



Universidad de Oviedo

PROGRAMA DE DOCTORADO: INVESTIGACIÓN EN MEDICINA

**ESTUDIO RANDOMIZADO EN CÁNCER DE PRÓSTATA ÓRGANO-CONFINADO
CON RADIOTERAPIA DE ALTA TASA DE DOSIS ASOCIADA A HIPOTERMIA
URETRAL VS RADIOTERAPIA DE ALTA TASA DE DOSIS SIN HIPOTERMIA.**

Elisabeth Estefanía Arrojo Álvarez



Universidad de Oviedo

PROGRAMA DE DOCTORADO: INVESTIGACIÓN EN MEDICINA

**ESTUDIO RANDOMIZADO EN CÁNCER DE PRÓSTATA ÓRGANO-CONFINADO
CON RADIOTERAPIA DE ALTA TASA DE DOSIS ASOCIADA A HIPOTERMIA
URETRAL VS RADIOTERAPIA DE ALTA TASA DE DOSIS SIN HIPOTERMIA.**

Elisabeth Estefanía Arrojo Álvarez



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: <i>“Estudio randomizado en cáncer de próstata órgano-confinado con radioterapia de alta tasa de dosis asociada a hipotermia uretral vs radioterapia de alta tasa de dosis sin hipotermia”.</i>	Inglés: <i>“Randomized study in clinically localized prostate cancer with high dose rate radiotherapy associated with urethral hypothermia vs high dose rate radiotherapy without hypothermia”.</i>
2.- Autor	
Nombre: ELISABETH ESTEFANÍA ARROJO ÁLVAREZ	DNI/Pasaporte/NIE:
Programa de Doctorado: Investigación en Medicina	
Órgano responsable: Comisión Académica del Programa de Doctorado Investigación en Medicina	

RESUMEN (en español)

INTRODUCCIÓN

El tratamiento combinado con radioterapia externa y boost de braquiterapia, asociado o no, al tratamiento hormonal con bloqueo androgénico para el carcinoma prostático de riesgo intermedio y/o alto, constituye a día de hoy un estándar de tratamiento por sus buenos resultados en lo referente al control de la enfermedad y seguridad del mismo.

Las toxicidades derivadas del tratamiento del carcinoma prostático, que son fundamentalmente de tipo urinario y digestivas, aunque no suelen ser severas, sí suelen ser frecuentes.

La uretra prostática, dado que se encuentra en el interior de la próstata, es una de las estructuras “sanas” que más dosis de radiación recibe, siendo por ello, una de las estructuras con mayor riesgo de toxicidades derivadas del tratamiento.

Basándose en la evidencia científica que confirma el efecto radiosensibilizante del oxígeno, se postula la hipótesis de que para minimizar la toxicidad a nivel uretral, que es el principal efecto adverso derivado del tratamiento braquiterápico, la aplicación de frío a la uretra (hipotermia uretral),

en cada implante de braquiterapia, tendría un efecto beneficioso.

La hipotermia uretral, daría lugar a una vasoconstricción que favorecería la hipoxia, haciendo el tejido uretral más radio-resistente, siendo una aplicación de frío tan localizada, que no comprometería el control local de la enfermedad.

OBJETIVOS

El objetivo de este estudio es analizar en pacientes diagnosticados de adenocarcinoma de próstata localizado de riesgo alto e intermedio, tratados con tratamiento radioterápico radical con irradiación externa y braquiterapia de alta tasa de dosis con ^{192}Ir , el posible beneficio de la asociación de hipotermia uretral durante la administración del tratamiento de braquiterapia. Se pretenden analizar:

Las tasas de control bioquímico, locorregional, metástasis a distancia, supervivencia libre de enfermedad, supervivencia causa específica y supervivencia global en ambos grupos (“Hipotermia” vs “No hipotermia”).

Toxicidades urinarias y digestivas en ambos grupos (“Hipotermia” vs “No hipotermia”).

Efecto de la hipotermia uretral en el control de la enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes con confirmación histológica de adenocarcinoma prostático, fueron aleatorizados a recibir el tratamiento estándar con radioterapia externa y boost de braquiterapia +/- bloqueo androgénico e hipotermia uretral, o este mismo tratamiento, sin hipotermia uretral.

En ambos grupos, se realizó el procedimiento estándar de braquiterapia prostática, con la única variación de colocar una sonda urinaria de 3 vías, para introducir en una de ellas, un termómetro que permitiera medir la temperatura uretral. En los pacientes que no se sometieron al protocolo de hipotermia, no se realizó ninguna modificación más sobre el protocolo estándar. Por otro lado, en los pacientes en los que se aplicó el protocolo de frío uretral, se utilizó esta sonda de 3 vías para realizar un lavado vesical continuo con suero frío (almacenado a una temperatura próxima a la temperatura de congelación),

durante el tiempo de irradiación.

Se midieron las temperaturas uretrales en todos los pacientes justo en el instante previo a comenzar la irradiación prostática (tras haber colocado las agujas de braquiterapia), y nuevamente, una vez finalizada la irradiación.

Se analizaron las toxicidades que presentaron los pacientes de manera periódica, así como la calidad de vida. Se realizó así mismo, un seguimiento sobre el control de la enfermedad con pruebas analíticas y de imagen en caso necesario.

RESULTADOS

Se observó, como el hecho de aplicar frío a nivel de la uretra (hipotermia uretral), tiene un impacto significativamente beneficioso sobre aquellas toxicidades relacionadas directamente con el daño al esfínter uretral, como son la incontinencia urinaria y la estenosis uretral. Se observó además, como el riesgo de impotencia, disminuyó de manera significativa en los pacientes sometidos al protocolo de hipotermia uretral.

No existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto al control de la enfermedad.

CONCLUSIONES

La aplicación de hipotermia uretral durante el tratamiento braquiterápico del cáncer de próstata de riesgo intermedio y/o alto, resulta beneficiosa, al disminuir de manera significativa, el riesgo de toxicidades derivadas del tratamiento radioterápico, sin efectos adversos derivados de la aplicación del frío a la uretra, ni afectación del control local ni a distancia de la enfermedad.

