados de Adenocarcinoma de próstata sin tratamientos previos de radioterapia o cirugía, con estadios clínicos T1-T2 N0 M0 (AJCC 7ª edición), pertenecientes a los grupos de riesgo intermedio y bajo.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética Hospitalario.

## **4.2 DISEÑO DEL ESTUDIO**

Estudio clínico prospectivo, controlado, aleatorizado, que analiza la posibilidad de que la braquiterapia de alta tasa de dosis como monoterapia en una fracción para pacientes de bajo-intermedio riesgo sea un tratamiento bien tolerado con baja morbilidad, sin toxicidad gastrointestinal y el mismo control bioquímico que los tratamientos convencionales (braquiterapia de baja tasa con  $^{125}\text{I}$  o cirugía).

La forma de aleatorizar para el grupo de LDR, fue hacer coincidir las fechas de los implantes. En nuestro centro, por las características de los implantes, se suelen realizar en un mismo día dos aplicaciones, una de HDR y otra de LDR. Así que el grupo de LDR, se obtuvo incluyendo los pacientes que había coincidido en fecha con los de monoterapia de HDR.

### 4.3 DEFINICIÓN DE GRUPOS DE RIESGO

**Bajo Riesgo :**  $\leq$  T2a y Gleason  $<7$  y PSA  $\leq 10$  ng/ml .

**Riesgo Intermedio:** T2b ó Gleason= 7 ó PSA= 11-20 ng/ml sin otros factores de riesgo.

### 4.4 TRATAMIENTO HORMONAL

En el grupo de pacientes sometidos a HDR en monoterapia un total de 14 pacientes (35%) recibieron tratamiento hormonal de los cuales 10 de ellos pertenecían al grupo de bajo riesgo y 4 al de riesgo intermedio. Esta terapia se prescribió en aquellos pacientes con un volumen prostático que impedía realizar un implante adecuado de braquiterapia. El bloqueo hormonal se realizó con análogos de la LHRH y por un periodo de tres meses suspendiéndose posteriormente. La media del volumen prostático fue 39 (16-73) cc.

En el grupo de pacientes sometidos a LDR en monoterapia 10 pacientes (25%) recibieron tratamiento hormonal, de los cuales 8 pertenecían al grupo de bajo riesgo y 2 al de riesgo intermedio, como en el otro grupo, la intención del tratamiento hormonal era disminuir el volumen prostático. La media del volumen prostático fue 37 (16-70) cc.

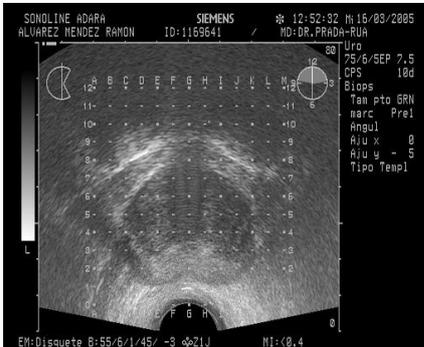
#### 4.5 ESQUEMA DE TRATAMIENTO: IMPLANTE DE BRAQUITERAPIA

Los pacientes diagnosticados de adenocarcinoma de próstata de riesgo bajo e intermedio reciben en nuestro Servicio tratamiento con braquiterapia de baja tasa de dosis como tratamiento estándar.

La técnica alternativa de Braquiterapia, objeto del estudio de la presente tesis para valoración de eficacia y efectos secundarios, fue realizada con HDR en monoterapia en un grupo de pacientes. La dosis administrada fue 19 Gy, ya que se considera que es la dosis que se corresponde biológicamente (dosis efecto biológico) aproximadamente a 90Gy de radioterapia externa administrados a 2Gy/fracción de acuerdo con el modelo lineal cuadrático, asumiendo un  $\alpha/\beta$  de 1,2Gy para tumor y efectos agudos<sup>180,181,182</sup>.

En quirófano y bajo raquianestesia con el paciente en posición de litotomía se coloca una sonda de Foley y se rellena la vejiga con 100cm<sup>3</sup> de suero salino.

Se procede a la inserción transperineal ecográficamente dirigida de la aguja que vehiculizará el ácido hialurónico, situándola a nivel de grasa perirrectal sobre la cara anterior del recto e inmediatamente por debajo de la cápsula prostática. La aguja se introduce en profundidad hasta situarla inmediatamente antes de las vesículas seminales (Figura 4.1). Se conecta la aguja ya introducida en la posición deseada con la jeringa precargada (2cc) que contiene el ácido hialurónico estabilizado (Figura 4.2). Previo aspirado, se inyecta el contenido de la jeringa en el sitio mencionado, de tal forma que el ácido hialurónico rellene el espacio existente entre la zona previa a las vesículas seminales y el ápex prostático con control ecográfico continuo. La cantidad de ácido hialurónico que se debe introducir, está en función del volumen prostático y suele oscilar entre los 4 y los 8cc. (Figuras 4.3 y 4.4).



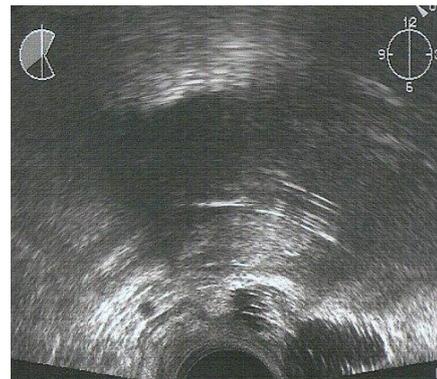
**Figura 4.1.**  
Colocación de la aguja.



**Figura 4.2.**  
Inyección de ácido hialurónico.



**Figura 4.3.**  
Ácido hialurónico en el espacio perirrectal.



**Figura 4.4.**  
Visión ecográfica del ácido hialurónico

A continuación se manipula la sonda hasta obtener la mejor imagen ecográfica posible, lo que denominamos plano de referencia. Posteriormente se colocan las agujas de acuerdo con el esquema de implante periférico, de tal forma que el 75-80% de ellas estén en la parte periférica de la próstata.

Cuando todas las agujas están colocadas en el plano de referencia, se llevan hasta la base, guiándonos por la imagen del plano transversal y sagital del ecógrafo. Se obtienen las imágenes de la próstata desde la base hasta el ápex cada 5mm identificando en todas la uretra y se transfieren al planificador. En este, contorneamos la próstata, la uretra y el recto en cada una de ellas y determinamos la posición inicial (base) y la final (ápex) de cada una de las agujas, para que queden identificadas en el planificador longitudinalmente en la posición que ocupan.

Se normalizan las dosis en uretra para no exceder el máximo prescrito, pero cubriendo toda la próstata, y de tal forma que las dosis en uretra y recto sean tolerables.

Una vez establecido el tratamiento se procede a administrar el mismo, se unen las agujas al tubo de transferencia que va a su vez unido a la máquina de HDR, la fuente de  $I^{192}$  se va a introducir en cada una de las agujas parando en cada posición el tiempo correspondiente para administrar la dosis prescrita. El tiempo total de tratamiento varía de 8 a 15 minutos.

Una vez finalizado se retira la rejilla graduada, las agujas y la sonda urinaria, se procede a realizar hemostasia local y se remite al paciente a la habitación hasta la total recuperación de la anestesia. El tiempo total de la intervención es alrededor de 90 minutos. Tras la primera micción espontánea el paciente es dado de alta.

La medicación administrada consiste en una única dosis antibiótica al inicio del proceso y una dosis de corticoides tras la inserción de las agujas.

La duración del implante transperineal de Alta Tasa de Dosis con la colocación de ácido hialurónico dura aproximadamente 90 minutos. Los pacientes son dados de alta unas 6-8 horas después.

En los pacientes tratados con Braquiterapia de LDR con  $I^{125}$ , el tratamiento con braquiterapia se realiza igualmente en quirófano, en posición de litotomía, bajo anestesia y con colocación de sonda vesical. Bajo control ecográfico se adquieren imágenes cada 5mm desde la base hasta el ápex y se transfieren al planificador, contorneando la próstata y localizando la uretra y el recto.

Se colocan las agujas y con la situación del implante en el planificador se obtiene el cálculo de la distribución de dosis proporcionada por las semillas, que serán cargadas en las agujas depositándose en el tejido prostático localizándose en el planificador para calcular la distribución de dosis resultante, para obtener una dosimetría en tiempo real. Una vez finalizado el implante, se procede a la colocación del ácido hialurónico.

Se van depositando las semillas en el interior del tejido prostático comprobando que la dosis no sufra ninguna alteración con respecto a lo planificado y adoptando la distribución en el momento del acto operatorio, técnica que se conoce como Braquiterapia LDR de cálculo dinámico de dosis con planificación intraoperatoria.

Se retiran rejilla, ecógrafo y sonda urinaria. Se realiza hemostasia local y se traslada al paciente a la habitación hasta la recuperación de la anestesia. El tiempo es el mismo que para una aplicación de Monoterapia de HDR, así como las medidas de profilaxis antibiótica y la administración de corticoides.

## **4.6 RECOGIDA Y ANÁLISIS DE DATOS**

### **4.6.1 Definiciones**

GTV (Gross Tumor Volume): Volumen tumoral macroscópico. En el caso de la próstata se considera toda la glándula prostática.

CTV (Clinical Tumor Volume): Volumen tumoral clínico, esto es la extensión del tumor no macroscópico pero que según las vías de diseminación de cada tumor podría encontrarse afectadas por el mismo. En el caso de la glándula prostática se considera equiparable al volumen de la glándula prostática más un margen de unos milímetros (3-5 mm).

PTV (Planning Tumor Volume): Volumen tumoral planificado dentro del campo de radioterapia

V<sub>90</sub>: Volumen que está englobado por la isodosis del 90% de la dosis prescrita.

V<sub>100</sub>: Volumen que está englobado por la isodosis del 100% de la dosis prescrita.

V<sub>150</sub>: Volumen que está englobado por la isodosis del 150% de la dosis prescrita.

V<sub>200</sub>: Volumen que está englobado por la isodosis del 200% de la dosis prescrita.

D<sub>90</sub>: Dosis que engloba al 90% del volumen blanco de tratamiento.

D<sub>u máx</sub>: Dosis máxima que llega a un punto uretral.

D<sub>r máx</sub>: Dosis máxima que llega a un punto rectal

#### 4.6.2 Especificación de dosis

##### MONOTERAPIA LDR

- Dosis total: CTV = próstata: 11.400 cGy

- Próstata. **V<sub>90</sub>**=90-120%,

**V<sub>100</sub>**≥95%,

**V<sub>150</sub>**=60%+/-5%,

**V<sub>200</sub>**=15+/-5%,

**D<sub>90</sub>**>100%.

- Uretra. ≤110%.

- Recto. ≤ 70%.

##### MONOTERAPIA HDR

- Dosis total: CTV = próstata: 19.000 cGy

- Próstata. **V<sub>90</sub>**>95,

**V<sub>100</sub>**≥90%,

**V<sub>150</sub>**=15%+/-5%,

**V<sub>200</sub>**=5+/-5%,

**D<sub>90</sub>**>100%.

- Uretra. ≤110%.

- Recto. ≤ 70%.

#### 4.6.3 Trazado de volúmenes

- GTV (Gross Tumor Volume): La próstata, que se definirá ecográficamente.

- PTV (Planning Target Volume): CTV (3-5mm) + margen de seguridad.

- Los órganos críticos incluyen: recto y uretra.

#### 4.6.4 HDV (Histograma Dosis Volumen)-Criterios de restricción

Se acepta que el 95-99% del PTV recibe al menos el 100% de la dosis prescrita.

#### **4.7 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Presencia de metástasis a distancia.
- Tratamiento quirúrgico previo (prostatectomía o criocirugía).
- Antecedentes de radioterapia pélvica.
- Contraindicaciones para tratamiento radioterápico.
- Quimioterapia simultánea.
- Contraindicaciones médicas o psiquiátricas que puedan dificultar el tratamiento o el seguimiento.
- Karnofsky, performance status < 70%.

#### **4.8 VARIABLES DEL ESTUDIO**

- Tratamiento hormonal
- Gleason
- PSA
- Estadio T
- Edad

La determinación de la morbilidad uretral y rectal se hizo según la escala de “The Common Toxicity Criteria for Adverse Event, versión 4.0 del National Cancer Institute (CTCAE 4.03).

La disfunción sexual se analizó mediante la variable clínica del mantenimiento de una erección capaz de mantener una relación sexual satisfactoria.

## **4.9 DESARROLLO DEL ESTUDIO**

### **4.9.1 Evaluación Pretratamiento**

- Historia clínica, exploración física, y Karnofsky.
- Tacto rectal con descripción de los hallazgos.
- Ecografía transrectal con especial indicación de áreas sospechosas, estado capsular o afectación extracapsular y estado de vesículas seminales. En ausencia de otros datos de TAC incuestionables, son los hallazgos de la ecografía transrectal los que definirán el estadio clínico.
- Examen histopatológico de biopsias prostáticas en sextante con inclusión de grado de Gleason.
- Analítica que incluya, hemograma, bioquímica completa y PSA (dentro de los 3 meses previos a radioterapia y no antes de 10 días tras biopsia).
- Radiografía de tórax.
- TAC abdomino-pélvico y gammagrafía ósea si se justificase por los hallazgos clínicos, es decir, ante la presencia de niveles elevados de PSA que hagan sospechar la existencia de metástasis óseas.

### **4.9.2 Evaluación de las Revisiones**

- Los pacientes fueron revisados en consulta con un intervalo entre 4-6 meses.
- Todas las revisiones incluyeron: determinación de morbilidad gastrointestinal y genitourinaria, PSA y tacto rectal si se elevaba el marcador tumoral.
- Gammagrafía ósea, TAC y PET con colina en presencia de síntomas, elevación de PSA o signos bioquímicos sospechosos de metástasis óseas o recidiva.
- Ante fracaso bioquímico sin evidencia de enfermedad a distancia por estudios se realiza biopsia prostática.

- La determinación de la tolerancia y toxicidad se documentó según la escala “The Common Toxicity Criteria for Adverse Event, versión 4.0 del National Cancer Institute (CTCAE 4.03).

## **4.10 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

### **4.10.1 Evaluación de la Respuesta. Definiciones**

- Fracaso bioquímico. Elevación del PSA siguiendo los criterios de PHOENIX (nadir + 2 ng/ml). Ha de realizarse biopsia prostática así como Rx tórax, gammagrafía ósea y TAC abdominal.
- Fracaso clínico. Evidencia de progresión clínica o radiológica, ausencia de regresión del tumor palpable en 2 años, y reaparición de la enfermedad palpable-visible después de su completa remisión. Ha de verificarse en lo posible mediante biopsia.
- Fracaso histológico. Evidencia de carcinoma prostático en muestra de biopsia realizada por los motivos anteriores, o biopsia positiva con exploración normal transcurridos al menos 24 meses del tratamiento.
- Supervivencia libre de Enfermedad. Definida por la ausencia de cualquier evento, el que sea el primero, de fracaso bioquímico, progresión local, regional, a distancia, o muerte.

### **4.10.2 Evaluación de la Toxicidad**

La determinación de la morbilidad aguda y crónica se realizó de acuerdo con la escala CTCAE 4.03<sup>183</sup>. (Tabla 4.1, 4.2, 4.3).

**Gastrointestinal disorders**  
Grade

<b>Adverse Event</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<i>Proctitis</i>	<i>Rectal discomfort, intervention not indicated</i>	<i>Symptoms (e.g., rectal discomfort, passing blood or mucus), medical intervention indicated, limiting instrumental ADL</i>	<i>Severe symptoms, fecal urgency or stool incontinence, limiting self care ADL</i>	<i>Life-threatening consequences, urgent operative intervention indicated</i>	<i>Death</i>
<i>Rectal fistula</i>	<i>Asymptomatic, clinical or diagnostic observations only, intervention not indicated</i>	<i>Symptomatic, altered GI function</i>	<i>Severely altered GI function, TPN or hospitalization indicated, elective operative intervention indicated</i>	<i>Life-threatening consequences, urgent intervention indicated</i>	<i>Death</i>
<i>Rectal hemorrhage</i>	<i>Mild, intervention not indicated</i>	<i>Moderate symptoms, medical intervention or minor cauterization indicated</i>	<i>Transfusion, radiologic, endoscopic, or elective operative intervention indicated</i>	<i>Life-threatening consequences, urgent intervention indicated</i>	<i>Death</i>
<i>Rectal mucositis</i>	<i>Asymptomatic or mild symptoms, intervention not indicated</i>	<i>Symptomatic, medical intervention indicated, limiting instrumental ADL</i>	<i>Severe symptoms, limiting self care ADL</i>	<i>Life-threatening consequences, urgent intervention indicated</i>	<i>Death</i>
<i>Rectal perforation</i>	-	<i>Symptomatic, medical intervention indicated</i>	<i>Severe symptoms, elective operative intervention indicated</i>	<i>Life-threatening consequences, urgent intervention indicated</i>	<i>Death</i>
<i>Rectal ulcer</i>	<i>Asymptomatic, clinical or diagnostic observations only, intervention not indicated</i>	<i>Symptomatic, altered GI function (e.g. altered dietary habits, vomiting, diarrhea)</i>	<i>Severely altered GI function, TPN indicated, elective operative or endoscopic intervention indicated, disabling</i>	<i>Life-threatening consequences, urgent intervention indicated</i>	<i>Death</i>

**Tabla 4.1** CTC 4.03-June 14, 2010; Gastrointestinal disorders

**Renal and Urinary disorders**  
Grade

<b>Adverse Event</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
Cystitis noninfective	Microscopic hematuria, minimal increase in frequency, urgency, dysuria, or nocturia, new onset of incontinence	Moderate hematuria, moderate increase in frequency, urgency, dysuria, nocturia or incontinence, urinary catheter placement or bladder irrigation indicated, limiting instrumental ADL	Gross hematuria, transfusion, IV medications or hospitalization indicated, elective endoscopic, radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences, urgent radiologic or operative intervention indicated	Death
Rectal fistula	Asymptomatic, clinical or diagnostic observations only, intervention not indicated	Symptomatic, urinary catheter or bladder irrigation indicated, limiting instrumental ADL	Gross hematuria, transfusion, IV medications or hospitalization indicated, elective endoscopic, radiologic or operative intervention indicated, limiting self care ADL	Life-threatening consequences, urgent intervention indicated	Death
Urinary frequency	Present	Limiting instrumental ADL, medical management indicated	-	-	-
Urinary incontinence	Occasional (e.g., with coughing, sneezing, etc...), pads not indicated	Spontaneous, pads indicated, limiting instrumental ADL	Intervention indicated (e.g. clamp, collagen injections), operative intervention indicated, limiting self care ADL	-	-
Urinary retention	Urinary, suprapubic or intermittent catheter placement not indicate, able to void with some residual	Placement of urinary, suprapubic or intermittent catheter placement indicated, medication indicated	Elective operative or radiologic intervention indicated, substantial loss of affected kidney function or mass	Life-threatening consequences, urgent intervention indicated	Death

**Tabla 4.2** AE 4.03-June 14, 2010; Renal and Urinary disorders

**Reproductive system and breast disorders**  
Grade

<b>Adverse Event</b>	<b>1</b>	<b>2</b>		<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
Erectile dysfunction	Decrease in erectile function (frequency or rigidity of erections) but intervention not indicated (e.g. medication or use of mechanical device, penile pump)	Decrease in erectile function (frequency/rigidity of erections), erectile intervention indicated, (e.g., medication or mechanical devices such as penile pump)		Decrease in erectile function (frequency/rigidity of erections), but erectile intervention not helpful (e.g., medication or mechanical devices such as penile pump), placement of a permanent penile prosthesis indicated (not previously present)	-	-

**Tabla 4.3**      CTC 4.03-June 14, 2010; Reproductive system and breast disorders

#### 4.11 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS GRUPOS ANALIZADOS

Todos los casos estudiados tenían el diagnóstico histológico de Adenocarcinoma de próstata. No hubo ningún paciente con afectación ganglionar clínica (N0) ni metástasis a distancia (M0), al diagnóstico. La distribución de las características de la muestra se presenta en la Tabla 4.4.