RESUMEN (en Inglés)

INTRODUCTION

Combined treatment with external beam radiotherapy plus brachytherapy boost, associated or not, to hormonal treatment with androgenic blockade for prostate carcinoma of intermediate and / or high risk, represents today a standard of treatment for its good results in relation to disease control and safety.

Toxicities from prostate's carcinoma treatment, which are mainly urinary and digestive, although not usually severe, are usually common.

Prostatic urethra, is located inside the prostate, being this way, one of the "healthy" structures receiving the highest radiation dose and with the highest risk of toxicities from the treatment.

Based on the scientific evidence confirming the radiosensitising effect of oxygen, is hypothesized that to minimize urethral toxicities, which is the main adverse effect derived from the brachytherapy treatment, the application of cold to the urethra (urethral hypothermia) in each brachytherapy implant, would have a beneficial effect.

Urethral hypothermia would lead to a vasoconstriction that would favor hypoxia, making the urethral tissue more radio-resistant, being the cold application so localized that it would not compromise the local control of the disease.

OBJECTIVES

The objective of this study, is to analyze in patients diagnosed with high or intermediate risk localized prostatic adenocarcinoma treated with radical radiotherapy with external beam irradiation and high dose rate brachytherapy with ^{192}Ir , the possible benefit of the association of urethral hypothermia during the brachytherapy irradiation, to minimize side effects from the treatment. The objectives are to analyze:

1. Rates of biochemical and locoregional control, distant metastases, disease-free survival, cause specific survival and overall survival in both groups ("Hypothermia" vs. "No Hypothermia").

2. Urinary and digestive toxicities in both groups ("Hypothermia" vs. "No Hypothermia").

3. Effect of urethral hypothermia in disease control.

MATERIAL AND METHODS

Patients with histological confirmation of prostatic adenocarcinoma were randomized to receive standard treatment with external beam radiotherapy and brachytherapy boost +/- androgen blockade and urethral hypothermia, or this same treatment, without urethral hypothermia.

In both groups, the standard prostatic brachytherapy technique was performed, with the only variation of placing a 3-way urinary catheter, to put inside one of the three ways, a thermometer to measure urethral temperature. In patients who did not undergo the hypothermia protocol, no further modification was made to the standard protocol. On the other hand, in patients in whom the urethral cold protocol was applied, this 3-way probe was used to perform a continuous bladder washing with cold serum (stored at a temperature close to freezing point), during the irradiation.

Urethral temperatures were measured in all patients just prior to the start of prostatic irradiation (after having placed the brachytherapy needles), and again, once the irradiation was completed.

We periodically analyzed toxicities from the treatment, as well as quality of life. A follow-up about disease control was also carried out with laboratory and imaging testing, if necessary.

RESULTS

The results showed how applying cold to the urethra (urethral hypothermia), had a significantly beneficial impact on those toxicities directly related to urethral sphincter damage, such as urinary incontinence and urethral stenosis. It was also observed, how the impotence risk, significantly decreased in those patients who received the urethral hypothermia protocol.

There were no statistically significant differences between the two groups in terms of disease control.

CONCLUSIONS

The application of urethral hypothermia during the brachytherapy treatment of intermediate and / or high risk prostate cancer has shown to be beneficial, as it significantly decreases the risk of toxicities derived from the radiotherapy treatment, without side effects from the application of the urethral hypothermia, nor impact on local or distant control of the disease.

BIBLIOGRAPHY

1. Heemsbergen WD, Al-Mamgani A, Slot A, Dielwart MF, Lebesque JV. Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival. *Radiother Oncol.* 2014;110(1): 104-109.
2. Elkind MM, Swain RW, Alescio T, Sutton H, Moses WB. "Oxygen, nitrogen, recovery and radiation therapy". Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1965:442-446
3. Gray LH, Conger AD, Ebert M, Hornsey S, Scott OC. "The concentration of oxygen dissolved in tissues at the time of irradiation as a factor in radiotherapy". *Br J Radiol.* 1953 Dec;26(312):638-48.
4. Thomlinson, R. H. "Reoxygenation as a function of tumor size and histopathological type". In *Proc. Carmel Symposium on Time and Dose Relationships in Radiation Biology as Applied to Radiotherapy.* Carmel, 1969. BNL 50203 (C-57), p. 242.
5. Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW et al. Erectile function after permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 893-902.

Agradecimientos

Esta tesis doctoral ha sido posible no sólo gracias a mi esfuerzo personal, sino también a la ayuda incondicional de otras personas.

Por ello, me gustaría agradecer en primer lugar, al director de la misma, el Dr. Pedro. J. Prada, excelente profesional y persona, al que agradezco enormemente sus enseñanzas, consejos, y dedicación durante estos años.

No puedo dejar de agradecer tampoco la ayuda que me ha brindado otra gran profesional, Esther, dedicando muchas horas de su tiempo a recabar parte de la información necesaria para esta tesis.

Una especial mención merece también José Fernández, por su colaboración con el análisis estadístico, y sus consejos siempre tan valiosos.

Y finalmente, pero no por ello menos importante, debo agradecer su apoyo incondicional a mi familia, padres, hermano, marido, y muy especialmente a mis hijos, Mateo y Martín, por brindarme el apoyo y las fuerzas necesarias para afrontar todos los retos a los que me enfrento.

Por aquellos que “sin estar”, están siempre conmigo...

ÍNDICE

1. Introducción.....	5
1.1. La irradiación como tratamiento radical en el cáncer de próstata..	34
1.1.1. Tipos de radioterapia prostática.....	34
1.1.1.1. Radioterapia conformada 3D sin intensidad modulada. (3DCRT).	34
1.1.1.2. Radioterapia conformada 3D con intensidad modulada (IMRT).	35
1.1.1.3. Radioterapia guiada por imagen (IGRT).....	35
1.1.1.4. Radioterapia estereotáxica extracraneal (SBRT.....	35
1.1.1.5. Protonterapia.....	36
1.1.1.6. Braquiterapia prostática.....	37
1.1.1.6.1. Generalidades.....	37
1.1.1.6.2. Tipos de braquiterapia	39
1.1.1.6.3. Ventajas frente a otras técnicas	42
1.1.1.6.4. Posibles desventajas	45
1.2. Toxicidad radioterápica.....	45
1.3. Cirugía del cáncer de próstata	48
1.4. Radioprotectores y radiosensibilizantes	50
1.4.1. El efecto del oxígeno.	50
1.4.2. Importancia de la hipoxia clínica para la radioterapia.....	52

1.4.3. Reoxigenación tumoral.....	53
1.4.4. Radioprotectores	54
1.4.4.1. El frío como radioprotector.....	54
2. Objetivos	57
3. Hipótesis	61
4. Material y métodos.....	65
4.1. Sujetos del estudio.....	67
4.2. Diseño del estudio.	69
4.3. Definición de grupos de riesg.....	71
4.4. Esquema de tratamiento	72
4.5. Radioterapia externa.....	74
4.6. Braquiterapia intersticial con planificación intraoperatoria en tiempo real.....	76
4.7. Hormonoterapia	81
4.8. Hipotermia uretral.....	82
4.9. Recogida y análisis de datos.....	84
4.9.1. Definiciones.....	84
4.9.2. Especificación de dosis.....	84
4.9.3. Trazado de volúmenes	85
4.9.4. Histogramas dosis-volumen. Criterios de restricción	88
4.10. Criterios de exclusión.....	88
4.11. Variables del estudio.....	89

4.12. Desarrollo del estudio	91
4.12.1. Evaluación pretratamiento	91
4.12.2. Evaluación de las revisiones.....	92
4.13. Análisis estadístico.....	93
4.13.1. Diferencias entre los grupos.....	93
4.13.2. Control de la enfermedad.....	93
4.13.3. Toxicidades.....	94
4.13.4. Supervivencia	96
4.13.5. Evaluación de la respuesta. Definiciones	97
4.13.6. Evaluación de la toxicidad	98
4.13.7. Evaluación de la Calidad de Vida	102
5. Resultados	106
5.1. Características basales y del tratamiento.....	108
5.2. Temperatura uretral	108
5.3. Resultados oncológicos	109
5.4. Efectos secundarios.....	115
5.4.1. Toxicidades genitourinarias	115
5.4.2. Toxicidades digestivas.....	152
5.4.3. Calidad de vida	174
6. Discusión	178
6.1. Justificación.....	180

6.2. Aspectos clínicos.....	181
6.2.1. Temperatura uretral.....	181
6.2.2. Hipotermia uretral.....	182
6.2.3. Ácido hialurónico.....	186
6.3. Resultados oncológicos	187
6.4. Complicaciones.....	188
6.5. Calidad de vida	191
7. Conclusiones.....	195
8. Acrónimos.....	199
9. Bibliografía.....	205

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Cáncer de próstata.

El cáncer de próstata constituye un problema socio sanitario de primer orden en los países industrializados, representando la neoplasia no cutánea más frecuentemente diagnosticada en los hombres en Estados Unidos (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 (6 de cada 10 hombres mayores de 65 años). La edad media al diagnóstico es en torno a los 66 años^(1, 3).

Se estima que en el año 2005 se diagnosticaron en EE.UU. 232.900 nuevos casos y murieron por esa enfermedad 30.500 varones ⁽²⁾.

Según los últimos datos de GLOBOCAN, (un proyecto de la “International Agency for Research on Cancer” para estimar la incidencia, mortalidad y prevalencia de los principales tipos de cáncer en 184 países) el cáncer más frecuente en España en hombres en 2012 fue el cáncer de próstata. Según la International Agency for Research on Cancer, el cáncer de próstata es además, el cáncer con una incidencia más alta en hombres en España (27853 casos nuevos en 2012, lo que equivale a una tasa bruta de 120.5/100.000 y una tasa estandarizada por edad de 65,2 casos /100.000 habitantes) ^(3,4).

Los datos de Mortalidad por Cáncer en España del GLOBOCAN 2012, sitúan el cáncer de próstata como la tercera causa de muerte por cáncer en los hombres, detrás del cáncer pulmonar y del colorectal ^(3,4), situándose también en el tercer lugar en frecuencia según datos proporcionados por el Instituto Nacional de Estadística ⁽⁵⁾.

La Asociación americana del cáncer (“American cancer society”) estima alrededor del 58% la proporción de cánceres prostáticos son órgano - confinados ⁽⁶⁾. Aplicando este porcentaje a la tasa española estimada de incidencia, 38 nuevos casos/100.000 hombres/año serán diagnosticados cada año en España de un tumor únicamente localizado a nivel de la glándula prostática.

1.1.1. Anatomía.

La próstata es la glándula accesoria más grande del aparato reproductor masculino; rodea a la uretra desde la base de la vejiga hasta el diafragma urogenital.

En la historia de la medicina ha sido quizá la glándula que ha sido objeto de más controvertidas teorías sobre su función dentro de la fisiología del aparato reproductor masculino.

Las funciones globales de las glándulas sexuales accesorias del aparato genital masculino son: gelificación, coagulación y licuefacción del semen, protección de los espermatozoides y acondicionamiento de la mucosa uretral ⁽⁷⁾. Pero la contribución biológica exacta “per se” de la glándula prostática continua desconocida.

La primera descripción anatómica de la próstata se remonta a la Grecia clásica, en el siglo IV aC., por el anatomista Serófilo ⁽⁸⁾.

Está adherida anteriormente a la sínfisis del pubis por el ligamento puboprostático y está separada posteriormente del recto por la fascia de Denonvillier, que la une superiormente al peritoneo e inferiormente al diafragma urogenital ⁽¹⁰⁾.

Las vesículas seminales y los conductos deferentes penetran en la zona postero-superior de la glándula y entran en la uretra a través del verumontanum ⁽¹⁰⁾.

Está formada por una porción glandular y otra fibromuscular, y tiene forma de castaña. 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 ⁽¹⁰⁾.

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 ⁽¹⁰⁾.

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 ⁽¹⁰⁾.

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 vesicoprostática y se dividen en ramas capsular y uretral que irrigan las zonas externa e interna de la próstata, respectivamente ⁽¹¹⁾.

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 ⁽¹¹⁾.

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 ⁽¹¹⁾.