Características	Nº de pacientes (%)	
	Monoterapia HDR	Monoterapia LDR
<b>Estadio</b>		
T1c	20 (50)	19 (47.5)
T2a	19 (47,5)	18 (45)
T2c	1 (2,5)	3 (7.5)
<b>Gleason</b>		
≤6	39 (97,5)	39 (97,5)
=7	1 (2,5)	1 (2,5)
<b>PSA pre-tratamiento</b>		
≤10	32 (80)	31 (77.5)
10,1-20	8 (20)	9 (22.5)
Media:	8,25	7.95
Mediana	7,65; rango (4,40-15)	7.3 (3-19.1)
<b>Bloqueo hormonal adyuvante</b>		
Si	14 (35)	10 (25)
No	26 (65)	30 (75)
<b>Edad al diagnóstico</b>		
<60	1 (2.5)	8 (20)
60-69	14 (35)	13 (32.5)
≥70	25 (62,5)	19 (47.5)
<b>Grupo de riesgo</b>		
Bajo riesgo	29 (72,5)	34 (85)
Riesgo intermedio	11 (27,5)	6 (15)
<b>Volumen prostático (cc):</b>		
Media	39	37
Mediana	42; rango (16-73)	36; rango (16/70)

Tabla 4.4

#### **4.12 EVALUACIÓN ESTADÍSTICA**

El test de Fisher fue utilizado para comparar las proporciones entre los grupos.

Todo el análisis estadístico fue realizado utilizando el paquete informático SPSS v15<sup>184</sup>.



## **5. RESULTADOS**



## 5. RESULTADOS

Se exponen los resultados correspondientes a 80 pacientes diagnosticados de cáncer de próstata de bajo e intermedio riesgo, en los que se evaluó la toxicidad y la evolución del PSA y el control de la enfermedad (control bioquímico y supervivencia).

Estos pacientes se randomizan en dos grupos: en uno de ellos se encuentran los primeros 40 pacientes tratados con braquiterapia de alta tasa de dosis (HDR) en una fracción única, en el otro grupo encontramos 40 pacientes seleccionados de manera aleatoria entre los 200 tratados en las mismas fechas con el procedimiento estándar de braquiterapia de baja tasa de dosis (LDR).

Los pacientes fueron tratados en el Servicio de Oncología Radioterápica del H.U.C.A. en el periodo comprendido entre Abril de 2008 y Enero de 2010.

El tiempo medio de seguimiento de los pacientes fue de 49 meses (rango, 8-63).

Se estudiaron los resultados estadísticos en cuanto a control de la enfermedad y las toxicidades derivadas del tratamiento administrado.

El tratamiento radiológico efectuado al total de los 40 pacientes del grupo de HDR analizados fue idéntico, recibiendo todos 19 Gy en una sola fracción con braquiterapia de HDR y a todos se les aplicó ácido hialurónico a nivel rectal. El realizado a los 40 pacientes del grupo de LDR fue un implante de I<sup>125</sup> administrando unas dosis de 145Gy con aplicación de ácido hialurónico rectal.

## 5.1 CONTROL DE SUPERVIVENCIA

La supervivencia global (**SG**) a 60 meses fue del 95% para el total de los pacientes. Siendo de un 97,5% para el grupo de LDR frente a un 92,5% para el grupo de HDR ( $p= 0,159$ ). No habiendo diferencias significativas de supervivencia entre los dos grupos analizados. (Figura 5.1)

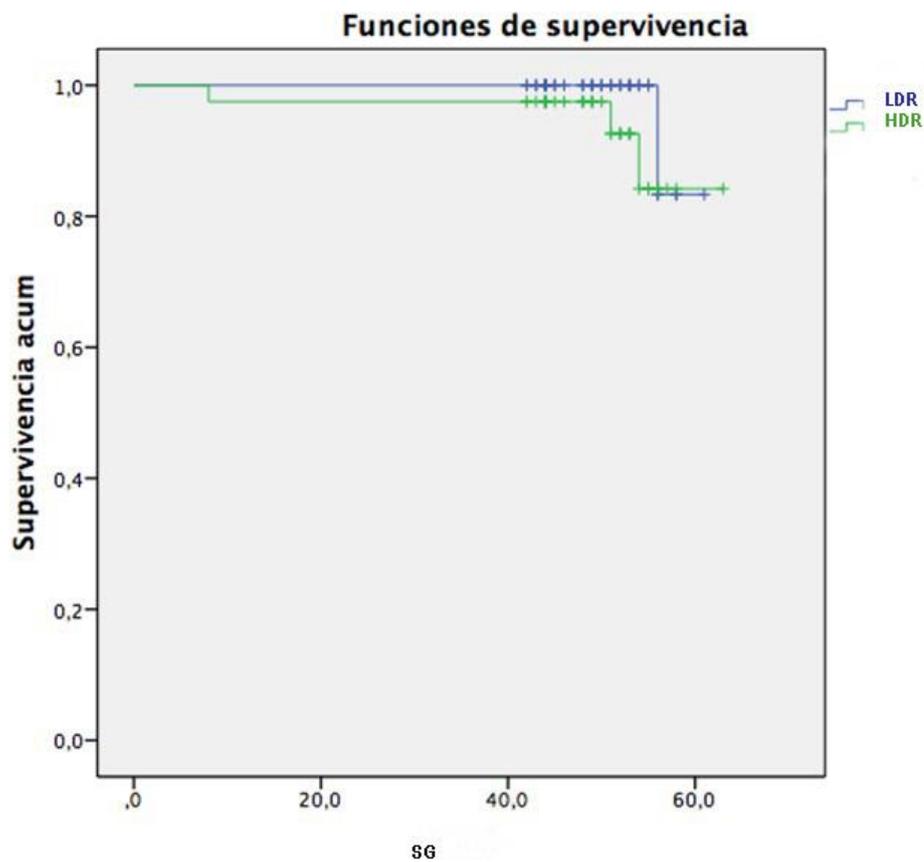


Figura 5.1

Tanto la supervivencia libre de enfermedad (**SLE**) y el control bioquímico (Intervalo libre de recidiva bioquímica: **ILE-PSA**) a los 60 meses fue del 97,5% para el grupo de LDR frente a un 70% para el grupo de HDR ( $p < 0,001$ ). Habiendo una diferencia estadísticamente significativa a favor del grupo de Braquiterapia de Baja Tasa de Dosis (LDR). (Figura 5.2 y 5.3)

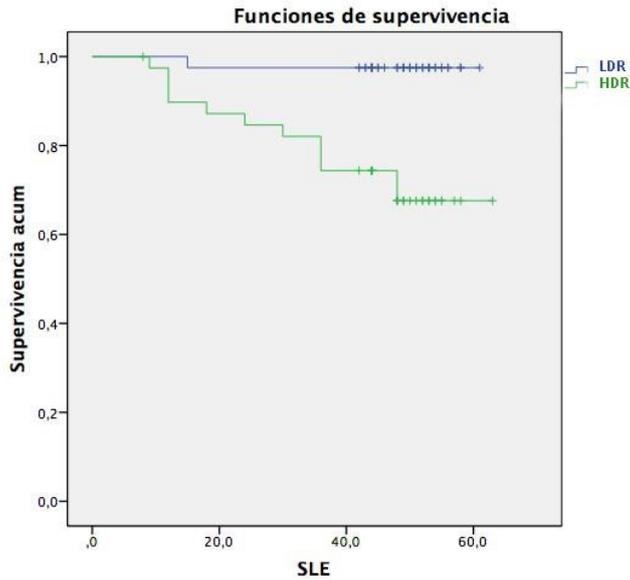


Figura 5.2

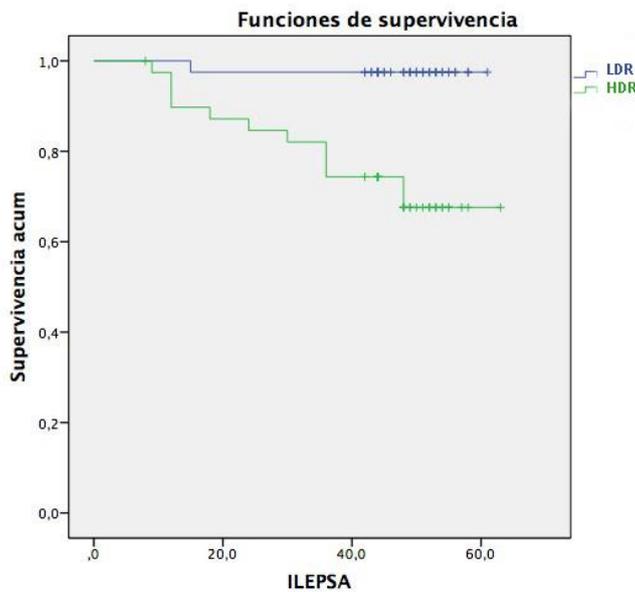


Figura 5.3

La supervivencia libre de enfermedad a distancia (**ILED**) fue del 97% para el grupo de LDR frente a un 95% para el grupo de HDR ( $p= 0,569$ ), sin diferencias estadísticamente significativas y la supervivencia libre de enfermedad local (**ILEP**) del 97,5% para el grupo de LDR frente a un 72,5% para el grupo de HDR ( $p< 0,001$ ), habiendo una diferencia estadísticamente significativa de supervivencia libre de enfermedad local a favor del grupo de LDR frente a HDR. (Figura 5.4 y 5.5)

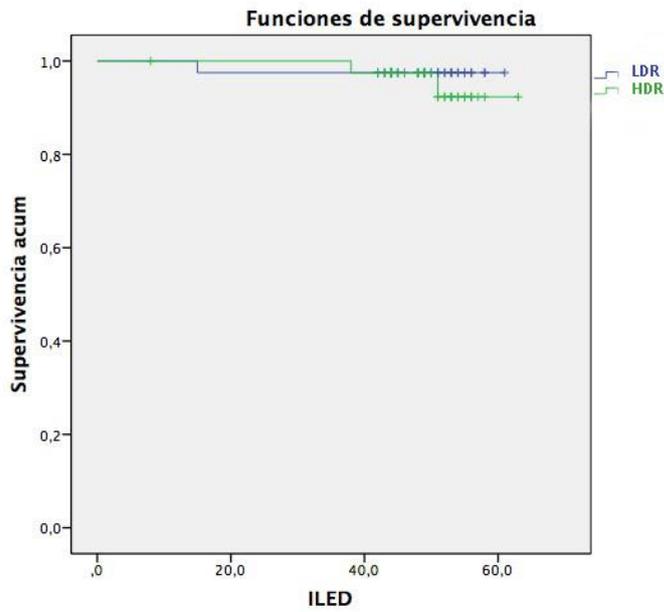


Figura 5.4

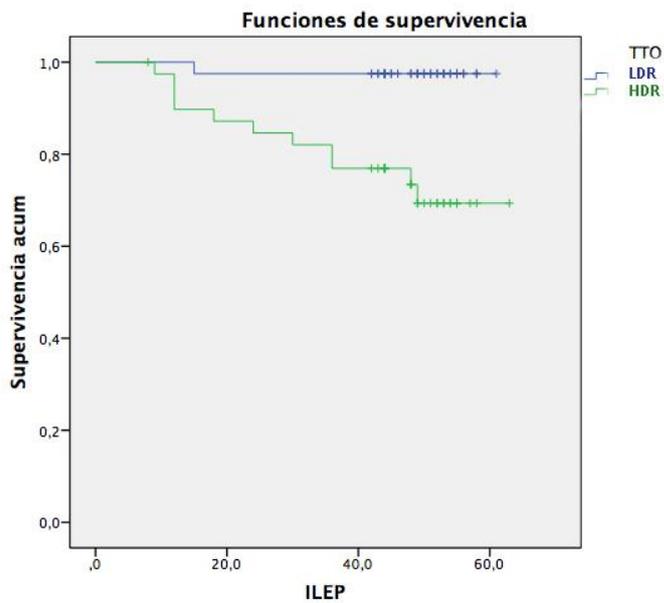
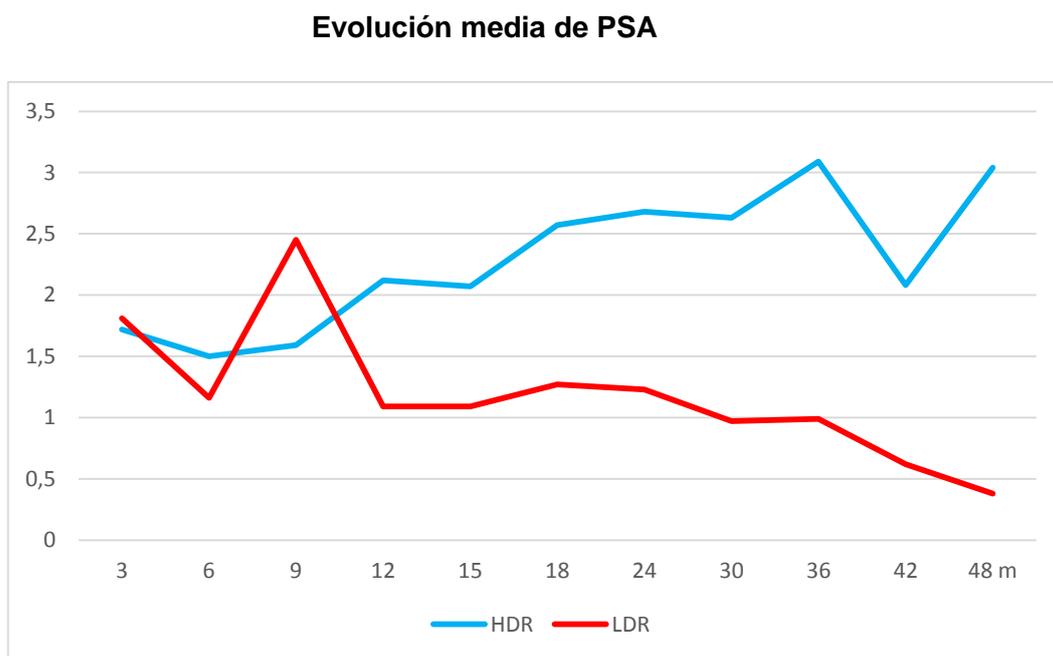


Figura 5.5

La media de PSA al año de tratamiento fue de 2,12 ng/ml para el grupo de HDR y de 1,09 ng/ml para el de LDR. Siendo estadísticamente significativo con una  $p = 0,038$ . (Figura 5.6)



**Figura 5.6**

Se analizaron las relaciones del Intervalo libre de fracaso bioquímico y edad, TNM, Gleason, PSA pretratamiento y tipo de tratamiento (LDR/HDR), no encontrando diferencias estadísticamente significativas ni en la comparativa global de los 80 pacientes, ni en la comparativa en el grupo de LDR y en el grupo de HDR.

## 5.2 COMPLICACIONES POST-TRATAMIENTO

Todos los pacientes toleraron bien la intervención. No ocurrieron incidencias graves ni intra ni perioperatorias.

Analizamos las complicaciones genitourinarias y gastrointestinales agudas y crónicas, así como la función sexual de ambos grupos.

Complicaciones Genitourinarias:

- Disuria
- Aumento de frecuencia urinaria
- Obstrucción urinaria
- Retención urinaria
- Incontinencia urinaria

Complicaciones Gastrointestinales:

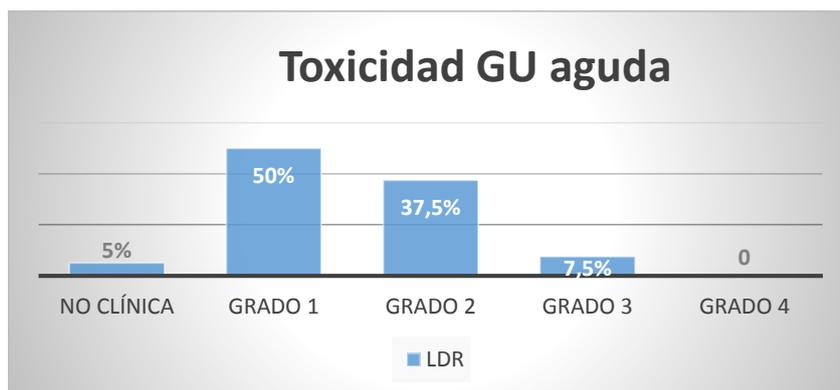
- Dolor rectal
- Diarrea
- Úlcera rectal
- Fístula rectouretral
- Rectorragias

## 5.2.1 Complicaciones Genitourinarias

### 5.2.1.1 Grupo tratado con LDR

#### 5.2.1.1.a Toxicidad aguda

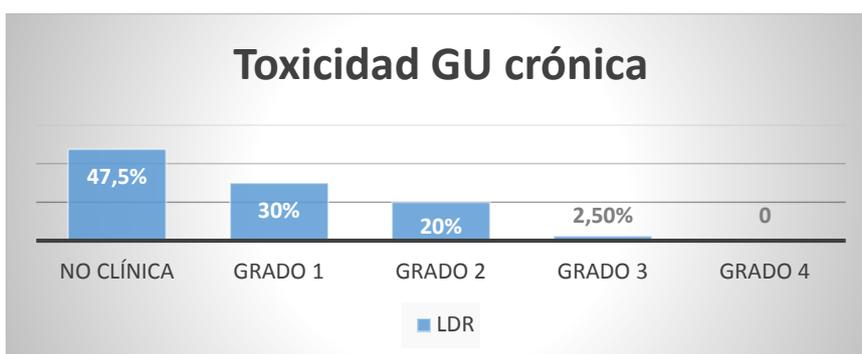
En el grupo de LDR, 35 pacientes (87,5%) presentaron toxicidad aguda grado 1 y 2, consistente en disuria y aumento de la frecuencia miccional y 3 pacientes (7,5%) grado 3, no hubo toxicidad grado 4. 2 pacientes (5%) no presentaron sintomatología. (Figura 5.7).



**Figura 5.7** Toxicidad genitourinaria aguda en el grupo tratado con LDR

#### 5.2.1.1.b Toxicidad crónica

A largo plazo 19 pacientes (47,5%) permanecieron asintomáticos, 20 pacientes (50%) tenían toxicidad grado 1 y 2 y 1 paciente (2,5%) grado 3, sin registrarse toxicidad grado 4. (Figura 5.8).



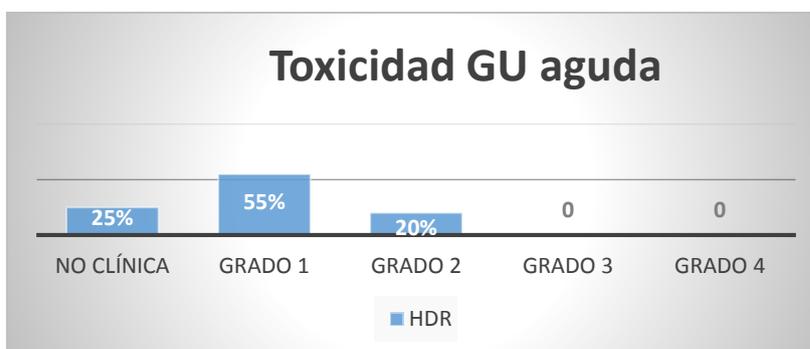
**Figura 5.8** Toxicidad genitourinaria crónica en el grupo tratado con LDR

Un paciente presentó estenosis uretral al año que se resolvió con dilataciones. No se observó toxicidad como puede ser incontinencia, ni retención urinaria tardía.

### 5.2.1.2 Grupo tratado con HDR

#### 5.2.1.2.a Toxicidad aguda

En el grupo de HDR, 22 pacientes (55%) presentaron toxicidad aguda grado 1, 8 pacientes (20%) grado 2. Toxicidad consistente en disuria y aumento de la frecuencia miccional. 10 pacientes (25%) no presentaron sintomatología. (Figura 5.9).

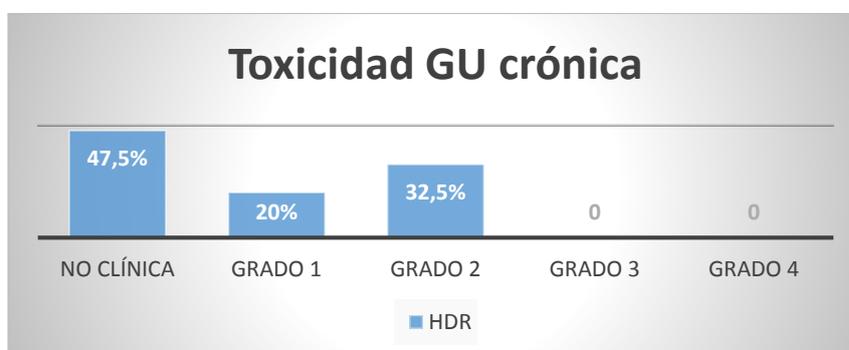


**Figura 5.9** Toxicidad genitourinaria aguda en el grupo tratado con HDR

Un paciente (2,5%) presentó retención urinaria que preciso portar sonda durante una semana retirándola posteriormente sin más incidencias en el postoperatorio inmediato.