Inervación de la próstata: la próstata está profundamente inervada por haces neurovasculares que contienen fibras parasimpáticas procedentes de los nervios esplácnicos de la pelvis (D2, S3 y S4) y las fibras simpáticas que se originan en el plexo hipogástrico inferior. Estos haces tienen su trayecto hacia los cuerpos cavernosos y esponjosos del pene. Estos haces vasculares son fundamentales a la hora de la preservación de la función eréctil del varón ⁽¹¹⁾.

1.1.2. Epidemiología.

El cáncer de próstata es la neoplasia maligna no cutánea más frecuentemente diagnosticada, y es la segunda causa de muerte por cáncer en los varones americanos, después del cáncer de pulmón ⁽¹²⁾.

Su distribución geográfica no es uniforme en todo el mundo, debido a la introducción del cribado.

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, que constituye la principal fuente de información a nivel mundial para conocer la incidencia y prevalencia de las distintas enfermedades ⁽¹³⁾.

Según la base de datos Globocan 2002 la mayor incidencia la registran los países más desarrollados, con tasas entre 6 y 13 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 ⁽¹⁴⁾.

El cáncer de próstata, es a día de hoy el segundo tipo de cáncer más frecuente en hombres en todo el mundo, pero en Europa y España, es desde hace algunos años, el primero en número de diagnósticos (360.000 nuevos casos en 2012 en la Europa de los 27, y 33.370 nuevos casos en España en 2015). Así, en España, el cáncer de próstata es ya el tumor más frecuente en varones (Figura 1), 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 80 años.

	CASES	%
Prostate	33370	22
Colon & Rectum	24764	17
Lung	22430	15
Urinary Bladder	17439	12
Stomach	5150	3
Lip, Oral Cavity & Pharynx	4980	3
Liver	4252	3
Non Hodgkin's Lymphomas	4190	3
Leukaemias	3782	3
Kidney	3590	2
ALL (Except skin non melanoma)	148827	100



Figura 1. Diez causas principales de incidencia de cáncer en varones en España en 2015. (REDECAN)

Existen algunas diferencias en las tasas de mortalidad por cáncer de próstata entre las provincias Españolas (Figura 2). Las tasas crudas de mortalidad oscilan entre el 11,5 por 100.000 habitantes en las provincias con menor mortalidad (Melilla) hasta el 49,76 por 100.000 habitantes en las provincias de mayor mortalidad (Soria). En Asturias la tasa cruda de mortalidad fue superior a la media de España (Figura 3), siendo de 39,65 por 100.000 habitantes en 2015 ^(15,16).

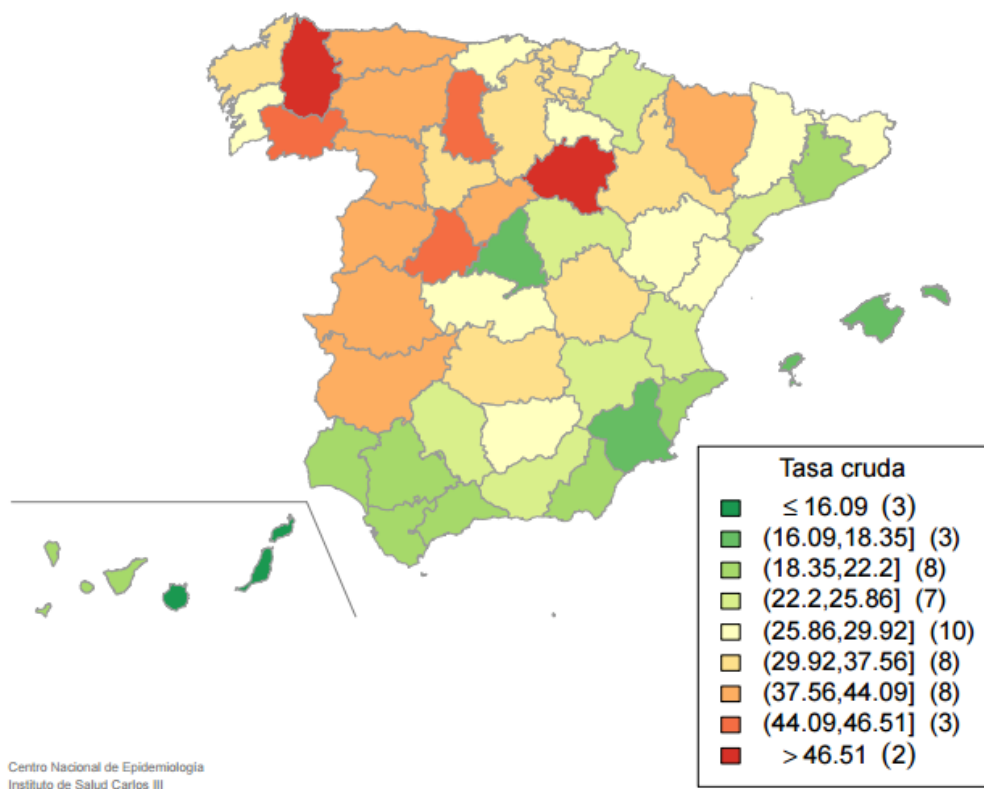


Figura 2. Tasas crudas de mortalidad por cáncer de próstata en España por provincia en 2015.

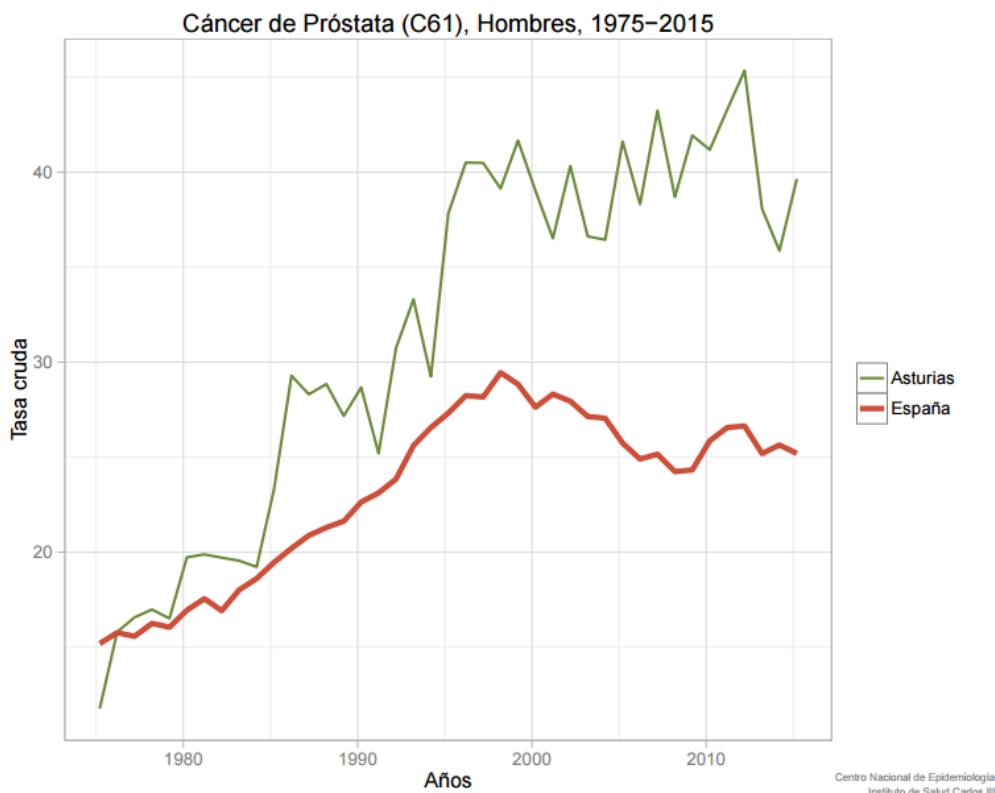


Figura 3. Tasas crudas de mortalidad por Cáncer de Próstata en Asturias vs España.

Entre los varones, el tumor maligno más frecuentemente diagnosticado en Asturias durante el período 2001-2004 fue el cáncer de próstata, que aportó un 18,2% del total de tumores en este sexo, seguido del de pulmón, próstata, colon y recto (tabla 1) ⁽¹⁶⁾.

CIE10	Localización	Orden	Casos	%
C61	Próstata	1	2606	18.2
C33-34	Pulmón	2	2519	17.6
C18-21	Colon-recto	3	2019	14.1
C66-68	Vejiga*	4	1430	10.0
C00-14,30-32	Cabeza-cuello	5	1215	8.5
C16	Estómago	6	631	4.4
C80,26,39,48,76	Otros	7	578	4.0
C22	Hígado	8	444	3.1
C64-65	Riñón	9	435	3.0
C82-85,96	Otr.Linfomas	10	404	2.8

Tabla 1.- Incidencia por cáncer. Localizaciones tumorales con mayor número de casos incidentes en varones. Número absoluto de casos, porcentaje sobre total de tumores.

* incluye tanto los tumores malignos como los de comportamiento incierto e "in situ"

En Asturias

los datos provenientes de la Consejería de Salud muestran que en el periodo entre 2001-2004, los tumores más frecuentes en los varones residentes en Asturias (próstata, pulmón y colon-recto) tienen una razón mortalidad/incidencia de 0,29, 0,91 y 0,51 respectivamente. Estos indicadores han disminuido, especialmente el del cáncer de próstata, con respecto a los del periodo 1991-2000 que eran 0,46, 0,96 y 0,55, respectivamente ⁽¹⁶⁾.

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 ⁽¹⁵⁾.

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 ⁽¹⁷⁾.

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 ⁽¹⁸⁾. El modelo hereditario sería el de un gen autosómico dominante de un alelo raro ⁽¹⁹⁾.

Debe señalarse, sin embargo, que la definición de “edad temprana” con respecto al screening de PSA está sufriendo modificaciones y puede constituir un factor de confusión en la identificación de personas de alto riesgo.

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 ⁽¹⁹⁾.

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 ⁽²⁰⁾. Esta transformación la lleva a cabo una enzima denominada 5 α -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 ⁽²¹⁾. 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 ^(22,23).

Los resultados finales del estudio PCPT han demostrado que el tratamiento con finasteride de pacientes inicialmente sanos disminuye significativamente la prevalencia del cáncer de próstata a siete años. La finasteride actúa reduciendo los niveles de dihidrotestosterona dentro de las células prostáticas al inhibir la acción de la 5 α -reductasa. En resumen, los datos actualmente conocidos sugieren una relación positiva de los andrógenos con la carcinogénesis prostática ^(24,25).

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 ⁽²⁶⁾.

Aunque hasta la fecha hay poca evidencia de que el receptor de IGF (IGF-IR) esté amplificado o sobre expresado en los canceres prostáticos, sino al contrario, esta contraregulación 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 oncogen PIK3 , de forma que la unión entre el IGF y su receptor no influiría en la proliferación y supervivencia celular ⁽¹⁷⁾.

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. 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) ^(28,29,30,31).

1.1.4. Histopatología.

La glándula prostática normal tiene dos elementos histológicos fundamentales: el tejido glandular (unas 60 glándulas túbulo-alveolares) y 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 de una capa en los túbulos (figura 4).

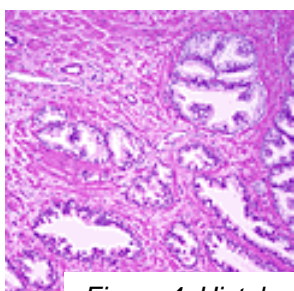


Figura 4. Histología de glándula prostática normal.

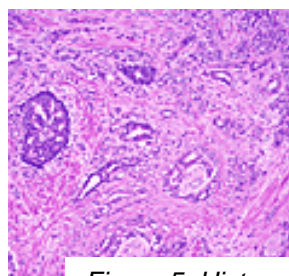


Figura 5. Histopatología del adenocarcinoma de próstata.

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 cáncer de próstata 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 ⁽³²⁾.

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 ⁽³³⁾.

El 95% de los tumores prostáticos son adenocarcinomas con diferentes grados de diferenciación (Figura 5). Solo el 5% son carcinomas de células transicionales ⁽¹⁷⁾.

La OMS los clasifica en:

- Tumores epiteliales: adenocarcinoma (acinar pequeño, acinar grande, cribiforme y trabecular sólido), carcinoma de células transicionales, carcinoma escamoso, carcinoma indiferenciado.
- Tumores no epiteliales: rhabdomyosarcomas, leiomyosarcomas, tumor carcinoide, carcinosarcoma, melanoma maligno y tumor filodes.
- Tumores 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 postero-externa, 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 ⁽³⁴⁾.