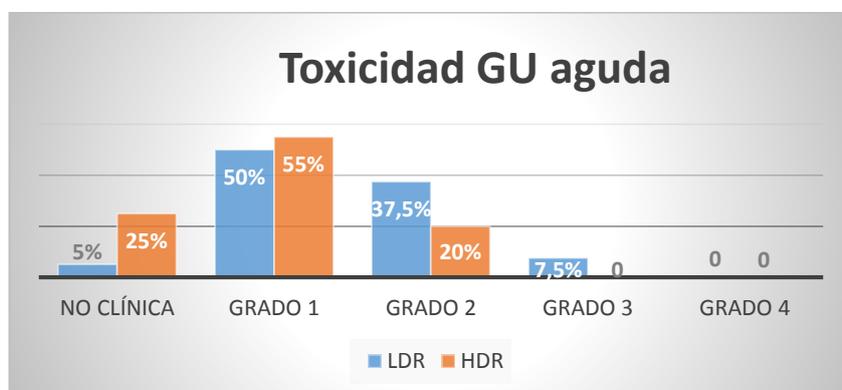
#### 5.2.1.2.b Toxicidad crónica

A largo plazo 19 pacientes (47,5%) permanecieron asintomáticos, 21 pacientes (52,5%) tenían toxicidad grado 1 y 2, sin registrarse toxicidad 3 y 4. No se observó toxicidad como incontinencia ni retención urinaria tardía. Estenosis uretral en un paciente (2,5%) que se resolvió mediante dilataciones en una ocasión sin necesitar nuevas intervenciones hasta la fecha de cierre del estudio. (Figura 5.10).



**Figura 5.10** Toxicidad genitourinaria crónica en el grupo tratado con HDR

La comparación de ambos grupos aportó diferencias estadísticamente significativas en la toxicidad aguda genitourinaria, presentando mayor toxicidad el grupo de LDR respecto al de HDR ( $p= 0,004$ ). (Figura 5.11)



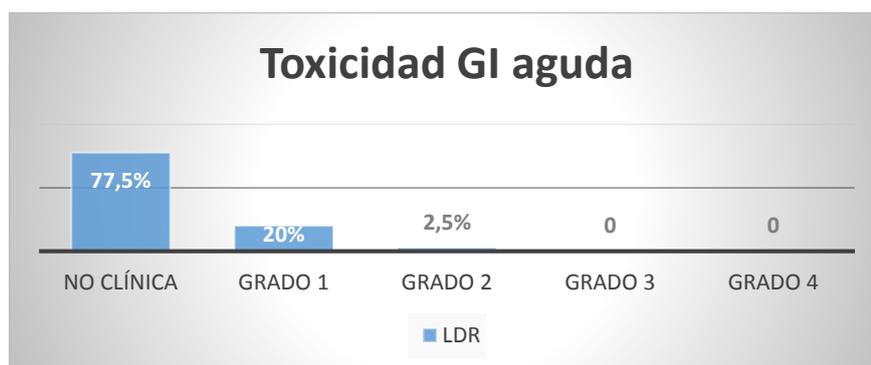
**Figura 5.11** Comparación toxicidad en ambos grupos LDR y HDR de tratamiento

## 5.2.2 Complicaciones Gastrointestinales

### 5.2.2.1 Grupo tratado con LDR

#### 5.2.2.1.a Toxicidad aguda

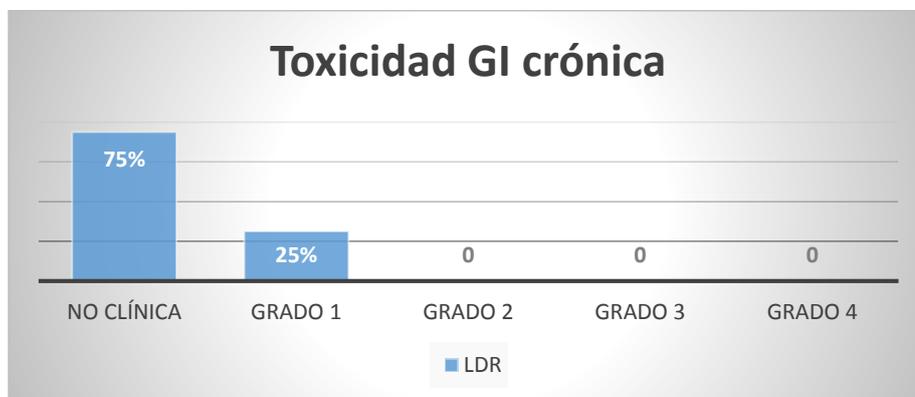
En el grupo de LDR, 31 pacientes (77,5%) se encontraban asintomáticos, 8 pacientes (20%) presentaron toxicidad aguda grado 1, y 1 paciente (2,5%) grado 2, consistente en mucositis y dolor rectal. No se presentaron toxicidades grado 3 y 4 como ulcera rectal y fístula rectouretral después del tratamiento (Figura 5.12).



**Figura 5.12** Toxicidad gastrointestinal aguda en el grupo tratado con LDR

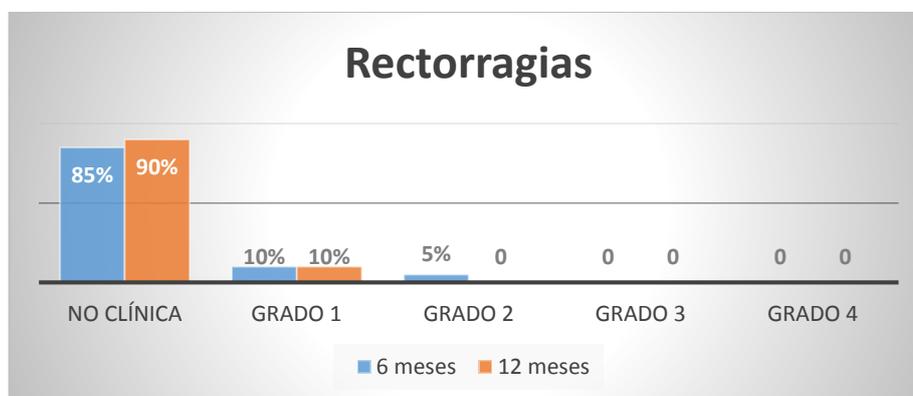
### 5.2.2.1.b Toxicidad crónica

A largo plazo 30 pacientes (75%) permanecieron asintomáticos, 10 pacientes (25%) tenían toxicidad grado 1, sin registrarse toxicidad grado 2, 3 ó 4. (Figura 5.13).



**Figura 5.13** Toxicidad gastrointestinal crónica en el grupo tratado con LDR

A los 6 meses, 4 pacientes (10%) presentaban rectorragias grado 1 y 2 pacientes (5%) grado 2, encontrándose 34 pacientes (85%) asintomáticos; al año, 4 pacientes (10%) tenían rectorragias grado 1 como toxicidad crónica, y 36 pacientes (90%) asintomáticos. (Figura 5.14).



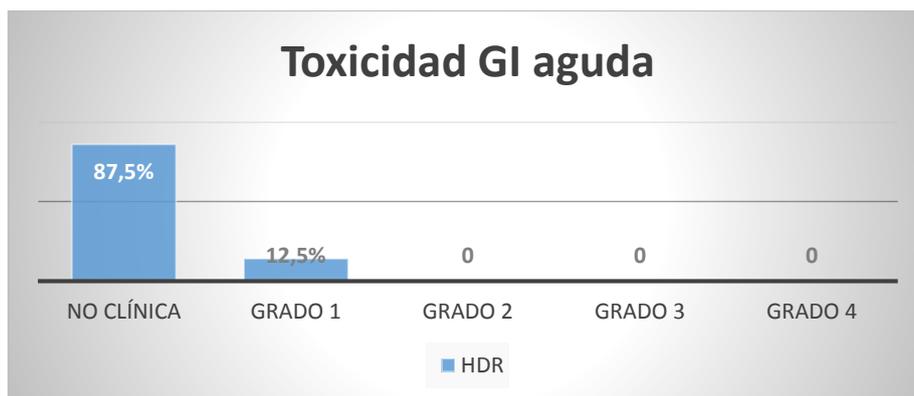
**Figura 5.14** Rectorragias en el grupo tratado con LDR

No se presentaron otro tipo de complicaciones como diarrea, ulcera rectal, fístula rectouretral después del tratamiento.

### 5.2.2.2 Grupo tratado con HDR

#### 5.2.2.2.a Toxicidad aguda

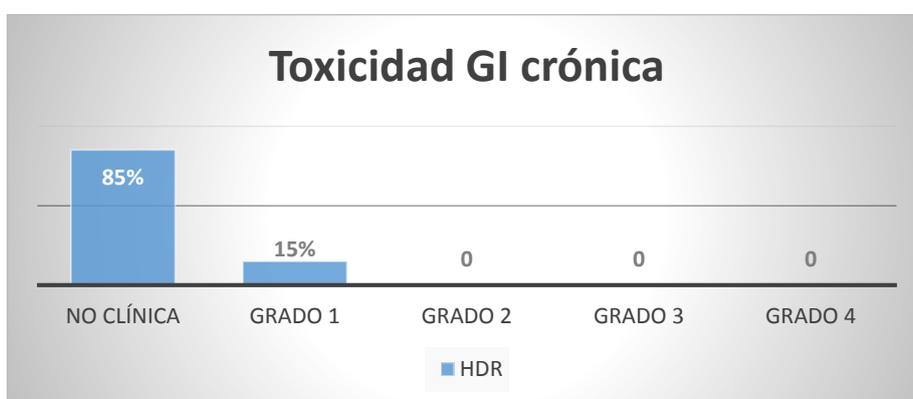
En el grupo de HDR, tras el implante 35 pacientes (87,5%) no presentaron clínica digestiva en forma de dolor, mucositis rectal o diarrea y 5 pacientes (12,5%) presentaron toxicidad aguda grado 1. No hubo toxicidades grado 2, 3 y 4. (Figura 5.15).



**Figura 5.15** Toxicidad gastrointestinal aguda en el grupo tratado con HDR

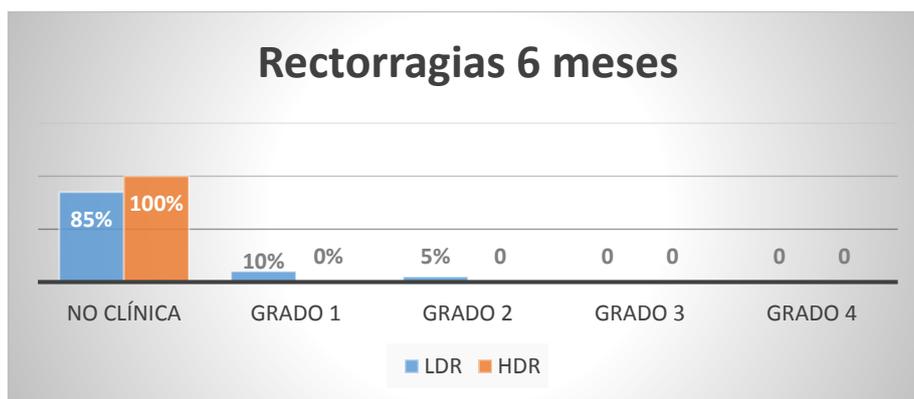
#### 5.2.2.2.b Toxicidad crónica

A largo plazo 34 pacientes (85%) permanecieron asintomáticos, 6 (15%) tenían toxicidad grado 1. No se presentaron otro tipo de toxicidades grado 2, 3 y 4 como diarrea, ulcera rectal, fístula rectouretral o rectorragias después del tratamiento. (Figura 5.16).

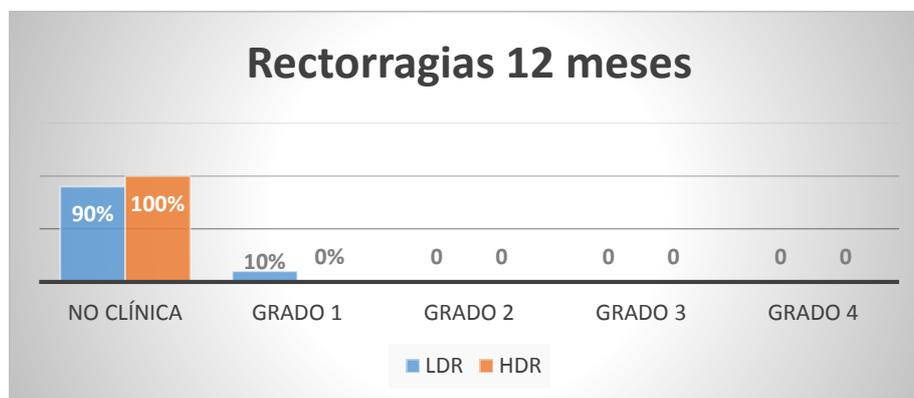


**Figura 5.16** Toxicidad gastrointestinal crónica en el grupo tratado con HDR

La comparación entre grupos aportó diferencias estadísticamente significativas para la presencia de rectorragias, presentando mayor toxicidad el grupo de LDR respecto al de HDR. ( $p= 0.018$ ). (Figura 15.15 y 15.16)



**Figura 5.15** Comparación toxicidad en ambos grupos LDR y HDR de tratamiento



**Figura 5.16** Comparación toxicidad en ambos grupos LDR y HDR de tratamiento

### 5.2.3 Función sexual

Se define **Potencia** como la capacidad de mantener una erección suficiente como para realizar un coito satisfactorio, **Disfunción eréctil** como la incapacidad para mantener una erección suficiente para el coito al menos en el 25% de los intentos e **Impotencia** como la incapacidad del varón para obtener o mantener una erección suficiente y realizar un coito satisfactorio.

De los 40 pacientes de LDR, 22 pacientes (55%) no presentaban problemas de impotencia, 12 pacientes (30%) impotencia parcial y 6 pacientes (15%) impotencia completa. Posteriormente al tratamiento 19 pacientes (47,5%) continuaban sin problemas de impotencia, 12 pacientes (30%) continuaban con impotencia parcial y 9 pacientes (22.5%) impotencia completa. (Figura 5.17)

De los 40 pacientes de HDR, 21 pacientes (52,5%) no presentaban problemas de impotencia, 11 pacientes (27,5%) impotencia parcial y 8 pacientes (20%) impotencia completa. Posteriormente al tratamiento 18 pacientes (45%) no presentaron impotencia, 12 pacientes (30%) tenían problemas de impotencia parcial y 10 (25%) impotencia completa. (Figura 5.18)

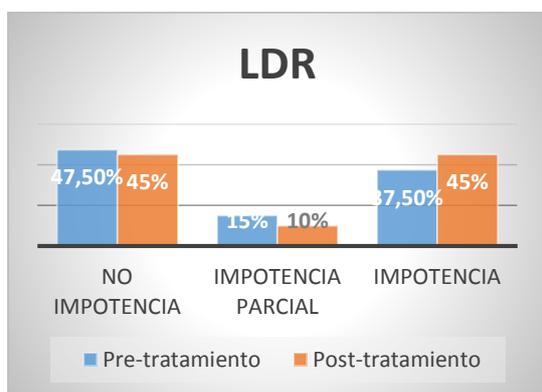


Figura 5.17

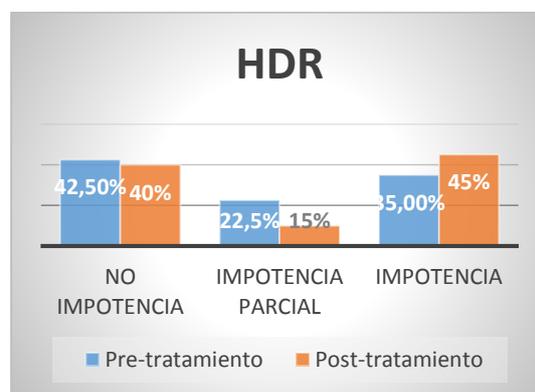


Figura 5.18

No hay diferencias estadísticamente significativas en la función sexual entre los dos grupos estudiados.



## **6. DISCUSIÓN**



## 6.1 JUSTIFICACIÓN

La radioterapia y la cirugía son dos modalidades de tratamiento radical del adenocarcinoma de próstata de bajo riesgo.

Otras modalidades de tratamiento son la criocirugía prostática, los HIFU, microondas y electrocirugía. Aunque éstas últimas según las guías carecen de resultados a largo plazo y entrarían dentro de los tratamientos locales experimentales<sup>185</sup>.

Los resultados de diversos estudios multi-institucionales con gran número de pacientes tratados con radioterapia muestran supervivencias globales y libres de enfermedad a los 10 y 15 años comparables a la cirugía con una disminución significativa en la toxicidad<sup>186</sup>.

Desde la conferencia consenso del instituto nacional de la salud estadounidense (NIH) celebrada en 1988, las sucesivas guías internacionales han venido acordando que los resultados de supervivencia a largo plazo son similares para las dos modalidades de tratamiento, difiriendo básicamente en su perfil de morbilidad<sup>233</sup>.

El gran número de pacientes diagnosticados de adenocarcinoma de próstata en el Principado de Asturias y el desarrollo de los tratamientos de braquiterapia en nuestra comunidad, con un gran número de pacientes diagnosticados de adenocarcinoma de próstata y tratados en el Hospital Universitario Central de Asturias, centro único de referencia para la braquiterapia de próstata, ha sido uno de los motivos que nos ha llevado a la realización de este trabajo.

El tratamiento ideal para el carcinoma de próstata de pronóstico favorable continúa generando controversia. La graduación histológica con la escala cualitativa de Gleason y los niveles séricos pre-tratamiento del PSA tienen valor predictivo en cuanto a la posibilidad de enfermedad extra-prostática, compromiso de vesículas seminales y metástasis ganglionares pélvicas, contribuyendo además a la elección de una u otra técnica de tratamiento.

En el cáncer de próstata a la hora de analizar y comparar los resultados de las diferentes modalidades de tratamiento en los diferentes grupos de riesgo, además de las definiciones de supervivencia global, supervivencia cáncer específica, metástasis a distancia o control locorregional, se admite de forma consensuada y legítima la definición de fracaso bioquímico (aumento de PSA en ausencia de enfermedad metastásica demostrable) como variable de respuesta para definir el fracaso del tratamiento en la enfermedad localizada.

No siempre un aumento de PSA tras un tratamiento radical se traduce en la aparición de metástasis, por lo que no está establecida la correlación entre fracaso bioquímico y mortalidad cáncer-específica<sup>187</sup>.

La definición de fracaso bioquímico depende de la modalidad de tratamiento radical. Tras prostatectomía radical el criterio más ampliamente aceptado es un aumento de PSA  $\geq 0,2$  ng/ml confirmado mediante una segunda determinación separada al menos dos semanas<sup>188</sup>.

Tras radioterapia, como puede quedar tejido prostático normal, es poco probable que los niveles caigan a valores indetectables como ocurre tras la cirugía, para estandarizar, en 1996 la American Society for Radiation Oncology (ASTRO) alcanzó el primer consenso en la definición de fracaso bioquímico tras radioterapia. Se considera fracaso bioquímico la presencia de 3 ascensos consecutivos de PSA sobre el nivel nadir alcanzado tras radioterapia. En 2005 en el segundo consenso se establecieron los criterios de "PHOENIX": aumento de PSA de 2 ng/ml por encima del nadir de PSA tras radioterapia<sup>189</sup>.

Las opciones de tratamiento radical del cáncer de próstata incluyen:

**Prostatectomía radical:**

- PR retropúbica
- PR perineal
- PR laparoscópica
- PR con asistencia robótica

**Radioterapia:**

Radioterapia externa:

- Radioterapia externa 3D
- Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT)
- SBRT prostática

Braquiterapia:

- Baja Tasa de Dosis (LDR)
- Alta Tasa de Dosis (HDR)

**a. Tratamiento quirúrgico**

El tratamiento quirúrgico del CP consiste en una prostatectomía radical (PR), que supone la extirpación de toda la próstata entre la uretra y la vejiga, así como la resección de ambas vesículas seminales junto con tejido adyacente suficiente para obtener un borde negativo, no precisándose una linfadenectomía pélvica ampliada en el CP localizado de bajo riesgo, dado que el riesgo de ganglios linfáticos positivos no supera el 7 %<sup>190</sup>.

En pacientes con una esperanza de vida  $\geq 10$  años, el objetivo de una PR por cualquier abordaje ha de ser la erradicación de la enfermedad, al tiempo que se mantiene la continencia y, siempre que sea posible, la potencia sexual<sup>191</sup>.

Young aplicó la PR por primera vez a principios del siglo XX siguiendo un abordaje perineal, mientras que Memmelaar y Millin fueron los primeros en realizar una PR retropúbica<sup>192,193</sup>.

En 1982, Walsh y Donker describieron la anatomía del complejo venoso dorsal y de los paquetes vasculonerviosos (PVN). Esto se tradujo en una disminución significativa de la pérdida de sangre y mejoró las tasas de continencia y potencia<sup>194</sup>.