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 ⁽³³⁾.

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 (figura 6), 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 ⁽³³⁾.

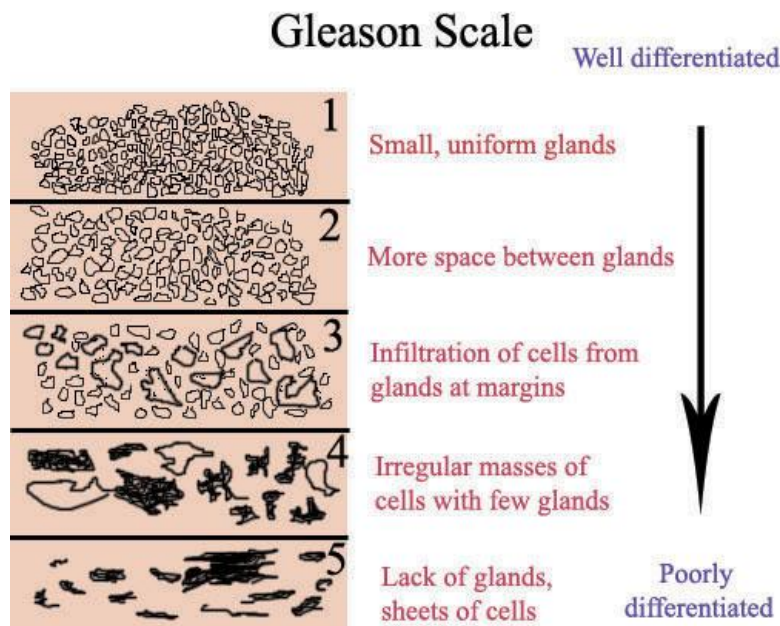


Figura 6. Diagrama de estadificación de Gleason.

1.1.5. Clínica.

En la mayoría de los casos el cáncer de próstata cursa de forma asintomática. Aquellos pacientes que presentan sintomatología, 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 de eyaculado. La impotencia puede ser la manifestación de un cáncer que se ha diseminado fuera de la cápsula prostática comprometiendo 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, síndromes paraneoplásicos por la producción de hormonas ectópicas (astenia, anorexia, adelgazamiento) y coagulación intravascular diseminada (CID) ⁽¹⁷⁾.

1.1.6. Diagnóstico.

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 otro, a fin de ofrecer un tratamiento ponderado al paciente ⁽³⁷⁾.

En la actualidad disponemos de los siguientes estudios:

- Historia clínica y exploración física (con tacto rectal de la próstata)
- Hemograma y bioquímica completa con PSA
- Ecografía transrectal y biopsia prostática
- Radiografía de tórax
- TAC ó 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 ⁽³⁸⁾.

En el pasado, el cáncer de próstata era diagnosticado mediante el TR 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 detecta por la elevación en sangre del Antígeno Prostático Específico (PSA).

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 drásticamente ⁽³⁹⁾.

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 ⁽⁴⁰⁾.

Pequeños aumentos de PSA pueden corresponder tanto a una HBP como a un cáncer de próstata, pero la probabilidad de encontrar cáncer de próstata en la biopsia aumenta a medida que se elevan los valores de PSA ⁽⁴¹⁾.

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 varias tomas de cada lóbulo. Cuando se toman más de 6 cilindros el porcentaje de detección de cáncer es mayor, alcanzando un porcentaje que puede llegar hasta el 97% ^(42,43,44,45,46).

En el contexto clínico apropiado, la biopsia transrectal es la forma de identificar al portador de esta enfermedad. Aproximadamente uno de cada tres pacientes biopsiados tiene cáncer ⁽⁴⁶⁾.

La ecografía, TAC y RNM (figuras 7a y 7b) nos aportará información sobre el tamaño prostático, la presencia de nódulos visibles, la ocupación de los ángulos vesículo-prostáticos y de la afectación capsular o de las vesículas seminales. Si existen dudas sobre la afectación de vesículas deberían biopsiarse ⁽⁴⁶⁾.

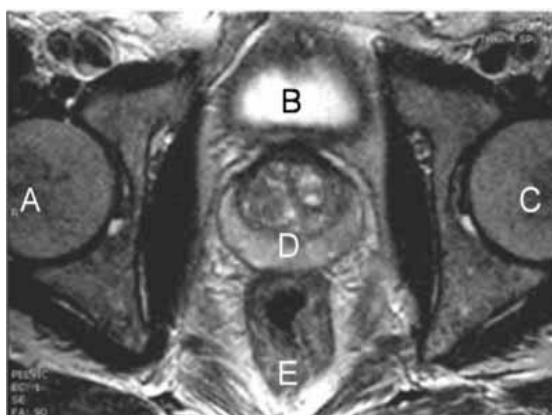




Figura 7a. Ecografía transrectal.

Figura 7b. RMN de la próstata - examen normal (A: cadera derecha, B: vejiga, C: cadera izquierda, D:

La Tomografía axial computarizada sólo debería ser solicitada en caso de tumores localizados T1c-T2 con valores de Gleason de 6 ó superiores y PSA de 20 ng/ml o superiores, o en aquellos tumores T3 para poder tener algún hallazgo significativo ⁽⁴⁷⁾.

La resonancia magnética (RM) con sonda endorrectal se está utilizando de manera creciente aunque muy lentamente en la estadificación por imagen del cáncer de próstata. Nadie debería dudar que la RM con sonda endorrectal puede ser más certera que el dedo examinador a la hora de definir el riesgo de enfermedad extraprostática, en base a la valoración de la extensión extracapsular, de la invasión de seminales o incluso del volumen tumoral ⁽⁴⁸⁾.

Según las recomendaciones disponibles en la bibliografía urológica, la RM aparece como una opción recomendable para afinar en el estudio de extensión del cáncer de próstata en casos dudosos ⁽⁴⁹⁾.

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 ⁽⁵⁰⁾.

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 ⁽⁵¹⁾.

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 ⁽⁵²⁾.
- Biopsia ecodirigida de la próstata ⁽⁴¹⁾.
- Estadificación local de los pacientes con cáncer de próstata ⁽⁵³⁾.
- Monitorización de la respuesta al tratamiento ⁽⁵⁴⁾.
- Evaluación de la morfología del ápex prostático ⁽⁵⁵⁾.
- Detección de cáncer residual después de tratamiento con Radioterapia ⁽⁵⁶⁾.
- Detección de cáncer residual en los pacientes con cáncer de próstata en estadio A ⁽⁵³⁾.
- Detección de recidiva pélvica después de cirugía radical de próstata o vejiga ⁽⁵³⁾.
- Aplicación de radioterapia intersticial prostática ⁽⁵³⁾.
- Aplicación de crioterapia transperineal prostática ⁽⁵³⁾.
- Aplicación transrectal de ultrasonidos de alta frecuencia en la próstata ⁽⁵⁴⁾.

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 ⁽⁶²⁾.

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 ⁽⁶³⁾.

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 ⁽⁶⁴⁾.

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 ⁽⁶⁵⁾.

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 ⁽⁶⁶⁾.

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%. 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% ^(67,68,69).

1.1.7. 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 y escoger el tratamiento basándose en la extensión de la enfermedad. La extensión de la enfermedad se relaciona directamente con el pronóstico.

Estadificación clínica

Para el diagnóstico de extensión clínico parece adecuado el uso de técnicas de diagnóstico por imagen. La 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 computarizada (TAC) o resonancia magnética (RNM).

Aunque en ocasiones se visualizan ganglios linfáticos aumentados de tamaño, muy pocos pacientes experimentan 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 gammagrafía ósea patológica se sitúa en torno a un 4% ⁽⁷⁰⁾.

Estadificación anatomopatológica

En general, para la clasificación patológica se requiere una prostato-vesiculectomía radical ⁽⁷¹⁾, 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:

- la clasificación de Whitmore-Jewett ⁽⁷²⁾.
- la clasificación de la Unión Internacional contra el cáncer, más conocida como TNM ⁽⁷¹⁾.
- la clasificación histológica de Gleason ⁽³³⁾.

CLASIFICACION DE W-J

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, trígono, 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 hormono-resistentes.

CLASIFICACIÓN TNM

Tumor primario (T)

- 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. (Figura 8).

*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.

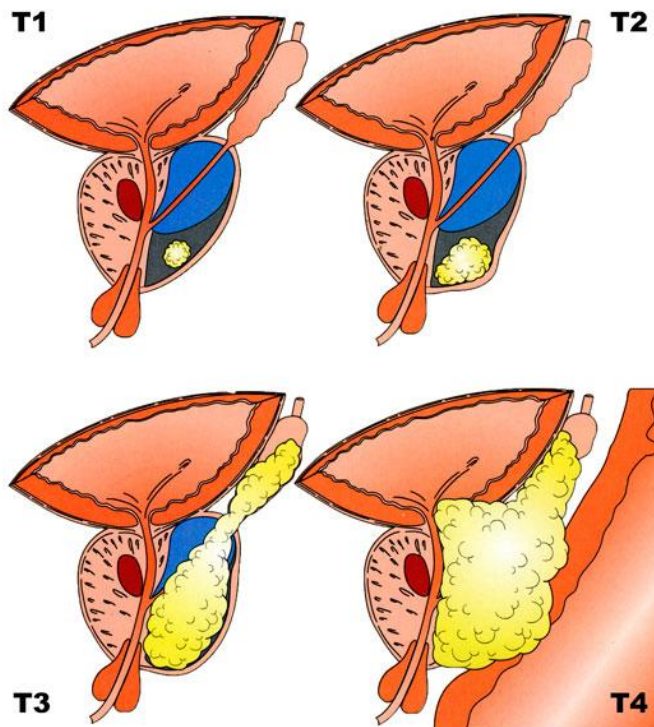


Figura 8. Clasificación TNM del tumor primario

Ganglios linfáticos regionales (N)

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

*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.

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, y 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 presentar células tumorales indiferenciadas; están compuestos por láminas solidas, cordones o nidos sólidos tumorales, con necrosis 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 (figuras 9a, 9b, 9c, 9d, 9e).



Figura 9(a) Microscopía Óptica Próstata - Gleason 1: patrón morfológico con presencia de glándulas uniformes, pequeñas, adosadas entre si, sin estroma intermedio (sin invasión) y con límites periféricos netos.



Figura 9 (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.

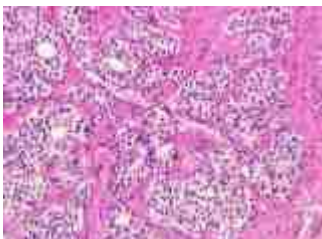


Figura 9 (c) Microscopía Óptica Próstata - Gleason 3: glándulas irregulares de talla variable, con imágenes de invasión del estroma. Cuando se ven glándulas muy pequeñas o agregados de células pequeñas se gradúa como 3b, y 3c cuando se advierte un patrón cribiforme o papilar.

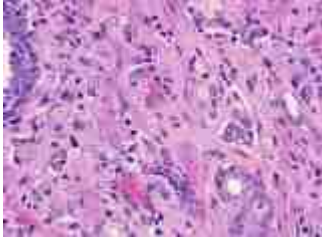


Figura 9 (d) Microscopía Óptica Próstata - Gleason 4: ausencia de formación glandular con una marcada anaplasia nuclear. Se correspondería con un grado III de Mostofi o con un adenocarcinoma pobremente diferenciado.

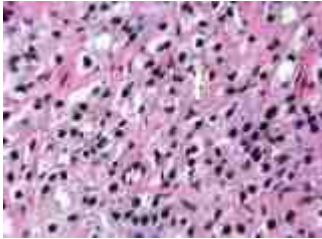


Figura 9 (e) Microscopía Óptica Próstata - Gleason 5: Presencia de elementos celulares anaplásicos, de elementos celulares de talla pequeña y núcleos hiper cromáticos, entre los que ocasionalmente se puede identificar formaciones glandulares o vacuolas intracitoplásmicas.

Pronóstico

La 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 ⁽⁷³⁾, como puede verse en la siguiente tabla:

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

Tabla 2.- Probabilidad de progresión a 10 años según la puntuación de Gleason

A partir de los factores pronósticos se han desarrollado diversos nomogramas para calcular los riesgos de diseminación de los tumores

prostáticos ^(74,75,76,77,78). 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 3).