La prostatectomía radical retropúbica (PRR) y la Prostatectomía perineal (PRP) se llevan a cabo a través de incisiones abiertas, aunque más recientemente se ha desarrollado la prostatectomía radical laparoscópica (PRL) mínimamente invasiva y la prostatectomía radical con asistencia robótica (PRAR).

El abordaje retropúbico se emplea con más frecuencia que el perineal, dado que permite una evaluación simultánea de los ganglios linfáticos pélvicos.

Se ha señalado que la PR perineal podría dar lugar a bordes quirúrgicos positivos con más frecuencia que el perineal, dado que permite una evaluación simultánea de los ganglios linfáticos pélvicos. Se ha señalado que la PRP podría dar lugar a bordes quirúrgicos positivos con más frecuencia que el abordaje retropúbico, aunque este hecho no se ha confirmado<sup>195,196</sup>. En los últimos 10 años, varios centros europeos han adquirido una experiencia considerable con la PRL, desarrollando más recientemente la PRAR.

La experiencia quirúrgica ha disminuido las tasas de complicaciones de la PR y ha mejorado la curación del cáncer<sup>197,198</sup>. En una revisión sistemática detallada y reciente de la bibliografía se compararon los resultados de la PRR y la PRL/PRAR. Se llegó a la conclusión de que la PRL y la PRAR se siguieron de una hemorragia y una tasa de transfusiones significativamente menores, aunque los datos disponibles no fueron suficientes para demostrar la superioridad de ningún abordaje quirúrgico en cuanto a resultados funcionales y oncológicos<sup>199</sup>.

En pacientes con CP localizado se ha podido comprobar que la Prostatectomía Radical (PR) reduce la mortalidad por cáncer y el riesgo de metástasis en los varones menores de 65 años, desapareciendo los efectos beneficiosos a los 10 años o más de la cirugía<sup>200</sup>.

Roehl y colaboradores en la Universidad de Washington, analizan 3478 pacientes diagnosticados de CP órgano confinado de bajo riesgo, con una supervivencia global (SG) a los 10 años del 97% y una supervivencia libre de enfermedad (SLE) del 83%. El análisis multivariante revela como predictores de intervalo libre de recaída

bioquímica el estadio clínico, el patológico, el grado de Gleason y la fecha en la que se realizó el tratamiento<sup>201</sup>.

Han y colaboradores en el Hospital Johns Hopkins Hospital aportan los datos del seguimiento de 2091 pacientes tratados de CP organoconfinado con una supervivencia libre de enfermedad de 85% y 79% a los 10 y 15 años respectivamente<sup>202</sup>.

Amling y colaboradores de la Clínica Mayo obtienen del seguimiento de 2782 pacientes tratados entre 1987 y 1993 cifras de SLE de 82% y 63% a los 5 y 10 años de seguimiento respectivamente. Encontrando estadísticamente significativo que el fracaso bioquímico ocurre en los dos primeros años tras la intervención quirúrgica<sup>203</sup>.

En la tabla 6.1 se muestran los resultados obtenidos en varios estudios en los que a pacientes con diagnóstico de CP de bajo riesgo se realizó PR.

<b>Cita bibliográfica</b>	<b>Nº pacientes</b>	<b>Año PR</b>	<b>Mediana seguimiento meses</b>	<b>SG 10 años</b>	<b>SLE 10 años</b>
Isbarn y cols. (2009) <sup>204</sup>	436	1992-97	122	94%	60%
Roehl y cols. (2004) <sup>196</sup>	3478	1983-2003	65	97%	68%
Han y cols. (2001) <sup>197</sup>	2404	1983-99	75	96%	74%
Hull y cols. (2002) <sup>205</sup>	1000	1983-98	53	98%	75%
Porter y cols. (2006) <sup>206</sup>	752	1954-94	137	96%	71%

**Tabla 6.1: Resultados oncológicos de la PR en caso de enfermedad limitada al órgano**

Las complicaciones quirúrgicas pueden ser precoces o tardías, y las primeras pueden dividirse en dos (intraoperatorias y postoperatorias).

### **Complicaciones precoces:**

#### C. Intraoperatorias:

- Hemorragia
- Lesión rectal
- Lesión del uréter
- Lesión del nervio obturador

#### C. Postoperatorias:

##### Médicas:

- Trombosis venosa profunda
- Embolismo pulmonar

##### Quirúrgicas:

- Fuga de orina a través de la anastomosis
- Linfocele

### **Complicaciones tardías:**

- Estenosis del cuello vesical
- Incontinencia urinaria
- Disfunción eréctil

Las complicaciones postoperatorias de la PR se recogen en la tabla 6.2. La tasa de mortalidad es del 0 %-1,5 %<sup>207</sup>, se observan fístulas urinarias en el 1,2 %-4 % de los pacientes<sup>208</sup> y la incontinencia urinaria persiste después de 1 año en el 7,7 %<sup>209</sup>.

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

**Tabla 6.2: Complicaciones postoperatorias de la Prostatectomía Radical**

En los varones que se someten a una prostatectomía, las tasas de complicaciones urinarias posquirúrgicas y tardías se reducen significativamente cuando el procedimiento se practica en un hospital de gran volumen y con cirujanos que efectúan numerosas intervenciones de este tipo<sup>210,211,212</sup>.

Solía producirse disfunción eréctil en casi todos los pacientes, pero pueden aplicarse técnicas de preservación nerviosa en la enfermedad incipiente. Los pacientes que se benefician de la PR con preservación nerviosa presentan más posibilidades de recidiva local, por lo que tienen que ser vigilados atentamente<sup>213</sup>.

La incontinencia urinaria de esfuerzo probablemente junto con las alteraciones en la erección son las dos complicaciones tardías que más alteran la calidad de vida de los pacientes tras una prostatectomía radical. Su incidencia es variable, tanto por la falta de unanimidad en su definición, como en la ausencia de unificación en los criterios metodológicos para cuantificar las pérdidas. Aun así, se sostiene que entre el 5-25% de los pacientes sometidos a una PR experimentarán algún tipo de incontinencia<sup>214</sup>.

## **b. Tratamiento radiológico**

### **Radioterapia externa: 3D, IMRT, SBRT**

No se han realizado estudios aleatorizados en los que se compare prostatectomía radical (PR) con radioterapia externa (RTE) o braquiterapia (BT) por CP localizado. Sin embargo, el consenso de los National Institutes of Health (NIH) establecido en 1988 sigue estando vigente: la RTE obtiene los mismos resultados en cuanto a supervivencia a largo plazo que la cirugía; además, la RTE depara una calidad de vida al menos tan buena como la conseguida con la cirugía<sup>215,216</sup>.

La **radioterapia conformada tridimensional (RTC-3D)** es el método de referencia y, al comienzo del tercer milenio, la radioterapia de intensidad modulada (IMRT), una forma optimizada de RTC-3D, está ganando terreno gradualmente en centros especializados.

Los datos anatómicos se adquieren a través de un TAC de planificación que se realiza en la posición de tratamiento y se transfieren al sistema de planificación del tratamiento 3D en el que se visualiza el volumen diana y los órganos de riesgo. La RTC-3D mejora el control local al incrementar la dosis sin aumentar el riesgo de morbilidad.

En estudios retrospectivos y no aleatorizados se ha demostrado que el intervalo libre de recidiva bioquímica (ILE-PSA) es significativamente mayor con una dosis de radiación  $\geq 72$  Gy que con  $< 72$  Gy ( $p = 0,04$ )<sup>217</sup>.

Dos ensayos aleatorizados centrados en el estadio clínico T1-3 N0 M0 prepararon el terreno para el aumento de la dosis.

En el estudio del MD Anderson se comparó radioterapia convencional con 78 y 70 Gy: se incluyeron 305 pacientes en estadio T1-3 con un valor de PSA antes del tratamiento superior a 10 mg/ml y, con una mediana de seguimiento de 8,7 años, se constató un aumento significativo de la ausencia de recidiva bioquímica o clínica en los pacientes de bajo riesgo con dosis de 78 Gy. ( $p = 0,04$ )<sup>218</sup>.

En el estudio PROG 95-09 se evaluó a 393 pacientes T2b-T1b, de los que el 75 % tenía una puntuación de Gleason  $\leq 6$  y un PSA  $< 15$  ng/ml. Un grupo recibía una dosis inicial a nivel de la próstata empleando protones a dosis de 19,8 Gy y otro grupo a una dosis de 28,8 Gy. Posteriormente se administraban 50,4 Gy con fotones a un volumen

mayor. Tras una mediana de seguimiento de 5,5 años, se produjo un aumento significativo de la ausencia de recidiva bioquímica a los 5 años ( $p < 0,001$ ) a favor de los pacientes de bajo riesgo tratados con una dosis mayor (79,2 Gy) en comparación con los tratados con una dosis convencional (70,2 Gy)<sup>219</sup>.

En la práctica cotidiana se recomienda una dosis mínima  $\geq 74$  Gy. Aunque no existe evidencia aún definitiva de que dosis  $\geq 78-79$  Gy produzcan un beneficio adicional, estudios recientes muestran que más de 80 Gy pueden ser necesarios para controlar de forma óptima el tumor<sup>220</sup>.

La **Radioterapia de intensidad modulada (IMRT)** permite a los oncólogos radioterápicos aumentar las dosis de radiación de forma homogénea, hasta un máximo de 86 Gy en el volumen diana, sin dejar de respetar las dosis de tolerabilidad en los órganos con riesgo. Sin duda alguna, la IMRT es la única forma segura de administrar tratamiento en caso de aumento de la dosis por encima de 80 Gy aplicando fracciones convencionales de 2 Gy o de aumento de la dosis mediante radioterapia hipofraccionada, que ha suscitado un interés renovado.

El *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* cuenta con la mayor experiencia con esta técnica y hace poco se han actualizado sus resultados, con descripción del control de la enfermedad y la toxicidad en dos cohortes de pacientes:

En la primera cohorte, 561 pacientes con enfermedad limitada al órgano recibieron una dosis de 81 Gy. La supervivencia sin recidiva del PSA actuarial a los 8 años en los pacientes de los grupos de riesgo favorable, intermedio y desfavorable fue del 85 %, 76 % y 72 %, respectivamente, según la definición de la *American Society for Radiation Oncology* (ASTRO) vigente en ese momento<sup>221</sup>.

En la segunda cohorte, 478 pacientes con enfermedad limitada al órgano recibieron una dosis de 86,4 Gy. La supervivencia sin recidiva del PSA actuarial a los 5 años según la definición del valor nadir más 2 ng/ml fue del 98 %, 85 % y 70 % en los grupos de riesgo bajo, intermedio y alto, respectivamente<sup>222</sup>.

Hasta ahora, no se han publicado ensayos aleatorizados en los que se compare un aumento de la dosis con IMRT y RTC-3D. Sin embargo, hay varios estudios en curso (NCRI del Reino Unido, MD Anderson, Fox Chase y Ottawa Health Research Institute), si bien en uno (Ottawa) está investigándose la tomoterapia y en dos (NCRI y MD Anderson) y la radioterapia con aumento de dosis hipofraccionada<sup>223,224,225,226,227,228</sup>.

Con estos tratamientos puede surgir toxicidad genitourinaria o intestinal tardía así como alteraciones por el efecto de la radiación sobre la función eréctil.

La toxicidad tardía con una dosis de 70 Gy se analizó en el ensayo aleatorizado y prospectivo de la EORTC 22863 (1987-1995), en el que el 90 % de los pacientes estaban diagnosticados de un estadio T3-4. Un total de 377 pacientes (91 %) de los 415 incluidos fueron evaluables en cuanto a toxicidad a largo plazo, graduada con arreglo a una escala modificada del RTOG. 86 pacientes (22,8 %) presentaron complicaciones urinarias o intestinales o edema de los miembros inferiores de grado  $\leq$  2, de los cuales 72 pacientes tuvieron toxicidad de grado 2 (moderada), 10 pacientes experimentaron toxicidad de grado 3 (grave) y 4 pacientes fallecieron de toxicidad de grado 4 (mortal). Aunque se produjeron 4 (1 %) muertes tardías relacionadas con el tratamiento, la toxicidad a largo plazo fue limitada, de modo que se notificaron menos de un 5 % de complicaciones tardías de grado 3 o 4. Estos datos pueden emplearse como información basal para comparar con técnicas de irradiación de uso actual, como RTC-3D o IMRT. La toxicidad global comprendió la toxicidad genitourinaria y digestiva y el edema de los miembros inferiores<sup>229</sup>.

La **Radioterapia estereotáxica extracraneal (SBRT)** es una modalidad de radioterapia externa, en el que se utilizan altas dosis de irradiación con intento ablativo en el manejo de tumores extracraneales, en no más de 5 fracciones, utilizando radioterapia guiada por imagen (IGRT).

Su utilización está basada en el concepto de que estas células tienen un  $\alpha/\beta$  bajo (1-3) y por tanto, regímenes de hipofraccionamiento potencialmente resultarían ventajosos, con mejor índice terapéutico cuando se utilizan dosis por fracción entre los 6 y 9 Gy<sup>230</sup>.

Basado en este concepto se llevó a cabo un estudio fase I-II en el Virginia Mason Medical Center investigando la eficacia de la toxicidad en el tratamiento del CP localizado con ésta técnica, utilizando una dosis de 33,5 Gy en 5 fracciones, biológicamente equivalente a 78 Gy en 35 sesiones ( $\alpha/\beta = 1,5$ ). Se trataron 40 pacientes con este régimen con un seguimiento medio de 41 meses (21-60 meses), 48,5% de los pacientes experimentaron toxicidades grado 1 y 2 urinarias, 39% de los pacientes toxicidades grado 1 y 2 gastrointestinales, no observándose toxicidades tardías grado 3 urológicas o gastrointestinales. 23% de los pacientes presentaron impotencia. La supervivencia libre de enfermedad a los 4 años fue del 70%, inferior a lo publicado con fraccionamiento convencional<sup>231</sup>.

Recientemente se han publicado los resultados de un estudio fase II llevado a cabo en la Universidad de Stanford en el que 41 pacientes con CP de bajo riesgo recibieron 36,25 Gy en 5 fracciones de 7,25 Gy utilizando la CyberKnife. Con un seguimiento medio de 33 meses, la toxicidad tardía observada fue limitada y el índice de control bioquímico del 78% en 32 pacientes con un mínimo seguimiento de 12 meses. El seguimiento es corto y los resultados deben tomarse con cierta precaución<sup>232</sup>.

### **Braquiterapia prostática: LDR, HDR**

La braquiterapia de próstata (BT) en los últimos años se considera una de las principales opciones terapéuticas del CP, con resultados equiparables a la prostatectomía radical y a la radioterapia externa. Aunque no existen estudios aleatorizados que comparen las tres técnicas, los resultados comunicados en las principales series son al menos, en pacientes de bajo riesgo con tumor organoconfinado, equiparables<sup>233,234,235</sup>.

Los estudios publicados en el campo de la radioterapia prostática ponen de manifiesto que mayor dosis a nivel prostático se relaciona con mayor control local y supervivencia libre de enfermedad<sup>236</sup>.

Este aumento de la dosis a nivel prostático puede conllevar a un aumento de la toxicidad debido al aumento de dosis en los tejidos sanos circundantes. Por todo ello, en las últimas décadas con la intención de mejorar el control local y la supervivencia ha emergido el concepto de **Intensificación o Escalada de Dosis**<sup>237, 238, 239</sup>.

Existe prácticamente un consenso internacional sobre las indicaciones de la Braquiterapia con implantes permanentes (LDR) en el cáncer de próstata localizado, en base a las publicaciones de grupos de trabajo y sociedades tanto norteamericanas (Sociedad Americana de Braquiterapia, ABS), como europeas (ESTRO/EAU/EORTC) y a series amplias de pacientes tratados con esta técnica y con más de 20 años de seguimiento<sup>240,241</sup>.

Respecto a los implantes temporales también se han publicado guías y recomendaciones (GEC/ESTRO-EAU) aunque el uso de braquiterapia de alta tasa de dosis en monoterapia sigue siendo motivo de controversia<sup>242</sup>.

La braquiterapia prostática reúne una serie de características que la hacen superior en cuanto a resultados, presentando numerosas ventajas respecto a la Radioterapia Externa de última generación como la IMRT (Radioterapia de Intensidad Modulada) o la Tomoterapia ya que:

- Se trata de una forma de radioterapia guiada por imagen (ecografía)
- Es un tratamiento altamente conformado, la dosis se aplica directamente en el tumor sin necesidad de atravesar órganos sanos.
- Las agujas guías fijan la próstata durante la aplicación, con lo que evitan imprecisiones por movimientos.
- Se puede considerar una radioterapia de intensidad modulada porque dentro de un mismo volumen blanco podemos administrar de forma simultánea dosis diferentes.
- Supone una ventaja para el paciente porque se lleva a cabo de forma ambulatoria, en un periodo de tiempo de unas 8 horas, frente a un tratamiento de radioterapia externa que aunque es más corto en el día aproximadamente 20 minutos, precisa sesiones diarias durante al menos siete semanas.

La **braquiterapia de baja tasa de dosis (LDR)**, es un implante permanente en el que se utilizan semillas radioactivas ( $I^{125}/Pd^{103}$ ), según la técnica del implante pueden distinguirse varios tipos: con preplanificación, con planificación intraoperatoria en tiempo real o implante robotizado con inserción automática de semillas. En nuestro centro, actualmente todos los implantes se realizan con planificación intraoperatoria en tiempo real.

El gran desarrollo de los tratamientos de braquiterapia en nuestra comunidad, ha hecho que sean los propios servicios de Urología los que propongan esta técnica como opción terapéutica alternativa al tratamiento quirúrgico.

En pacientes con CP de bajo riesgo tratados exclusivamente con braquiterapia LDR, la supervivencia libre de recaída bioquímica a 5 años es superior al 90%, y en series más maduras con seguimiento de más de 8 años se mantienen estos resultados. Entre los factores predictivos de recaída bioquímica, tienen gran importancia la calidad del implante, obteniéndose mejores resultados cuando el  $D_{90} \geq 130\text{Gy}$ . En alguna de estas series se incluyen pacientes de riesgo intermedio, obteniéndose resultados similares a los de bajo riesgo<sup>243,244,245,246,247,248</sup>.

Nuestros resultados son equiparables a los de la literatura con supervivencias libres de recaída bioquímica a los 5 y 10 años en pacientes con CP de bajo riesgo de 97% y 92% respectivamente<sup>249,250</sup>. (Tabla 6.3)

Referencia	n	Seguimiento meses	SLE %
Battermann	351	50	72%
Potters	1449	82	81%
Prada	275	31	97,5%
Martin	296	60	88.5% (ASTRO) 90.5% (Houston)
Zeleftsky	2693	63	D90≥130 Gy: 93% D90<130Gy: 76%
Cosset	809	43	ABS: 97% No ABS: 94%
Morris	1006	54	95.6% a 5 años 94% a 7 años

SLE: supervivencia libre de enfermedad. ABS: American Brachitherapy Society

**Tabla 6.3. Supervivencia libre de enfermedad en pacientes tratados con LDR-BT como monoterapia**

Los efectos secundarios pueden aparecer inmediatamente, a consecuencia de la inflamación secundaria al implante, o al cabo de semanas, a consecuencia de la radiación. Si alguna aguja al realizar el implante lesiona la vejiga o la uretra puede aparecer hematuria macroscópica que se resuelve la mayoría de las veces con lavados intravesicales. Se describen casos de retención aguda de orina, que se resuelven con sondaje temporal, y sólo un pequeño porcentaje de los pacientes, entre 0-8,7% según las series requiere cirugía desobstructiva. Los síntomas más frecuentes son irritativos y pueden afectar a la mitad de los pacientes, manejándose con antiinflamatorios y alfa-bloqueantes. La resolución de los síntomas ocurre en el 90% de los pacientes, aunque puede llevar varios meses. Raramente se describe hematospermia y eyaculación retrógrada<sup>251</sup>.

Como complicaciones crónicas se observa estenosis uretral o de cuello de vejiga, incontinencia, rectorragias y disfunción eréctil<sup>252,253</sup>.

La **braquiterapia de alta tasa de dosis (HDR)** como monoterapia tiene un seguimiento menor, aunque los resultados son también muy favorables, con supervivencias libres de recaída bioquímica superiores al 95% en pacientes de bajo riesgo<sup>254,255,256</sup>.

La braquiterapia de alta tasa de dosis respecto a la colocación de implantes permanentes tiene múltiples ventajas:

- El personal sanitario no está expuesto a material radiactivo, ni el paciente va a ser portador del mismo después de la realización del tratamiento, todo esto va a suponer una menor necesidad de medidas de protección radiológica que las que se precisan en los implantes permanentes hasta que decae la actividad del isótopo.
- El tratamiento además se acortará en el tiempo, ya que la alta tasa de dosis se caracteriza por administrar la radiación en unos minutos, mientras que la baja tasa de dosis que se administra con un implante permanente requiere meses para alcanzar la dosis total que se precisa para controlar la enfermedad.
- Mayor precisión en la administración de las dosis por alteraciones o movilidad del material radiactivo en el tiempo.

A pesar de las ventajas, también presenta algunos inconvenientes como son una mayor carga de trabajo, así como el someter a un mismo paciente a varias intervenciones bajo anestesia si se realiza de forma fraccionada, que es la forma en que se utiliza actualmente, con esquemas tan variados que van desde un implante único que sirve para administrar 4 fracciones en dos días de 11,5 Gy, a 9 fracciones en 5 días de 6Gy e incluso tratamientos de dos implantes para administrar 6 fracciones de 7 Gy separados una semana<sup>257</sup>.

Nuestro grupo, experimentado en braquiterapia, y pionero en el campo de la protección rectal, así como en la braquiterapia de Alta Tasa de Dosis y en la Monoterapia de Baja Tasa de Dosis para el tratamiento del Cáncer de Próstata Localizado, busca en este estudio, continuación de todos los realizados previamente, determinar la toxicidad aguda y tardía gastrointestinal y genitourinaria, así como el control bioquímico tras una monoterapia de alta tasa de dosis en una fracción en tumores organoconfinados.

Nuestro centro es pionero en el uso de Braquiterapia de Alta Tasa de Dosis en monoterapia en una sola fracción utilizado en pacientes de riesgo intermedio asociado a Radioterapia Externa.

Nuestro estudio es el primero en la literatura médica en tratar pacientes diagnosticados de cáncer de próstata de bajo riesgo con Braquiterapia de Alta Tasa de Dosis en monoterapia en una sesión única tras la introducción de ácido hialurónico en la grasa perirrectal, para disminuir la toxicidad gastrointestinal, sin asociar Radioterapia Externa. La técnica utilizada tiene la ventaja de realizar la planificación durante la aplicación, lo que evita distribuciones de dosis erróneas por modificaciones o movimientos de las agujas<sup>258</sup>.

Un argumento importante para la administración de una dosis alta por fracción es de índole radiobiológica. En estudios recientes se ha postulado que el índice  $\alpha/\beta$  de las células tumorales prostáticas, es muy bajo, alrededor de 1,5 Gy<sup>259</sup>. Por tanto, el incremento en la dosis por fracción (hipofraccionamiento) puede suponer una ventaja terapéutica, con un mayor control tumoral y menor tasa de complicaciones, agudas y tardías.

Una dificultad técnica es decidir la dosis a administrar en una sola sesión de Braquiterapia de Alta Tasa de Dosis que sea efectiva para controlar el tumor con complicaciones asumibles en tejidos sanos.

Tras nuestra experiencia en Braquiterapia de Alta Tasa, con el primer implante realizado en el año 1998, con unas 200 aplicaciones por año y más de 1300 intervenciones realizadas, se decidió iniciar el estudio con una dosis suficientemente alta como para tener control de la enfermedad, pero con el miedo a la tolerancia de los tejidos sanos con los posibles efectos secundarios, por lo que comenzamos con 19 Gy.

La dosis equivalente biológica de 19 Gy en monoterapia de alta tasa que utilizamos en este estudio es equiparable a 90 Gy administrados con Radioterapia externa a 2 Gy/sesión administrados diariamente a 5 días por semana<sup>182,183,184</sup>.

## 6.2 ASPECTOS CLÍNICOS

En la presente serie se han analizado 80 pacientes todos ellos diagnosticados de adenocarcinoma de próstata de bajo riesgo organoconfinado, realizando el primer implante en abril de 2008 y el último en enero de 2010, cerrando el estudio en julio de 2013, con un mínimo de seguimiento de 42 meses y un máximo de 63.

Al cierre del estudio viven 77 pacientes, habiendo fallecido 3 por distintas causas a la enfermedad estudiada (un paciente a los 8 meses por Infarto Agudo de Miocardio, otro a los 43 meses por Derrame Pleural y un tercero a los 54 meses por Encefalopatía Hepática), estos 3 pacientes pertenecían al grupo de HDR. La supervivencia global a los 60 meses es del 95% para los 80 pacientes, con una supervivencia global (SG) del 97,5% para el grupo de baja tasa (LDR) y del 92,5% para el grupo de alta tasa (HDR), no habiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, ni diferencias con las series publicadas en la literatura, tanto quirúrgicas como de radioterapia externa y braquiterapia<sup>196,197,201,202,203,231,232,233</sup>.

La supervivencia libre de enfermedad (SLE) y el control bioquímico (ILE-PSA) a los 60 meses fue del 97,5% para el grupo de LDR, mientras que para el grupo de HDR fue del 70%, con diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.001$ ) a favor del grupo de LDR. No encontrando diferencias estadísticamente significativas ni en la supervivencia global (SG), el intervalo libre de recaída bioquímica (ILE-PSA) ni en supervivencia libre de enfermedad local (ILEP). Comparando con los resultados de la literatura los del grupo de LDR son equiparables a las series quirúrgicas y a las series de braquiterapia tanto de LDR como de HDR en varias fracciones, y a radioterapia externa con dosis altas, siendo superior a los resultados del grupo de HDR en un 27% en SLE y ILE-PSA. Los resultados del grupo de HDR son equivalentes a los obtenidos por la Radioterapia externa convencional<sup>204,205,222,243</sup>.

La supervivencia libre de enfermedad a distancia (ILED) es de un 97% para el grupo de LDR y del 95% para el de HDR, no habiendo diferencias significativas entre ambos grupos.

La supervivencia libre de enfermedad local (ILEP) del 97,5% para el grupo de LDR y del 72,5% para el de HDR, de nuevo estas diferencias son estadísticamente significativas a favor del grupo de LDR ( $p < 0.001$ ).

Tanto la supervivencia libre de enfermedad a distancia como la de enfermedad local de nuestra serie para el grupo de LDR coinciden con lo descrito en la literatura, y de nuevo vemos que el grupo de HDR no obtiene los resultados esperables de control local de la enfermedad que la Cirugía o la Braquiterapia con LDR o HDR en varias fracciones<sup>204,205,222,243</sup>.

Aún existe controversia en cuanto al significado del nadir del PSA y del nivel adecuado al que debe llegar después de un tratamiento con radioterapia para que indique un resultado favorable. Se ha demostrado que un nadir de 1,0 ng/ml o menos, es una variable predictiva independiente de buen pronóstico. En varias series publicadas en la literatura mundial, los pacientes que tuvieron un nadir de menos de 1,0 ng/ml, mostraron una tasa de recaída bioquímica a 5 años del 17% comparada con 70% de recaídas en los pacientes con nadir post-tratamiento mayor de 1,0 ng/ml<sup>260,261</sup>.

Los valores de PSA aunque descienden en todos los pacientes, en el grupo de LDR tras el primer año en 5 pacientes (12,5%) está por encima de 1ng/ml, mientras que en el grupo de HDR sólo 12 pacientes (30%) presentan un nadir inferior a 1,0 ng/ml a los 12 meses del tratamiento, es decir, 28 pacientes (70%) mantienen un PSA por encima de 1 ng/ml. El descenso de PSA no es tan llamativo como el observado tras el tratamiento con implantes permanentes con  $I^{125}$ . El descenso ocurre en todos los pacientes, incluidos los que van a presentar recaída local y a distancia. Las cifras en los pacientes tratados con  $I^{125}$  son por debajo de 0,5 ng/ml en prácticamente todos los pacientes a partir de los 15 meses del tratamiento<sup>262,263</sup>.

En el grupo de LDR, 1 paciente (2,5%) va a presentar progresión bioquímica y se confirma mediante biopsia que se debe a enfermedad local. En el grupo de HDR, 12 pacientes (30%) van a presentar progresión bioquímica, encontrando enfermedad en 3 de ellos (7,5%): en 1 paciente local (2,5%) y en 2 pacientes a distancia (5%), enfermedad confirmada mediante biopsias y estudios de imagen (PET-TAC colina, RM, TAC y Gammagrafía ósea).

De estos resultados, se deduce, que aunque la dosis de 19 Gy consigue control local y de supervivencia, no es un tratamiento equivalente al implante de braquiterapia con  $I^{125}$ , con un 27% de menor control bioquímico, local y a distancia, siendo

equiparable al obtenido con tratamientos de Radioterapia externa sin escalada de dosis a 72 Gy, por lo que parece indicar que la dosis administrada podría ser insuficiente<sup>264</sup>.

En nuestro estudio, no hemos obtenido relación entre el intervalo libre de fracaso bioquímico y distintas variables como son la edad, el TNM, Gleason, PSA pretratamiento, dichos resultados podrían deberse a la homogeneidad de la muestra, debiendo realizarse estudios más amplios para poder afirmar esto.

Es aceptado en la actualidad, que el control tumoral del adenocarcinoma de próstata está directamente relacionado con la dosis de irradiación administrada. Por tal motivo, estamos obligados a aumentar la dosis de irradiación a nivel prostático para conseguir un control local de la enfermedad aceptable. El incremento de las dosis irradiación, conllevaba un riesgo aumentado de complicaciones sobre todo a nivel uretral y rectal cuando se emplea braquiterapia como tratamiento fundamental para efectuar este aumento de dosis<sup>265</sup>.

Uno de los problemas que encontramos en las alternativas de tratamiento para los tumores localizados es la toxicidad tras el tratamiento. Las complicaciones principales de la radioterapia son toxicidad genitourinaria y digestiva<sup>266</sup>.

### **Toxicidad genitourinaria**

En el grupo de LDR, 2 pacientes (12,5%) estaban asintomáticos tras el implante, frente a 10 pacientes (25%) del grupo de HDR. En el grupo de LDR, se registraron 20 pacientes (50%) con toxicidad grado 1, 15 pacientes (37,5%) con toxicidad grado 2 y 3 pacientes (7,5%) con toxicidad grado 3; mientras que en el grupo de HDR, 22 pacientes (55%) tuvieron toxicidad grado 1 y 8 pacientes (20%) toxicidad grado 2, sin registrar toxicidad grado 3.

La comparación de ambos grupos aportó diferencias estadísticamente significativas en la toxicidad aguda genitourinaria, presentando mayor toxicidad el grupo de LDR respecto al de HDR ( $p= 0,004$ ).

En ambos grupos se registró en 1 paciente (2,5%) estenosis uretral como toxicidad tardía, que se resolvió mediante dilataciones, sin necesitar nuevas intervenciones hasta la fecha de cierre del estudio.

No hubo incontinencia en ningún paciente, en ninguno de los dos grupos.

Tras cirugía, las complicaciones urinarias más frecuentes son: estenosis del cuello vesical e incontinencia urinaria, según la literatura la frecuencia es muy variable, desde un 0,3% a un 15,4%, siendo la incontinencia de esfuerzo una de las complicaciones tardías que más altera la calidad de vida de estos pacientes<sup>267,268</sup>. Con braquiterapia las cifras de incontinencia en pacientes sin impotencia funcional previa del esfínter y sin cirugías previas a este nivel oscilan entre el 0,3% (incontinencia completa) al 5% (incontinencia parcial), no presentando incontinencia en nuestras series<sup>269,270</sup>.

### **Toxicidad digestiva**

En el grupo de LDR tras el implante, 31 pacientes (77,5%) se encontraron asintomáticos a nivel digestivo, 8 pacientes (20%) presentaron toxicidad grado 1 y 1 paciente (2,5%) toxicidad grado 2. En el grupo de HDR, 35 pacientes (87,5%) no presentaron síntomas y sólo 5 pacientes (12,5%) presentaron toxicidad grado 1.

A los 12 meses del tratamiento, en el grupo de LDR se registraron 30 pacientes (75%) asintomáticos y 10 pacientes (25%) con toxicidad grado 1, en el de HDR, 34 pacientes (85%) asintomáticos y 6 (15%) con toxicidad grado 1. No hay diferencias estadísticamente significativas, aunque parece que el grupo de HDR presenta menos toxicidad digestiva en forma de dolor o mucositis rectal.

La comparación entre grupos aportó diferencias estadísticamente significativas para la presencia de rectorragias, presentando mayor toxicidad el grupo de LDR respecto al de HDR. ( $p= 0.018$ ).

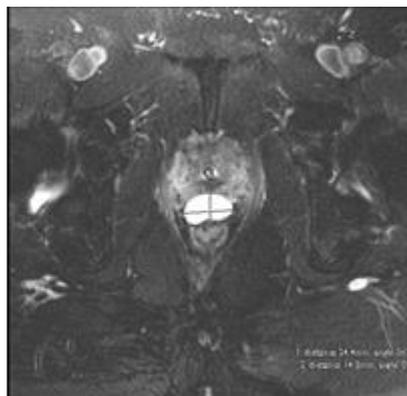
No se presentaron otro tipo de complicaciones como diarrea, ulcera rectal, fístula rectouretral después del tratamiento.

Para intentar paliar esta toxicidad, en nuestro centro se estudió la inserción de ácido hialurónico en la grasa perirrectal antes de cualquier tipo de irradiación, para incrementar la distancia entre la pared rectal y cualquiera de las fuentes radioactivas, demostrando la disminución de las lesiones producidas a nivel de recto<sup>271</sup>.

En todos los pacientes (100%) se realizó la colocación de ácido hialurónico para separar la pared rectal y protegerla de la irradiación. (Figura 6.1 y 6.2)



**Figura 6.1**



**Figura 6.2**

Corte transversal y axial de RNM tras la inyección de ácido hialurónico

No podemos comparar la braquiterapia prostática en cuanto a toxicidad digestiva con la cirugía, ya que ésta última no presenta toxicidad a este nivel. En cuanto a los tratamientos radiológicos, se habla de que con radioterapia externa hasta un 50% de los pacientes presentarán, aunque leve, toxicidad digestiva en forma de molestias y/o dolor rectal, tenesmo con/sin expulsión de moco y alteraciones del ritmo intestinal con/sin dolor abdominal cólico asociado<sup>233</sup>.

Con técnicas de escalada de dosis con 86 Gy, estudios presentan toxicidades grado 3 y 4 en menos de un 5%, del cual un 1% es grado 4 (mortal)<sup>229</sup>.

Según las distintas publicaciones, las técnicas de braquiterapia e incluso la radioterapia externa con escalada de dosis tienen como complicación principal a nivel digestivo la úlcera rectal, aunque con baja incidencia 1%. Sin embargo la toxicidad en forma de dolor y mucositis rectal en grados 1, 2 y 3 llega a cifras de 2-17%, y las rectorragias intermitentes incluso a un 20% en algunas series<sup>252,255</sup>.

Comparando estos resultados con los obtenidos en el estudio, vemos, que no hay toxicidades genitourinarias graves grado 4 en ninguno de los grupos. Que el grupo de LDR tiene un 7,5% de toxicidad grado 3 aguda y un 2,5% toxicidad grado 3 crónica. El grupo de HDR no tiene toxicidades graves grado 3 y 4. La toxicidad gastrointestinal en el grupo de LDR grado 2 únicamente aparece de forma aguda en un 2,5% de los pacientes en forma de mucositis y dolor rectal, con un 15% de toxicidad en forma de rectorragias grado 1 y 2 agudas, y un 10% grado 1 crónica, no teniendo toxicidad grado 2 gastrointestinal el grupo de HDR ni aguda ni crónica y no presentando rectorragias ni agudas ni crónicas. La incidencia en toxicidades leves es similar a la descrita en la bibliografía. El grupo de HDR no presenta toxicidad grado 2 gastrointestinal, siendo un tratamiento muy bien tolerado a nivel digestivo, sin complicaciones a largo plazo de ningún tipo, no existiendo tampoco casos de rectorragias.

## **Función Sexual**

La preservación de la función sexual fue del 86,5% en el grupo de LDR y 85,5% en el de HDR, en los pacientes que no presentaban alteraciones de la misma antes del tratamiento.

Antes de las modificaciones introducidas por Walsh en la prostatectomía radical la impotencia era la norma, aceptándose actualmente que la preservación nerviosa mejora las tasas de impotencia, aunque algunos autores lo relacionan con un aumento de las recidivas<sup>272</sup>.

Con radioterapia la disfunción eréctil afecta al 30% de los pacientes que reciben tratamiento combinado y al 16% de los pacientes que se tratan con braquiterapia exclusiva<sup>193,233</sup>.

En nuestras series la disfunción eréctil afecta al 10% de los pacientes que no presentaban patología previa al implante en el grupo de LDR y al 15% de los pacientes del grupo de HDR, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, y siendo similar a los resultados descritos en la literatura.



## **7. CONCLUSIONES**



A partir del estudio realizado y de los resultados obtenidos, se extraen las siguientes conclusiones:

1.- La administración de 19 Gy con Braquiterapia de Alta Tasa de Dosis como Monoterapia en una sola fracción como opción terapéutica exclusiva en el Adenocarcinoma de Próstata Localizado NO consigue el control bioquímico que otras técnicas de Braquiterapia establecidas.

2.- La administración de 19 Gy con Braquiterapia de Alta Tasa de Dosis como Monoterapia en una sola fracción como opción terapéutica exclusiva en el Adenocarcinoma de Próstata Localizado NO consigue el control local que otras técnicas de Braquiterapia establecidas.

3.- La administración de 19 Gy con Braquiterapia de Alta Tasa de Dosis como Monoterapia en una sola fracción es bien tolerada a nivel gastrointestinal, urológico y sexual, presentando mínima toxicidad AGUDA, no siendo una dosis limitante

4.- La administración de 19 Gy con Braquiterapia de Alta Tasa de Dosis como Monoterapia en una sola fracción es bien tolerada a nivel gastrointestinal, urológico y sexual de forma CRÓNICA, no presentando toxicidad a estos niveles en el tiempo



## **8. PERSPECTIVAS FUTURAS**



La dosis dependencia del cáncer de próstata ha obligado a realizar las mejoras técnicas oportunas para conseguir aumentar de forma muy importante las dosis de irradiación a aplicar. La evolución de la braquiterapia nos lleva a buscar tratamientos que nos aporten ventajas respecto a los ya utilizados. La Braquiterapia de Alta Tasa de dosis presenta ventajas respecto a la Baja Tasa tanto económicas, los implantes permanentes son más costosos, como a la hora de administración de la dosis, con menor posibilidad de variación de esta por administrarse en menos tiempo, comodidad del paciente y menos medidas de protección radiológica tanto para el personal sanitario como paciente y familia.

Este trabajo busca el encontrar un tratamiento en monoterapia de alta tasa de dosis en fracción única, equivalente a la baja tasa de dosis. La toxicidad Gastrointestinal y Genitourinaria son las limitantes de la dosis a utilizar. De los resultados se deduce que con esta técnica 19 Gy no es una dosis que consiga el control y curación de la enfermedad como el tratamiento estándar de braquiterapia de baja tasa de dosis, pero que es bien tolerada por el paciente con mínimos efectos secundarios más que asumibles, por lo que habría que iniciar nuevas líneas de investigación para alcanzar la dosis pertinente para controlar la enfermedad.

El camino futuro desde el punto de vista terapéutico, debe dirigirse a la identificación precisa de las zonas tumorales, de cara a realizar tratamientos muy selectivos y por supuesto a la mejora de los sistemas de protección de las estructuras sanas de alrededor.

Las líneas que se plantean para sucesivas investigaciones irían encaminadas a:

- 1.- Realizar un estudio que valore el aumento de dosis administrada para mejorar el control bioquímico.

- 2.- Disminución de toxicidad a nivel del haz neurovascular que permita el aislamiento del mismo y por lo tanto la preservación de su función.

- 3.- Disminución de toxicidad a nivel uretral.



## **9. BIBLIOGRAFÍA**



---

<sup>1</sup> Ravinder Mohan, MD, PhD Paul F. Scellhammer, MD, Eastern Virginia Medical School, Norfolk, Virginia, Treatment Options for Localized Prostate cancer". Am Fam Physician. 2011 Aug 1; 84(4):413-420.

<sup>2</sup> American Cancer Society. "Cáncer de próstata; ¿qué es?". En American Cancer Society, (citado el 2 de Dic. De 2014). Disponible desde: [http://www.cancer.org/cancerinfo/load\\_cont.asp?st=wi&ct=36&language=spanish](http://www.cancer.org/cancerinfo/load_cont.asp?st=wi&ct=36&language=spanish).

<sup>3</sup> Guderson K, Wang CY, Wang R, Global prostate cancer incidence and the migration, settlement, and admixture history of the Northern Europeans. The International Journal of Cancer Epidemiology. 2011; 35: 320-7.

<sup>4</sup> Granados S, Saa C, Quintas A, Actas Urológicas Españolas. 2006; 30 (6); 574-82.

<sup>5</sup> Mortalidad por Cáncer en España, 2012. Centro Nacional de Epidemiología Ambiental y Cáncer, (citado el 2 de Dic. De 2014). Disponible desde: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos>.

<sup>6</sup> Chao KS, Perez CA, Brady LW. Prostate. En Radiation Oncology Management Decisions. 2ª ed. Philadelphia: LWW; 2002. p: 447.

<sup>7</sup> Lich R Jr., Howerton LW, Amin M. Anatomy and surgical approach to the urogenital tract in the male. In. Harrison JH, Gittes RF, Permuter AD, et al. eds. Campbell's Urology, 4ª ed. Vol.1. Philadelphia: WB Saunders, 1978; 17-18.

<sup>8</sup> Keith L. MOORE. "Anatomía con orientación clínica 3ª Ed". Editorial Médica Panamericana 1993.

<sup>9</sup> Aumuller G, Seitz J. Protein secretion and secretory processes in male accessory sex glands. Int Rev Cytol 1990; 121: 127-231.

<sup>10</sup> Ferlay J, Shin HR, Bray F et al. GLOBOCAN 2008, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No.10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010.

<sup>11</sup> Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC). Informe Globocan 2012; [acceso 27 mayo 2014]; <http://globocan.iarc.fr/>.

<sup>12</sup> Cáncer de Próstata Update 2005. "Epidemiología y cribado del cáncer de próstata".1-16.

<sup>13</sup> Registro nacional de cáncer de próstata 2010 en España. Actas Urol Esp 2013; 37 (1): 2-19.

<sup>14</sup> Cáncer en Asturias 2001-2004. [Consultado 25 noviembre 2012]. Disponible en: <http://tematico.asturias.es/salud/plan/portada.php>.

<sup>15</sup> Walsh, Retik, Vaughan, Wein, CAMPBELL. "Urología 8ª Ed." Editorial médica panamericana 2004; Tomo 4.

<sup>16</sup> Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, et al. "Family history and the risk of prostate cancer". Prostate 1990; 17 (4): 337-347.

<sup>17</sup> Schaid DJ, Mc Donnell SK, Blute ML, et al. "Evidence for autosomal dominant inheritance of prostate cancer". Am J Hum Genet 1998; 62 (6): 1425-1438.

<sup>18</sup> Carlson KE, Katzenellenbogen JA. "A comparative study of the selectivity and efficiency of target tissue uptake of five tritium-labeled androgens in the rat". J Steroid Biochem 1990; 36:549-561.

- 
- <sup>19</sup> Imperato-McGinley J, Peterson RE, Gautier T. Primary and secondary 5 $\alpha$ -reductase deficiency. En: Serio M, Zanisi M, Motta M, et al., eds. Sexual differentiation: basic and clinical aspects. New York: Raven Press, 1984: 233-245.
- <sup>20</sup> Parsons JK, Carter HB, Platz EA, Wright EJ, Landis P, Metter EJ. "Serum testosterone and the risk of prostate cancer: potential implications for testosterone therapy ". *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005 Sep; 14(9): 2257-2260.
- <sup>21</sup> Stattin P, Lumme S, Tenkanen L, Alfthan H, Jellum E, Hallmans G, Thoresen S, Hakulinen T, Luostarinen T, Lehtinen M, Dillner J, Stenman UH, Hakama M. "High levels of circulating testosterone are not associated with increased prostate cancer risk: a pooled prospective study". *Int J Cancer.* 2004 Jan 20; 108(3): 418-424.
- <sup>22</sup> Wirén S, Stocks T, Rinaldi S, Hallmans G, Bergh A, Stenman UH, Kaaks R, Stattin P. "Androgens and prostate cancer risk: a prospective study". *Prostate* 2007 Aug 1; 67(11): 1230-1237.
- <sup>23</sup> Thompson, I.M., Goodman, P.J., Tangen, C.M. y cols. "The influence of finasteride in the development of prostate cancer". *N. Engl J Med* 2003; 349(3): 215-224.
- <sup>24</sup> Romero Cajigal, I., Ferruelo Alonso, A. y Berenguer Sánchez, A. "Dieta y cáncer de próstata". *Actas Urol Esp.* 2003; 27 (6): 399-409.
- <sup>25</sup> Sellers WR, Sawyers CL. "Somatic genetics of prostate cancer: oncogenes and tumor suppressors". En: Kantoff PW, Carroll PR, D'Amico AV, eds. *Prostate Cancer. Principles and Practice.* Philadelphia: LWW, 2002: 56-58.
- <sup>26</sup> García A, Antona JF, Urrutia M. "Geochemical prospection of cadmium in a high incidence area of prostate cancer". *Sierra de Gata, Salamanca, Spain. Sci Total Environ* 1992; 116 (3): 243-251.
- <sup>27</sup> Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, Euling S, Ho SM, Landolph J, et al. "Human prostate cancer risk factors". *Cancer* 2004 15; 101 (10 Suppl): 2371-2490.
- <sup>28</sup> Boyle P, Severi G, Giles GG. "The epidemiology of prostate cancer". *Urol Clin North Am.* 2003; 30 (2): 209-217.
- <sup>29</sup> Pérez Beriain, R.M., García de Jalón, A., Castrillo, J., Allepuz, C., García de Jalón Martínez, A., Zapatero, M.D. "Selenio y cáncer ". *Química Clínica* 2000; 19: 154.
- <sup>30</sup> Gleason DF, Mellinger GT. "Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging". *J Urol* 1974; 111 (1): 58-64.
- <sup>31</sup> Gleason DF, "Histologic grading and clinical staging of prostatic carcinoma". *Urologic Pathology: The Prostate.* Philadelphia, 1977; 171-197.
- <sup>32</sup> Fry DE, Amin M, Harbrecht PJ. "Rectal obstruction secondary to carcinoma of the prostate". *Ann Surg* 1979; 189: 488-492.
- <sup>33</sup> Varkarakis MJ, Winterberg AR, Gaeta J, et al. "Lung metastases in prostatic carcinoma." *Urology* 1974; (3): 447-452.
- <sup>34</sup> Epstein J.L.; Allsbrook, W.C.; Amin, M.B. et al. "Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathologic (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of prostatic carcinoma". *Am J Surg Pathol.* 2005; 29: 1228-1242.

---

<sup>35</sup> Suárez AJ, Cózar JM. Guías de Práctica Clínica y el diagnóstico del cáncer de próstata. En: Castiñeiras J, Cózar JM. Cáncer de Próstata, respuestas a cuestiones de interés en la práctica clínica. 1a ed. Madrid: Ergon; 2013. p. 55-64.

<sup>36</sup> Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology. 2012. Disponible en: [http://www.uroweb.org/gls/pdf/08%20Prostate%20Cancer\\_LR%March%2013th%202012.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/08%20Prostate%20Cancer_LR%March%2013th%202012.pdf)

<sup>37</sup> Guideline for the Management of Clinically Localized Prostate Cancer: 2007 Update, American Urological Association Education and Research, Inc. Disponible en: <http://www.auanet.org/content/clinical-practice-guidelines/clinical-guidelines/main-reports/proscan07/content.pdf> (revisadas en 2015).

<sup>38</sup> NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer. Version 1.2012. NCCN.org. National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2012.

<sup>39</sup> NICE, clinical guideline 58. Prostate Cancer. Feb 2008.

<sup>40</sup> Smith JA Jr, Scardino PT, Resnick MI, et al. "Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial". J Urol 1997; 157 (3): 902-906.

<sup>41</sup> Oesterling JE, Martin SK, Bergstralh EJ, et al. "The use of prostate-specific antigen in staging patients with newly diagnosed prostate cancer." JAMA 1993; 269 (1): 57-60.

<sup>42</sup> Miller DC, Hafez KS, Stewart A, et al. "Prostate carcinoma presentation, diagnosis, and staging: an update from the National Cancer Data Base". Cancer 2003; 98: 1169.

<sup>43</sup> Cooperberg MR, Moul JW, Carroll PR. "The changing face of prostate cancer". J Clin Oncol 2005; 23: 8146.

<sup>444</sup> Bryant RJ, Lilja H. Emerging PSA-based test to improve screening. Urol Clin North. 2014 May; 41(2): 267-76.

<sup>45</sup> Mettlin CJ, Murphy GP, Babaian RJ et al. The results of a five years early prostate cancer detection intervention. Cancer. 1996; 77: 150-9.

<sup>46</sup> Chappelow J, Bloch BN, Rofsky N, Genega E, Lenkinski R, DeWolf W, Madabhushi A. Elastic registration of multimodal prostate MRI and histology via multiattribute combined mutual information. Med Phys. 2011 Apr; 38(4):2005-18.

<sup>47</sup> McDonald AC, Vira MA, Vidal AC, Gan W, Freeland SJ, Taioli E. Association between systemic inflammatory markers and serum prostate-specific antigen in men without prostatic disease-the 2001-2008 National Health and Nutrition Examination Survey. Prostate. 2014 May; 74(5): 561-7.

<sup>48</sup> Lilja H1, Cronin AM, Dahlin A, Manjer J, Nilsson PM, Eastham JA, Bjartell AS, Scardino PT, Ulmert D, Vickers AJ. Prediction of significant prostate cancer diagnosed 20 to 30 years later with a single measure of prostate-specific antigen at or before age 50. Cancer. 2011 Mar 15; 117(6):1210-9.

<sup>49</sup> Loeb S1, Metter EJ, Kan D, Roehl KA, Catalona WJ. Prostate-specific antigen velocity (PSAV) risk count improves the specificity of screening for clinically significant prostate cancer. BJU Int. 2012 Feb; 109(4):508-13; discussion 513-4.

<sup>50</sup> Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. N Engl J Med. 2009; 360:1320-8.

---

<sup>51</sup> Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW, Smit FP, Karthaus HF, Schalken JA, et al. DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res.* 1999; 59:5975-9.

<sup>52</sup> Ferro M, Bruzzese D, Perdonà S, Marino A, Mazzarella C, Perruolo G, D'Esposito V, Cosimato V, Buonerba C, Di Lorenzo G, Musi G, De Cobelli O, Chun FK, Terracciano D. Prostate Health Index (Phi) and Prostate Cancer Antigen 3 (PCA3) significantly improve prostate cancer detection at initial biopsy in a total PSA range of 2-10 ng/ml. *PLoS One.* 2013 Jul 4; 8(7):e67687.

<sup>53</sup> Rubio-Briones J, Fernández-Serra A et al. Resultados del uso expandido del PCA3 score en una población española con sospecha de cáncer de próstata. *Actas Urol Esp vol35 n 10 Madrid nov-dic 2011.*

<sup>54</sup> Kim JW<sup>1</sup>, Kim ST, Turner AR, Young T, Smith S, Liu W, Lindberg J, Egevad L, Gronberg H, Isaacs WB, Xu J. Identification of new differentially methylated genes that have potential functional consequences in prostate cancer. *PLoS One.* 2012; 7(10):e48455.

<sup>55</sup> Zhang H, Wei Q, Liu R, Qi S, Liang P, Qi C<sup>1</sup>, Wang A, Sheng B, Li L, Xu Y. Overexpression of LAPTM4B-35: a novel marker of poor prognosis of prostate cancer. *PLoS One.* 2014 Mar 20; 9(3):e91069.

<sup>56</sup> Kim JW, Kim ST, Turner AR, Young T, Smith S, Liu W, Lindberg J, Egevad L, Gronberg H, Isaacs WB, Xu J. Identification of new differentially methylated genes that have potential functional consequences in prostate cancer. *PLoS One.* 2012; 7(10):e48455.

<sup>57</sup> Hoque MT<sup>1</sup>, Windus LC, Lovitt CJ, Avery VM. PCaAnalyser: a 2D-image analysis based module for effective determination of prostate cancer progression in 3D culture. *PLoS One.* 2013 Nov 20; 8(11):e79865.

<sup>58</sup> Park K<sup>1</sup>, Dalton JT, Narayanan R, Barbieri CE, Hancock ML, Bostwick DG, Steiner MS, Rubin. MATMPRSS2: ERG gene fusion predicts subsequent detection of prostate cancer in patients with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *J Clin Oncol.* 2014 Jan 20; 32(3):206-11.

<sup>59</sup> Ummanni R, Mundt F, Pospisil H, Venz S, Scharf C, Baret C, Fälth M, Köllermann J, Walther R, Schlomm T, Sauter G, Bokemeyer C, Sültmann H, Schuppert A, Brümmendorf TH, Balabanov S. Identification of clinically relevant protein targets in prostate cancer with 2D-DIGE coupled mass spectrometry and systems biology network platform. *PLoS One.* 2011 Feb 11; 6(2):e16833.

<sup>60</sup> Gordon RT<sup>1</sup>, Schatz CB, Myers LJ, Kosty M, Gonczy C, Kroener J, Tran M, Kurtzhals P, Heath S, Koziol JA, Arthur N, Gabriel M, Hemping J, Hemping G, Nesbitt S, Tucker-Clark L, Zaayer J. The use of canines in the detection of human cancers. *J Altern Complement Med.* 2008 Jan-Feb; 14(1):61-7.

<sup>61</sup> Elliker KR, Sommerville BA, Broom DM, Neal DE, Armstrong S, Williams HC. Key considerations for the experimental training and evaluation of cancer odour detection dogs: lessons learnt from a double-blind, controlled trial of prostate cancer detection. *BMC Urol.* 2014 Feb 27; 14:22.

<sup>62</sup> Bjartell AS. Dogs sniffing urine: a future diagnostic tool or a way to identify new prostate cancer markers? *Eur Urol.* 2011 Feb; 59(2):202-3. 29.

<sup>63</sup> Watanabe, H.; Kaiho, H.; Tanaka, M. et al. Diagnostic application of ultrasonotomography to the prostate. *Invest. Urol.*1971; 8: 548.

- 
- <sup>64</sup> Herranz Amo, F.: Ecografía transrectal de próstata. Doyma SA. Barcelona, 1998.
- <sup>65</sup> Cooner, W.H.; Mosley, B.R.; Rutherford, C.L. et al. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J. Urol.* 1990; 143: 1146.
- <sup>66</sup> Lee, F.; Torp-Pedersen, S.T.; Siders, D.B. Use of transrectal ultrasound in diagnosis, guided biopsy, staging, and screening of prostate cancer. *Urology*, 1989; 33: 7.
- <sup>67</sup> Hamper, U.M. Sheth, S. Prostate ultrasonography. *Semin. Roentgenol*, 1993; 28: 57.
- <sup>68</sup> Myers, R.P. Goellner, J.R. Cahill, D.R. Prostate shape, external striated urethral sphincter and radical prostatectomy: The apical dissection. *J. Urol.* 1987; 138: 543.
- <sup>69</sup> Kabalin, J.N. Hodge, K.K. McNeal, J.E. et al. Identification of residual cancer in the prostate following radiation therapy: role of transrectal ultrasound guided biopsy and prostate specific antigen. *J. Urol.* 1989; 142: 326.
- <sup>70</sup> Terris, M.K. McNeal, J.E. Stamey, T.A. Transrectal ultrasound imaging and ultrasound guided prostate biopsies in the detection of residual carcinoma in clinical stage A carcinoma of the prostate. *J. Urol.* 1992; 147: 864.
- <sup>71</sup> Parra, R.O. Wolf, R.M. Huben, R.P. The use of transrectal ultrasound in the detection and evaluation of local pelvis recurrences after a radical urological pelvic operation. *J. Urol.* 1990; 144: 707.
- <sup>72</sup> Blasko, J.C. Ragde, H. Grimm, P.D. Transperineal ultrasound-guided implantation of the prostate: morbidity and complications. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 1991; 137: 113.
- <sup>73</sup> Wieder, J. Schmidt, J.D. Casola, G. et al. Transrectal ultrasound-guided transperineal cryoablation in the treatment of prostate carcinoma: preliminary results. *J. Urol.* 1995; 154: 435.
- <sup>74</sup> Gelet, A. Chapelon, J.Y. Bouvier, R. et al. Treatment of prostate cancer with transrectal focused ultrasound: early clinical experience. *Eur. Urol.* 1996; 29: 174.
- <sup>75</sup> McNeal, J.E. Regional morphology and pathology of the prostate. *Am. J. Clin. Pathol.* 1968; 49: 347.
- <sup>76</sup> Rifkin M. Normal Anatomy as defined by ultrasound. En *Ultrasound of the prostate, imaging in the diagnosis and therapy of prostate disease*, 2<sup>o</sup> ed. Philadelphia: Lippincot Raven; 1997. P 110.
- <sup>77</sup> Shinohara, K. Wheeler, T.M. Scardino, P.T. The appearance of prostate cancer on transrectal ultrasonography: correlation of imaging and pathological examinations. *J. Urol.* 1989; 142: 76.
- <sup>78</sup> Rifkin M. Ultrasound in the evaluation of prostate cancer. En *Ultrasound of the prostate, imaging in the diagnosis and therapy of prostate disease*, 2<sup>o</sup> ed. Philadelphia: Lippincot Raven; 1997. P 200.
- <sup>79</sup> Wefer A, Hricak H. Imaging and staging of prostate cancer. En Kantoff Ph, Carroll P, D'Amico A, eds. *Prostate Cancer. Principles and Practice*. Philadelphia: LWW 2002: 236-240.
- <sup>80</sup> Hamper, U.M. Sheth, S. Walsh, P.C. et al. Capsular transgression of prostatic carcinoma: evaluation with transrectal US with pathologic correlation. *Radiology* 1991; 178: 791.

- 
- <sup>81</sup> Wolf, J.S. Jr. Shinohara, K. Narayan, P. Staging of prostate cancer. Accuracy of transrectal ultrasound enhanced by prostate-specific antigen. *Br. J. Urol.* 1992; 70: 534.
- <sup>82</sup> Ohori, M. Shinohara, K. Wheeler, T.M. et al. Ultrasonic detection of non-palpable seminal vesicle invasion: A clinicopathological study. *Br. J. Urol.* 1993; 72: 799.
- <sup>83</sup> Presti JC Jr, Chang JJ, Bhargava V, et al. "The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial." *J Urol* 2000; 163: 163.
- <sup>84</sup> Emiliozzi P, Scarpone P, DePaula F, et al. "The incidence of prostate cancer in men with prostate specific antigen greater than 4.0 ng/ml: a randomized study of 6 versus 12 core transperineal prostate biopsy". *J Urol* 2004; 171: 197.
- <sup>85</sup> Remzi M, Fong YK, Dobrovits M, et al. "The Viena nomogram: validation of a novel biopsy strategy defining the optimal number of cores based on patient age and total prostate volume". *J Urol* 2005; 174: 1256.
- <sup>86</sup> Presti JC Jr, O'Dowd GJ, Miller MC, Mattu R. "Extended peripheral zone biopsy schemes increase cancer detection rates and minimize variance in prostate specific antigen and age related cancer rates: Results of a community multi-practice study". *J Urol* 2003; 169: 125.
- <sup>87</sup> Eichler K, Hempel S, Wilby J, et al. "Diagnosis value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review". *J Urol* 2006; 175: 1605.
- <sup>88</sup> Hara R, Jo Y, Fujii T, Kondo N, Yokoyama T, Miyaji Y, Nagai A. Optimal approach for prostate cancer detection as initial biopsy: prospective randomized study comparing transperineal versus transrectal systematic 12-core biopsy. *Urology* 2008 Feb; 71 (2):191-5.
- <sup>89</sup> Takenaka A, Hara R, Ishimura T, et al. A prospective randomized comparison of diagnostic efficiency between transperineal and transrectal 12-core prostate biopsy. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 2008 June; 11: 134-8.
- <sup>90</sup> Bjurlin MA, Wysock JS, Taneja SS. Optimization of prostate biopsy: review of technique and complications. *Urol Clin North Am.* 2014 May; 41(2):299-313.
- <sup>91</sup> Fernandez de Villaverde JI, Etxezarraga C. La biopsia transrectal en el cáncer de próstata. *En Cáncer de Prostata.* Madrid: Luzán; 2007. P. 145.
- <sup>92</sup> Ahmed HU, Kirham A et al. Is it time to consider a role for MRI of prostate cancer before prostate biopsy? *Nat Rev Clin Oncol.* 2009; 6:196-206.
- <sup>93</sup> Comet-Battle J, Vilanova-Busquets JC et al. The value of endorectal MRI in the early diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol.* 2003; 44: 201-7.
- <sup>94</sup> Ávila R, Hortelano J, Ocete C. Papel de las técnicas de imagen en el cáncer de próstata. En: Castiñeiras J, Cózar JM. *Cáncer de Próstata, respuestas a cuestiones de interés en la práctica clínica.* 1a ed. Madrid: Ergon; 2013. P. 39-49.
- <sup>95</sup> Vargas HA1, Akin O, Franiel T, Mazaheri Y, Zheng J, Moskowitz C, Udo K, Eastham J, Hricak H. Diffusion-weighted endorectal MR imaging at 3 T for prostate cancer: tumor detection and assessment of aggressiveness. *Radiology.* 2011 Jun; 259(3):775-84.
- <sup>96</sup> Vilanova JC, Comet J, Capdevila A et al. The value of endorectal MR imaging to predict positive biopsies in clinically intermediate-risk prostate cancer patients. *Eur Radiol.* 2001; 11: 229-35.

- 
- <sup>97</sup> Li H, Sugimura K, Kaji Y et al. Conventional MRI capabilities in the diagnosis of prostate cancer in the transition zone. *Am J Roentgenol.* 2006; 186: 729-42.
- <sup>98</sup> Villeirs GM, De Meerleer GO, De Visschere PJ, et al. Combined magnetic resonance imaging and spectroscopy in the assessment of high grade prostate carcinoma in patients with elevated PSA: A single-institution experience of 36 patients. *Eur J Radiol.* 2009 (Epub ahead of print).
- <sup>99</sup> Bjurlin MA, Meng X, Le Nobin J, Wysock JS, Lepor H, Rosenkrantz AB, Taneja SS. Optimization of prostate biopsy: the role of magnetic resonance imaging targeted biopsy in detection, localization and risk assessment. *J Urol.* 2014 Sep; 192(3):648-58.
- <sup>100</sup> Kubota Y, Kamei S, Nakano M et al. The potential role of prebiopsy magnetic resonance imaging combined with prostate-specific antigen density in the detection of prostate cancer. *Int J Urol.* 2008; 15:322-6.
- <sup>101</sup> Vargas HA, Akin O, Franiel T, Goldman DA, Udo K, Touijer KA, Reuter VE, Hricak H. Normal central zone of the prostate and central zone involvement by prostate cancer: clinical and MR imaging implications. *Radiology.* 2012 Mar; 262(3):894-902.
- <sup>102</sup> Shukla-Dave A, Hricak H, Akin O, Yu C, Zakian KL, Udo K, Scardino PT, Eastham J, Kattan MW. Preoperative nomograms incorporating magnetic resonance imaging and spectroscopy for prediction of insignificant prostate cancer. *BJU Int.* 2012 May; 109(9):1315-22.
- <sup>103</sup> Wong A1, Glaister J, Cameron A, Haider M. Correlated diffusion imaging. *BMC Med Imaging.* 2013 Aug 8; 13:26.
- <sup>104</sup> Pu Y, Xue J, Wang W, Xu B, Gu Y, Tang R, Ackerstaff E, Koutcher JA, Achilefu S, Alfano RR. Native fluorescence spectroscopy reveals spectral differences among prostate cancer cell lines with different risk levels. *J Biomed Opt.* 2013 Aug; 18(8):87002.
- <sup>105</sup> Meijer HJ, Debats OA, van Lin EN, Witjes JA, Kaanders JH, Barentsz JO. A retrospective analysis of the prognosis of prostate cancer patients with lymph node involvement on MR lymphography: who might be cured. *Radiat Oncol.* 2013 Jul 30; 8:190.
- <sup>106</sup> Wan Y, Borsic A, Heaney J, Seigne J, Schned A, Baker M, Wason S, Hartov A, Halter R. Transrectal electrical impedance tomography of the prostate: spatially coregistered pathological findings for prostate cancer detection. *Med Phys.* 2013 Jun; 40(6):063102.
- <sup>107</sup> Albanese C1, Rodriguez OC, VanMeter J, Fricke ST, Rood BR, Lee Y, Wang SS, Madhavan S, Gusev Y, Petricoin EF 3rd, Wang Y. Preclinical magnetic resonance imaging and systems biology in cancer research: current applications and challenges. *Am J Pathol.* 2013 Feb; 182(2):312-8.
- <sup>108</sup> Vilanova JC, Comet J, Garcia-Figueiras R, Barceló J, Boada M. Utilidad de la resonancia magnética en el cáncer de próstata. *Radiol.* Vol. 52. Núm. 06. Noviembre 2010 - Diciembre 2010.
- <sup>109</sup> Chappelow J, Bloch BN, Rofsky N, Genega E, Lenkinski R, DeWolf W, Madabhushi A. Elastic registration of multimodal prostate MRI and histology via multiattribute combined mutual information. *Med Phys.* 2011 Apr; 38(4):2005-18.
- <sup>110</sup> Garcia Bennett J, Conejero Olesti A, Hurtado Salom C, Rebenaque E, Parada D, Serrano Alcalá E, Abreu De Con JA. Usefulness of cognitive targeting in multiparametric MRI-guided biopsy to diagnose the dominant lesion in prostate cancer. *Radiologia.* 2014 Nov 22. pii: S0033-8338(14)00166-0.

- 
- <sup>111</sup> Lista F, Castillo E, Gimbernat H, Rodríguez-Barbero JM, Panizo J, Angulo JC. Multiparametric magnetic resonance imaging predicts the presence of prostate cancer in patients with negative prostate biopsy. *Actas Urol Esp.* 2015 Mar; 39(2):85-91.
- <sup>112</sup> Muller BG1, Fütterer JJ, Gupta RT, Katz A, Kirkham A, Kurhanewicz J, Moul JW, Pinto PA, Rastinehad AR, Robertson C, de la Rosette J, Sanchez-Salas R, Jones JS, Ukimura O, Verma S, Wijkstra H, Marberger M. The role of magnetic resonance imaging (MRI) in focal therapy for prostate cancer: recommendations from a consensus panel. *BJU Int.* 2014 Feb; 113(2):218-27.
- <sup>113</sup> Palacio-Torralba J, Hammer S, Good DW, Alan McNeill S, Stewart GD, Reuben RL, Chen Y. Quantitative diagnostics of soft tissue through viscoelastic characterization using time-based instrumented palpation. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2015 Jan; 41:149-60.
- <sup>114</sup> Navarro-Pelayo Láinez MM, Rodríguez-Fernández A, Gómez-Río M, Vázquez-Alonso F, Cózar-Olmo JM, Llamas-Elvira JM. The role of positron emission tomography/computed tomography imaging with radiolabeled choline analogues in prostate cancer. *Actas Urol Esp.* 2014 Nov; 38(9):613-21.
- <sup>115</sup> Garcia JR, Soler M, Moragas M, Ponce A, Moreno C, Riera E. Detection of tumors in the central zone of the prostate with 11C-Choline PET/CT. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2014 Mar-Apr;33(2):112-4.
- <sup>116</sup> García JR, Ponce A, Canales M, Ayuso J, Moragas M, Soler M. Detection of second tumors in 11C-choline PET/CT studies performed due to biochemical recurrence of prostate cancer. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2014 Jan-Feb; 33(1):28-31.
- <sup>117</sup> Garcia JR, Romera N, Cozar M, Soler M, Moragas M, Escobar M. 11C-choline PET/CT and multiparametric MRI in patients with biochemical relapse of prostate cancer. *Actas Urol Esp.* 2015 May; 39(4):259-263.
- <sup>118</sup> Garcia JR, Moreno C, Valls E, Cozar P, Bassa P, Soler M, Alvarez-Moro FJ, Moragas M, Riera E. Diagnostic performance of bone scintigraphy and (11)C-Choline PET/CT in the detection of bone metastases in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2015 May-Jun; 34(3):155-61.
- <sup>119</sup> Perez CA. Prostate. In: Perez CA, Brady LW, eds. *Principles and practice of radiation oncology*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998: 1583- 1694.
- <sup>120</sup> American Joint Comité on Cancer: *AJCC: Manual de diagnóstico de extensión del cáncer.* 6th Ed. 2002; 347-356.
- <sup>121</sup> Jewett HJ: "The present status of radical prostatectomy for stages A and B prostatic cancer" *Urol Clin North Am* 1975; 2(1): 105-124.
- <sup>122</sup> *AJCC Cancer Staging Manual.* 7<sup>th</sup> edition. Springer, New York, NY: 2010.
- <sup>123</sup> Kirby RS, Brawer MK, Denis LJ. "Prostate cancer ". 1998. Health Press. Oxford.
- <sup>124</sup> Partin AW, Kattan MW, Subong EN, et al. "Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update". *JAMA* 1997; 277 (18): 1445-1451.
- <sup>125</sup> Partin AW, Mangold LA, LammDM, et al. "Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium". *Urology* 2001; 58(6): 843-848.

- 
- <sup>126</sup> Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, et al. "A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer". *J Natl Cancer Inst* 1998; 90 (10): 766-771.
- <sup>127</sup> Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. "Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer". *J Clin Oncol* 1999; 17 (5): 1499-1507.
- <sup>128</sup> Greene KL, Meng MV, Elkin EP, et al. "Validation of the Kattan preoperative nomogram for prostate cancer recurrence using a community based cohort: result from cancer of the prostate strategic urological research endeavor". *J Urol* 2004; 171(6): 2255-2259.
- <sup>129</sup> Partin AW, Kattan MW, Subong EN, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA*. 1997 May 14; 277(18):1445-51. Erratum in: *JAMA* 1997 Jul 9; 278(2):118.
- <sup>130</sup> Holmberg L, Hill-Axelson A, Helgesen F, et al. "A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer." *N Engl J Med* 2002; 347(11): 781-789.
- <sup>131</sup> 2012 AUA Clinical Practice Guidelines. December 2012. Vol 188, Issue 6, Supplement, p243-292.
- <sup>132</sup> Pilepich MV. "Radical prostatectomy or Radiotherapy in carcinoma of the prostate". *Urology* 1987; 30: 18.
- <sup>133</sup> Paulsen DF. "Radical Surgery versus Radiotherapy for adenocarcinoma of the prostate." *J Urol* 1982; 128: 502.
- <sup>134</sup> Perez CA, "Tumor control in definitive irradiation of localized carcinoma of the prostate". *IJROBP* 1986; 12: 523.
- <sup>135</sup> Hanks GE. "A ten year follow-up of 682 patients treated for prostate cancer with radiation therapy in the United States". *IJROBP* 1987; 13:499.
- <sup>136</sup> Roach M, Lu J, Pilepich MV, Asbell SO, Mohiuddin M, Terry R, et al. "Long-term survival after radiotherapy alone: Radiation therapy oncology group prostate cancer trials". *J Urol*. 1999 March; 161(3): 864-868.
- <sup>137</sup> Kuban D, Pollack A, Huang E, Levy L, Long L, Starkschall G, et al. "Hazards of dose escalation in prostate cancer radiotherapy". *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Dec; 57(5): 1260-1268.
- <sup>138</sup> Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Antolak JA, Lee JJ, Huang E et al. "Prostate cancer radiation dose response: results of the MD Anderson phase III randomized trial". *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Aug; 53(5): 1097-1105.
- <sup>139</sup> Wolkov HB et al. "Effect of a short course of neoadjuvant hormonal therapy on the response to subsequent androgen suppression in prostate cancer patients with relapse after radiotherapy: a secondary analysis of the randomized protocol RTOG 86-10. RTOG 86-10.". *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Dec; 54(5): 1302-1310.
- <sup>140</sup> Lawton CA, Winter K, Murray K, Machtay M, Mesic JB, Hanks GE et al. "Updated results of the phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 85-31 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavourable prognosis carcinoma of the prostate". *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001; 49(4): 937-946.

- 
- <sup>141</sup> Bolla M, Artignan X, Fournere P, Brochon D, Ringeisen F, Descotes JL. "Neoadjuvant hormonal treatment combined with external irradiation in the management of prostate cancer." *Bull Cancer* 2006 Nov 1; 93 (11): 1101-1105.
- <sup>142</sup> Schmidt JD, Gibbons RP, Murphy GP and Bartolucci A. "Adjuvant therapy for localized prostate cancer". *Cancer*. 1993; 71(3 suppl): 1005-1013.
- <sup>143</sup> Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO et al. "Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomized trial". *Lancet* 2002; 360(9327): 103-106.
- <sup>144</sup> Bolla M. "Duration of Androgen Suppression in the Treatment of Prostate Cancer". *N Engl J Med* 2009; 360: 2516-2527.
- <sup>145</sup> D'Amico A.V. "Radiation and hormonal therapy for locally advanced and clinically localized prostate cancer". *Urology* 2002; Sept; 60(Suppl 3a): 32-38.
- <sup>146</sup> Hanks GE, Pajak TF, Porter A, Grignon D, Brereton H, Venkatesan V et al. "Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02; Radiation Therapy Oncology Group". *J Clin Oncol* 2003; Nov 1; 21(21): 3972-3978.
- <sup>147</sup> Laverdiere J, Nabid A, De Bedoya LD. "The efficacy and sequencing of a short course of androgen suppression on freedom from biochemical failure when administered with radiation therapy for T2-T3 prostate cancer". *J Urol*. 2004 Mar; 171(3): 1137-1140.
- <sup>148</sup> Emami B, Lyman J, Brown A, et al. "Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation". *Int J Radiat Oncol Biol Phys*: 1991; 21: 109-122.
- <sup>149</sup> P.A. Mitchell, S, Waggoner S, Rotmensch, J, Mundt, A.J. "Cervical cancer in the elderly treated with radiotherapy". *Gynecol. Oncol* 1998; 71: 291- 298.
- <sup>150</sup> Miller A, Materson J, Nelson H, et al. "The incidence and clinical consequences of treatment-related bowel injury". *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999; 43 (4): 817- 825.
- <sup>151</sup> Herold D, Hanlon A, Hanks G. "Diabetes Mellitus: A predictor for late radiation morbidity". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43 (3): 475- 479.
- <sup>152</sup> Green S, Stock R, Greenstein A. "Rectal cancer and inflammatory bowel disease: Natural history and implications for radiation therapy". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44 (4): 835-840.
- <sup>153</sup> Willet C, Ooi C, Zietman A, Menon V, et al. "Acute and late toxicity of patients with inflammatory bowel disease undergoing irradiation for abdominal and pelvic neoplasms". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46 (4): 995- 998.
- <sup>154</sup> Maduro J.H, Pras E, Willemse P, Vries E. "Acute and long-term toxicity following radiotherapy alone or in combination with chemotherapy for locally advanced cervical cancer". *Cancer Treatment Reviews* 2003; 29 (6): 471- 488.
- <sup>155</sup> Zelefsky MJ, D'Amico A. "External beam radiation therapy in the management of localized and locally advanced prostate cancer". Refresh course. ASTRO 2004.

- 
- <sup>156</sup> Dearnaley D, Khoo V, Norman A, et al. "Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial". *The Lancet* 1999; 353 (9149): 267- 272.
- <sup>157</sup> Zelefsky 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; 53 (5): 1111-1116.
- <sup>158</sup> Snyder KM, Stock RG, Hong SM, Chi Lo Y. "Defining the risk of developing grade 2 proctitis following 125I prostate brachytherapy using a rectal dose-volume histogram analysis". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50 (2): 335- 341.
- <sup>159</sup> Nag S, Erickson B, Thomadsen B, et al. "The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48 (1): 201-211.
- <sup>160</sup> Nag S, Chao C, Erickson B, et al. "The American Brachytherapy Society recommendations for low-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52 (1): 33- 48.
- <sup>161</sup> Navarro F, Hanauer SB. "Treatment of inflammatory bowel disease: safety and tolerability issues". *Am J Gastroenterology* 2003; 98 (12) supp 1: S18-S23.
- <sup>162</sup> Villavicencio RT, Rex DK, Rahmani E. "Efficacy and complications of argon plasma coagulation for hematochezia related to radiation proctopathy". *Gastrointest Endosc* 2002, 55 (1): 70-74.
- <sup>163</sup> Denton A, Forbes A, Andreyev J, Maher EJ. "Non surgical interventions for late radiation proctitis in patients who have received radical radiotherapy to the pelvis". (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- <sup>164</sup> Lehur PA, Glemain P, Bruley D, et al. "Outcome of patients with an implanted artificial anal sphincter for severe faecal incontinence. A single institution report". *Int J Colorectal Dis* 1998; 13: 88.
- <sup>165</sup> Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE)  
[ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf](http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf)
- <sup>166</sup> Cox J, Stetz J, Pajak T. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat. Oncol. Biol. Phys.*:1995; 31: 1341-1346.
- <sup>167</sup> 13 *Int J Radiat. Oncol. Biol. Phys.*:1995; 31(5).
- <sup>168</sup> Pérez CA, Pilepich MV, Zaunuska F. "Tumor control in definitive irradiation of localized carcinoma of the prostate". *Int J Radiol Oncol Biol Phys* 1986; 12:523-531.
- <sup>169</sup> Hanks GE, Martz JH, Diamond IJ. "The effect of dose on local control of prostate cancer". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 1299-1305.
- <sup>170</sup> Pollack A, Zagars G, Smith LG, et al. "Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer". *J Clin Oncol* 2000; 23: 3904-3911.

- 
- <sup>171</sup> Hanks GE, Hanlon AL, Schultheiss TE, et al. "Dose escalation with 3D conformal treatment five years outcomes, treatment optimization and future directions". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 501-510.
- <sup>172</sup> Hanks GE, Hanlon AL, Pinover WH, et al. "Dose selection for prostate cancer patients based on dose comparison and dose response studies". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 823-832.
- <sup>173</sup> P.J. Prada, A. Alonso, Canteli M y cols. "Resultados del tratamiento con radioterapia externa en el cáncer de próstata". *Arch. Esp. de Urol* 1998; 51(9): 890-896.
- <sup>174</sup> Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, Lee HJ, Lombardi D, Ling CC, Reuter VE, Venkatraman ES, Leibel SA. "High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer". *J Urol* 2001; 166(3): 876-881.
- <sup>175</sup> Zelefsky MJ, Leibel S, Gaudin PB, et al. "Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 491-500.
- <sup>176</sup> Leibel SA, Fuks Z, Zelefsky MJ, Hunt M, Burman CM, Mageras GS, Chui CS, Jackson A, Amols HI, Ling CC. "Technological advances in external-beam radiation therapy for the treatment of localized prostate cancer". *Semin Oncol* 2003; 30(5): 596-615.
- <sup>177</sup> Kupelian PA, Kuban D, Thames H, Levy L, Horwitz E, Martinez A, Michalski T, Pisansky T, Sandler H, Shipley W. "Improved biochemical relapse-free survival with increased external radiation doses in patients with localized prostate cancer: the combined experience of nine institutions in patients treated in 1994 and 1995". (Abstr.). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003; 57 (2 Suppl): S271-S272.
- <sup>178</sup> Wu A, Lee CC, Johnson M, Brown D, Benoit R, Cohe J, Geis P, Chen AS, Kalnicki S. A new power law for determination of total <sup>125</sup>I seed activity for ultrasound-guided prostate implants: clinical evaluations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000; 47(5): 1397-403.
- <sup>179</sup> Gao M, Wang JZ, Nag S, Gupta N. Seed migration effect in prostate brachytherapy. *Med Phys*. 2007 Feb;34(2):471-480.
- <sup>180</sup> Brenner D, Martinez A, Edmundson G, Mitchell C, Thames H, Armour E. Direct evidence that prostate tumors show high sensitivity to fractionation (low alpha/beta ratio), similar to late-responding normal tissue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002; 52: 6-13.
- <sup>181</sup> Duchesne G, Peters L. What is the alpha/beta ratio for prostate cancer? Rationale for hypofractionated high-dose-rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999; 44: 747-8.
- <sup>182</sup> Fowler JF. The radiobiology of prostate cancer including new aspects of fractionated radiotherapy. *Acta Oncol*. 2005; 44: 265-76.
- <sup>183</sup> Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4 Published: May 28, 2009 (v4.03: Abril 15, 2013).
- <sup>184</sup> SPSS Inc. Headquarters. Chicago, IL. V15. 2008.
- <sup>185</sup> Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, Mottet N, Schmid H, Van der Kwast T, Wiegel T, Zattoni F. Guía clínica sobre el cáncer de próstata. © European Association of Urology 2010. Actualización en abril 2010
- <sup>186</sup> Ferrer M, Suárez JF, Guedea F, Fernández P, Macías V, Marín A, et al.; the Multicentric Spanish Group Of Clinically Localized Prostate Cancer. Health-related quality of life 2 years after treatment with radical prostatectomy, prostate brachytherapy, or external beam

---

radiotherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 1-2.

<sup>187</sup> Horwitz EM, Thames HD, Kuban DA, Levy LB, Kupelian PA, Martinez AA, et al. Definitions of biochemical failure that best predict clinical failure in patients with prostate cancer treated with external beam radiation alone: a multi-institutional pooled analysis. *J Urol*. 2005; 173: 797-802.

<sup>188</sup> Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Dotan ZA, Bianco FJ Jr, Lilja H, et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 3973-8.

<sup>189</sup> Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; 65: 965-74.

<sup>190</sup> Briganti A, Chun FK, Salonia A, Gallina A, Farina E, Da Pozzo LF, Rigatti P, Montorsi F, Karakiewicz PI. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion based on the extent of pelvic lymphadenectomy in patients with clinically localized prostate cancer. *BJU Int* 2006; 98: 788-93.

<sup>191</sup> Bianco FJ Jr, Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ("trifecta"). *Urology* 2005; 66: 83-94..

<sup>192</sup> Young H. Radical perineal prostatectomy. *Johns Hopkins Hosp Bull* 1905;16: 315-21.

<sup>193</sup> Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol* 1982; 128: 492-7..

<sup>194</sup> Bill-Axelson A, Holmberg L, Filén F, Ruutu M, Garmo H, Busch C, Nordling S, Häggman M, Andersson SO, Bra-tell S, Spångberg A, Palmgren J, Adami HO, Johansson JE; Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1144-54..

<sup>195</sup> Gerigk C, Gonen M, Reuter V, Scardino PT. Variations among individual surgeons in the rate of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2003; 170: 2292-5.

<sup>196</sup> Boccon-Gibod L, Ravery V, Vortos D, Toubanc M, Delmas V, Boccon-Gibod L. Radical prostatectomy for prostate cancer: the perineal approach increases the risk of surgically induced positive margins and capsular incisions. *J Urol* 1998; 160: 1383-5..

<sup>197</sup> Maffezzini M, Seveso M, Taverna G, Giusti G, Benetti A, Graziotti P. Evaluation of complications and results in a contemporary series of 300 consecutive radical retropubic prostatectomies with the anatomic approach at a single institution. *Urology* 2003; 61: 982-6.

<sup>198</sup> Boccon-Gibod L, Ravery V, Vortos D, Toubanc M, Delmas V, Boccon-Gibod L. Radical prostatectomy for prostate cancer: the perineal approach increases the risk of surgically induced positive margins and capsular incisions. *J Urol* 1998; 160: 1383-5.

<sup>199</sup> Hu JC, Gu X, Lipsitz SR, Barry MJ, D'Amico AV, Weinberg AC, Keating NL. Comparative effectiveness of minimally invasive vs open radical prostatectomy. *JAMA* 2009; 302: 1557-64.

<sup>200</sup> Bill Axelson A, Holmberg L, Filén F, Ruutu M, Garmo H, Busch C et al; Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4. Radical Prostatectomy versus Watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008; 100 (16): 1144-54

- 
- <sup>201</sup> Roehl KA, Han M, Ramos CG, Antenor JA, Catalona WJ. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *J Urol*. 2004; 172: 910-4.
- <sup>202</sup> Han M, Partin AW, Zahurak M, Piantadosi S, Epstein JI, Walsh PC. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 2003; 169: 517-23
- <sup>203</sup> Amling CL, Blute ML, Bergstralh EJ, Seay TM, Slezak J, Zincke H. Long-term hazard of progression after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: continued risk of biochemical failure after 5 years. *J Urol*. 2000; 164: 101-5
- <sup>204</sup> Isbarn H<sup>1</sup>, Wanner M, Salomon G, Steuber T, Schlomm T, Köllermann J, Sauter G, Haese A, Heinzer H, Huland H, Graefen M. Long-term data on the survival of patients with prostate cancer treated with radical prostatectomy in the prostate-specific antigen era. *BJU Int*. 2010; 106: 37-43.
- <sup>205</sup> Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol*. 2002; 167: 528-34.
- <sup>206</sup> Porter CR, Kodama K, Gibbons RP, Correa R Jr, Chun FK, Perrotte P, Karakiewicz PI. 25-year prostate cancer control and survival outcomes: a 40-year radical prostatectomy single institution series. *J Urol*. 2006; 176: 569-74.
- <sup>207</sup> Joslyn SA, Konety BR. Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology*. 2006; 68: 121-5.
- <sup>208</sup> Hautmann RE, Sauter TW, Wenderoth UK. Radical retropubic prostatectomy: morbidity and urinary continence in 418 consecutive cases. *J Urol*. 1994; 152: 1817-9.
- <sup>209</sup> Murphy GP, Mettlin C, Menck H, Winchester DP, Davidson AM. National patterns of prostate cancer treatment by radical prostatectomy: results of a survey by the American College of Surgeons Commission on Cancer.
- <sup>210</sup> Colin B. Begg, Ph.D., Elyn R. Riedel, M.A., Peter B. Bach, M.D., M.A.P.P., Michael W. Kattan, Ph.D., Deborah Schrag, M.D., M.P.H., Joan L. Warren, Ph.D., and Peter T. Scardino, M.D. Variations in Morbidity after Radical Prostatectomy. *N Engl J Med* 2002; 346:1138-1144
- <sup>211</sup> Potosky AL, Legler J, Albertsen PC, Stanford JL, Gilliland FD, Hamilton AS, Eley JW, Stephenson RA, Harlan LC. Health outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Natl Cancer Inst*. 2000; 92: 1582-92.
- <sup>212</sup> Van Poppel H, Collette L, Kirkali Z, Brausi M, Hoekstra W, Newling DW, Decoster M; Eur J Cancer. 2001; 37: 884-91. Quality control of radical prostatectomy: a feasibility study. *Eur J Cancer*. 2001; 37: 884-91.
- <sup>213</sup> Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results at 10 years. *J Urol*. 1994; 152: 1831-6.
- <sup>214</sup> Eastham JA, Kattan MW, Rogers E, Goad JR, Otori M, Boone TB, Scardino PT. Risk factors for urinary incontinence after radical prostatectomy. *J Urol*. 1996; 156:1707-13.
- <sup>215</sup> Consensus statement: the management of clinically localized prostate cancer. National Institutes of Health Consensus Development Panel (no authors listed). *NCI Monogr* 1988; 7: 3-6.

- 
- <sup>216</sup> Fowler FJ, Barry MJ, Lu-Yao G, Wasson JH, Bin L. Outcomes of external beam radiation therapy for prostate cancer: a study of Medicare beneficiaries in three surveillance epidemiology and end results areas. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2258-65.
- <sup>217</sup> Kupelian P, Kuban D, Thames H, Levy L, Horwitz E, Martinez A, Michalski J, Pisansky T, Sandler H, Shipley W, Zelefsky M, Zietman A. Improved biochemical relapse-free survival with increased external radiation doses in patients with localized prostate cancer: the combined experience of nine institutions in patients treated in 1994 and 1995. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 415-9.
- <sup>218</sup> Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkshall G, Huang EH, Cheung MR, Lee AK, and Pollack A. Long term results of the MD Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 67-74.
- <sup>219</sup> Zietman AL, DeSilvio M, Slater JD, Rossi CJ, Miller DW, Adams JA, Shipley WU. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate. A randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 1233-9.
- <sup>220</sup> Vora S, Wong W, Schild S, Ezzell G, Halyard M. Analysis of Biochemical Control and Prognostic Factors in Patients Treated With Either Low-Dose Three-Dimensional Conformal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*; 2007; 68: 1053–8.
- <sup>221</sup> Cahlon O, Zelefsky MJ, Shippy A, Chan H, Fuks Z, Yamada Y, Hunt M, Greenstein S, Amols H. Ultra-high dose (86.4 Gy) IMRT for localized prostate cancer: toxicity and biochemical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 71: 330-7.
- <sup>222</sup> Cahlon O, Zelefsky MJ, Shippy A, Chan H, Fuks Z, Yamada Y, Hunt M, Greenstein S, Amols H. Ultrahigh dose (86.4 Gy) IMRT for localized prostate cancer: toxicity and biochemical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 330-7.
- <sup>223</sup> Zietman AL, DeSilvio M, Slater JD, Rossi CJ, Miller DW, Adams JA, Shipley WU. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate. A randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294:1233-9.
- <sup>224</sup> Ling CC, Yorke E, Fuks Z. From IMRT to IGRT: frontierland or neverland? *Radiother Oncol* 2006; 78:119-22.
- <sup>225</sup> Keiler L, Dobbins D, Kulasekera R, Einstein D. Tomotherapy for prostate adenocarcinoma: a report on acute toxicity. *Radiother Oncol* 2007; 84: 171-6.
- <sup>226</sup> Trofimov A, Nguyen PL, Coen JJ, Doppke KP, Schneider RJ, Adams JA, Bortfeld TR, Zietman AL, Delaney TF, Shipley WU. Radiotherapy treatment of early-stage prostate cancer with IMRT and protons: a treatment planning comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 444-53.
- <sup>227</sup> Vargas C, Fryer A, Mahajan C, Indelicato D, Horne D, Chellini A, McKenzie C, Lawlor P, Henderson R, Li Z, Lin L, Olivier K, Keole S. Dose-volume comparison of proton therapy and intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 744-51.
- <sup>228</sup> Ishikawa H, Tsuji H, Kamada T, Yanagi T, Mizoe JE, Kanai T, Morita S, Wakatsuki M, Shimazaki J, Tsujii H; Working Group for Genitourinary Tumors. Carbon ion radiation therapy for prostate cancer: results of a prospective phase II study. *Radiother Oncol* 2006; 81: 57-64.
- <sup>229</sup> Ataman F, Zurlo A, Artignan X, van Tienhoven G, Blank LE, Warde P, Dubois JB, Jeanneret W, Keuppens F, Bernier J, Kuten A, Collette L, Pierart M, Bolla M. Late toxicity following conventional radiotherapy for prostate cancer: analysis of the EORTC trial 22863. *Eur J Cancer.* 2004; 40: 1674-81.

- 
- <sup>230</sup> Fowler JF, Ritter MA, Chappell RJ, Brenner DJ. What hypofractionated protocols should be tested for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 56: 1093-104.
- <sup>231</sup> Madsen BL, Hsi RA, Pham HT, Fowler JF, Esagui L, Corman J. Stereotactic hypofractionated accurate radiotherapy of the prostate (SHARP), 33.5 Gy in five fractions for localized disease: first clinical trial results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 67: 1099-105.
- <sup>232</sup> King CR, Brooks JD, Gill H, Pawlicki T, Cotrutz C, Presti JC Jr. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: interim results of a prospective phase II clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009; 73: 1043-8.
- <sup>233</sup> A. Zapatero Laborda, M.C. Martín de Vidales Cervantes, m.l. Vázquez de la Torre Gonzalez. *Cancer de Prostata. Oncología Radioterápica, principios, métodos, gestión y práctica clínica.* 947-980. Madrid 2010
- <sup>234</sup> Bill Axelson A, Holmberg L, Filén F, Ruutu M, Garmo H, Busch C et al; Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008; 100 (16):1144-54
- <sup>235</sup> Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, Fearn P, Jassasl A, Preser J et al. 12 years outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2005; 173 (5): 1562-6
- <sup>236</sup> Guix B, Bartrina JM, Enriquez I, Tello J, Vendrell J, Serrate R. Dose escalation by combined treatment 3D-conformal radiotherapy plus HDR brachytherapy as treatment for intermediate- or high risk cancer: early toxicity and biochemical outcome of a prospective randomized trial. *Radiother Oncol* 2007; 83: S39
- <sup>237</sup> Dearnaley DP, Hall E, Lawrence D, Huddart RA, Eeles R, Nutting CM, Gadd J, Warrington A, Bidmead M, Horwich A. Phase III pilot study of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: PSA control and side effects. *Br J Cancer.* 2005; 92: 488-98.
- <sup>238</sup> Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, van Putten WL, Slot A, Dielwart MF, Bonfrer JM, Incrocci L, Lebesque JV. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 1990-6.
- <sup>239</sup> Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Antolak JA, Lee JJ, Huang E, von Eschenbach AC, Kuban DA, Rosen I. Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 53: 1097-105.
- <sup>240</sup> Nag S, Beyer D, Friedland J, Grimm P, Nath R. American Brachytherapy Society (ABS) Recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1999; 44(4): 789-99.
- <sup>241</sup> Ash D, Flynn A, Battermann J, de Reijke T, Lavagnini P, Blank L, et al. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000; 57: 315-21.
- <sup>242</sup> Kovács G, Potter R, Kolkman-Deurloo LT, Bertermann H, de la Rosette JJ, Hammer J, et al. GEC/ESTRO-EAU recommendations on temporary brachytherapy using stepping sources for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2005; 74: 137-48.
- <sup>243</sup> Morris WJ, Keyes M, Palma D, Spadinger I, McKenzie MR, Agranovich A, Pickles T, Liu M, Kwan W, Wu J, Berthelet E, Pai H. Population-based study of biochemical and survival outcomes after permanent <sup>125</sup>I brachytherapy for low- and intermediate-risk prostate cancer.

---

Urology. 2009; 73: 860-5.

<sup>244</sup> Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB, Potters L, Beyer DC, Blasko JC, Moran BJ, Ciezki JP, Zietman AL, Pisansky TM, Elshaikh M, Horwitz EM. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 67: 327-33.

<sup>245</sup> Cosset JM, Flam T, Thiounn N, Gomme S, Rosenwald JC, Asselain B, Pontvert D, Henni M, Debre B, Chauveinc L. Selecting patients for exclusive permanent implant prostate brachytherapy: the experience of the Paris Institut Curie/Cochin Hospital/Necker Hospital group on 809 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 71: 1042-8.

<sup>246</sup> Battermann JJ, Boon TA, Moerland MA. Results of permanent prostate brachytherapy, 13 years of experience at a single institution. *Radiother Oncol*. 2004; 71: 23-8.

<sup>247</sup> Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, Fearn P, Jassal A, Presser J, Mullen E. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 2008; 179: S20-4.

<sup>248</sup> Cosset JM, Flam T, Thiounn N, Gomme S, Rosenwald JC, Asselain B, Pontvert D, Henni M, Debre B, Chauveinc L. Selecting patients for exclusive permanent implant prostate brachytherapy: the experience of the Paris Institut Curie/Cochin Hospital/Necker Hospital group on 809 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 71: 1042-8.

<sup>249</sup> P. J. Prada, M. Hevia, and G. Juan, "1125 low dose rate brachytherapy in localized prostate cancer: preliminary results after 5 years," *Archivos Espanoles de Urologia*, vol. 58, pp. 213–226, 2005.

<sup>250</sup> Prada PJ, Juan G, González-Suárez H, Fernández J, Jimenez I, Amón J, Cepeda M. Prostate-specific antigen relapse-free survival and side-effects in 734 patients with up to 10 years of follow-up with localized prostate cancer treated by permanent iodine implants. *BJU Int*. 2010; 106: 32-6.

<sup>251</sup> B. Guix, J. Bartrina, I. Henriquez, J. Tello, J. Vendrell, R. Serrate. Combined Treatment 3D-conformal Radiotherapy Plus HDR Brachytherapy as Treatment for Intermediate- or High-risk Prostate Cancer: Early Toxicity and Biochemical Outcome of a Dose-escalation Prospective Randomized Trial. *Radiother Oncol* 2007; 83: S39

<sup>252</sup> Ataman F, Zurlo A, Artignan X, van Tienhoven G, Blank LE, Warde P, Dubois JB, Jeanneret W, Keuppens F, Bernier J, Kuten A, Collette L, Pierart M, Bolla M. Late toxicity following conventional radiotherapy for prostate cancer: analysis of the EORTC trial 22863. *Eur J Cancer* 2004; 40: 1674-81.

<sup>253</sup> 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; 54: 1063-8.

<sup>254</sup> Barkati M, Williams SG, Foroudi F, Tai KH, Chander S, van Dyk S, See A, Duchesne GM. High-dose-rate brachytherapy as a monotherapy for favorable-risk prostate cancer: a Phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 82: 1889-96.

<sup>255</sup> Yoshioka Y, Nose T, Yoshida K, Oh RJ, Yamada Y, Tanaka E, Yamazaki H, Inoue T, Inoue T. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for localized prostate cancer: a retrospective analysis with special focus on tolerance and chronic toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003; 56: 213-20.

- 
- <sup>256</sup> Martinez AA, Pataki I, Edmundson G, Sebastian E, Brabbins D, Gustafson G. Phase II prospective study of the use of conformal high-dose-rate brachytherapy as monotherapy for the treatment of favorable stage prostate cancer: a feasibility report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001; 49: 61-9.
- <sup>257</sup> Martinez AA, Pataki I, Edmundson G, et al. Phase II prospective study of the use of conformal high-dose-rate brachytherapy as monotherapy for the treatment of favorable stage prostate cancer: a feasibility report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 61-69.
- <sup>258</sup> Prada PJ, Jiménez I, González H, Fernández J, Cuervo-Arango C, Méndez L. High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy in one fraction and transperineal hyaluronic acid injection into the perirectal fat for the treatment of favourable stage prostate cancer: treatment description and preliminary results. *Brachytherapy*. 2012 Mar-Apr; 11(2): 105-10
- <sup>259</sup> Zaorsky NG, Palmer JD, Hurwitz MD, Keith SW, Dicker AP, Den RB. What is the ideal radiotherapy dose to treat prostate cancer? A meta-analysis of biologically equivalent dose escalation. *Radiother Oncol*. 2015; 115: 295-300.
- <sup>260</sup> Dearnaley DP, Aird E, Bidmead AM. "High dose conformal radiotherapy in localized prostate cancer: The MRCRT01 randomized trial". *J Clin Oncol* 2002; 20: (suppl), 769.
- <sup>261</sup> Hanks GE, Krall JM, Hanlon AL, et al. "Patterns of care and RTOG studies in prostate cancer: Long-term survival, hazard rate observations, and possibilities of cure". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28: 39-45.
- <sup>262</sup> Prada PJ, Juan G, Gonzalez Suarez H, Fernandez J, Jiménez I, Amón J, Cepeda Marcos. Prostate-specific antigen relapse-free survival and side-effects in 734 patients with up to 10 years of follow-up with localized prostate cancer treated by permanent <sup>125</sup>iodine implants. *BJUI*, 2010 Jul, vol 106, Issue 1: 32-36
- <sup>263</sup> Joseph J, Al-Qaisieh B, Ash D, Bottomley D, Carey B. Prostate-specific antigen relapse-free survival in patients with localized prostate cancer treated by brachytherapy. *BJU Int* 2004; 94: 1235-8
- <sup>264</sup> Prada PJ, Hevia M, Juan G, Abascal JM, De la Rua MA, Abascal R, et al. BQ de baja tasa (I125) en el cáncer de próstata localizado. Resultados preliminares a 5 años. *Arch Esp Urol* 2005; 58(3): 213-26.
- <sup>265</sup> Denton A, Forbes A, Andreyev J, Maher EJ. "Non surgical interventions for late radiation proctitis in patients who have received radical radiotherapy to the pelvis". (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- <sup>266</sup> Zelefsky MJ, Hollister T, Raben A, Matthews S, Wallner KE. "Five-year biochemical outcome and toxicity with transperineal CT-planned permanent I-125 prostate implantation for patients with localized prostate cancer". *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Jul 15; 47(5):1261-6
- <sup>267</sup> Hayt nabb RE, Sauter TW, Wenderoth UK, Radical retropubic prostatectomy: morbidity and urinary continence in 418 consecutive cases. *Urology* 1994; 43 (2 Suppl): 47-51
- <sup>268</sup> Eastham JA, Kattan MW, Rogers E. Risk factors for urinary incontinence after radical prostatectomy (see comments). *J Urol*. 1996; 156: 1707
- <sup>269</sup> Koontz BF, Chino J, Lee WR, Hahn CA, Buckley N, Huang S, et al. Morbidity and cancer-specific antigen control with external beam radiation therapy plus low-dose-rate. Brachytherapy boost for low, intermediate and high risk prostate cancer. *Brachytherapy* 2009;8 (2): 191-6

---

<sup>270</sup> Prada PJ, Gonzalez H, Fernandez J, Bilbao P High-dose-rate intensity modulated brachytherapy with external beam radiotherapy improves local and biochemical control in patients with high-risk prostate cancer. *Brachytherapy* 2008; (10)7: 415-21

<sup>271</sup> González Suárez H. Colocación transperineal de ácido hialurónico en cara anterior del recto como protector de la mucosa rectal en pacientes que reciben tratamiento por adenocarcinoma de próstata con braquiterapia de baja tasa de dosis ( $I^{125}$ ). [tesis doctoral]. Ed. Teseo. 2009.

<sup>272</sup> Catalona WJ, Carvalhal GF, Mager DE. Potency, continence and complication rates in 1870 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol.* 1999; 162:433