Grupos de riesgo en el cáncer de próstata			
	T(TNM)	Gleason	PSA
Riesgo bajo	≤ T2a	≤ 6	≤ 10
Riesgo intermedio	T2b	7	10.1-20
Riesgo alto	≥T2c	8-10	> 20

Tabla 3.- Grupos de riesgo en el cáncer de próstata

Partin ⁽⁷⁹⁾ elabora un nomograma a partir de un análisis multi-institucional combinando 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 para 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 órgano-confinada.

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.

1.2. La irradiación como tratamiento radical en el cáncer de próstata.

Múltiples estudios han demostrado que el tratamiento con dosis convencionales con radioterapia externa (EBRT), no es capaz de erradicar completamente la enfermedad prostática local en la mayoría de los pacientes tratados. Con el aumento del uso de planes conformados 3D y la disponibilidad de técnicas como la IMRT, IGRT, SBRT o protonterapia, las dosis de prescripción pueden ser administradas a la próstata con una mayor fiabilidad, lo que conlleva una mejora en los resultados de los tratamientos.

Estudios monoinstitucionales y cooperativos han demostrado un excelente control bioquímico en pacientes con riesgo intermedio y alto tratados con esquema de escalada de dosis. Estos estudios han llevado al desarrollo de ensayos randomizados que han demostrado una mejoría en los resultados de supervivencia libre de recaída de PSA, en particular para pacientes con riesgo intermedio y alto.

El argumento fundamental para la escalada de dosis en pacientes con riesgo alto o intermedio es que, los malos resultados obtenidos en estos pacientes, podrían deberse a dosis de radioterapia inadecuadas a la próstata como se observa según los datos de biopsias postradioterapia, más que a la enfermedad metastásica oculta.

Por otro lado, debe tenerse en cuenta que la escalada de dosis de radioterapia presenta como inconveniente un aumento en cuanto a la toxicidad del tratamiento.

1.2.1. Tipos de radioterapia prostática:

1.2.1.1. Radioterapia conformada 3D sin intensidad modulada. (3DCRT):

La característica fundamental de la planificación 3D es el uso de un acelerador con múltiples haces de radiación con aperturas de campo diseñadas usando proyecciones “Beam’s-eye-view” (basadas en lo que el “ojo” del profesional que realiza la planificación ve), que son conformadas a la forma del PTV, permitiendo administrar dosis de tratamiento adecuadas a tumor, protegiendo mejor los tejidos sanos.

1.2.1.2. Radioterapia conformada 3D con intensidad modulada (IMRT).

A diferencia del tratamiento 3DCRT en el que el planificador define la forma y dosis de radiación que se dará desde cada campo de tratamiento, los planificadores definen la dosis “límite” u “objetivo” para el volumen blanco y los tejidos sanos, los cuales definirán la distribución de dosis deseada en la planificación IMRT. Estos límites típicamente consisten en el máximo y mínimo límite de dosis en los volúmenes blanco, y la dosis y dosis-volumen en los tejidos sanos. El planificador especifica tantos “límites” individuales para un volumen blanco o tejido sano como desee, dando a cada uno su propio peso o límite de dosis según su importancia clínica.

1.2.1.3. Radioterapia guiada por imagen (IGRT).

Frente al resto de técnicas, aporta como ventaja el posibilitar el uso de la imagen para ajustar la movilidad del volumen blanco y la incertidumbre de posicionamiento y adaptar potencialmente el tratamiento a la respuesta tumoral. Facilita el posicionamiento 4D del volumen blanco y la reproducibilidad inter e intrafracción, lo cual contribuye a una disminución en lo que se refiere a la toxicidad debida al tratamiento.

1.2.1.4. Radioterapia estereotáxica extracraneal (SBRT)

La radioterapia estereotáxica extracraneal, es una técnica de irradiación de alta precisión que permite irradiar con dosis ablativas, lesiones localizadas fuera del cráneo, como son tumores o metástasis pulmonares, hepáticas, suprarrenales, vertebrales, tumores de páncreas, de próstata o tumores cabeza y cuello.

Los tratamientos de SBRT dado que conllevan dosis de irradiación muy elevadas, deben ser muy precisos, asegurando en todo momento el perfecto posicionamiento del paciente, para evitar efectos indeseables del tratamiento.

Esta técnica presenta como fundamental ventaja, que el número de sesiones administradas es reducido (entre 1 y 5), frente a los tratamientos convencionales que se demoran varias semanas, debido a que la dosis en cada fracción es muy alta.

Como inconvenientes cabe destacar, que no es una técnica disponible en muchos servicios de oncología radioterápica por la falta de tecnología apropiada, y que requiere métodos estrictos y verificaciones que aseguren el correcto posicionamiento, por el riesgo que conllevaría una desviación de estas dosis de radiación ablativas.

Aún no existe suficiente evidencia científica que demuestre un claro beneficio a nivel de curación/toxicidades de esta técnica sobre técnicas como la IMRT y/o IGRT.

1.2.1.5. Protonterapia.

La protonterapia, se diferencia fundamentalmente de las técnicas convencionales de radioterapia en el tipo de energía que utiliza, siendo en este caso, protones en lugar de fotones que son la energía utilizada en los tratamientos de IMRT, IGRT convencionales.

Los protones, tienen la capacidad de permitir realizar irradiaciones con un grado de conformación muy alta. Esto se traduce, en que con los cálculos dosimétricos adecuados, se pueden planificar los tratamientos de tal manera, que estos protones descarguen la mayor parte de su energía destructiva donde

se encuentra el tumor, minimizando al máximo la dosis de “radiación de salida”. Debe tenerse en cuenta, que los haces de radiación atraviesan el cuerpo del paciente y van perdiendo energía conforme ésta va siendo absorbida por los tejidos. La dosis de radiación que persiste más allá del volumen blanco, hasta la salida del haz de radiación del paciente, es lo que se conoce como “radiación de salida”.

La ventaja de los protones, es que permiten conformar muy bien las dosis de radiación al volumen tumoral blanco, minimizando la dosis de radiación que reciben los tejidos sanos circundantes. Gracias a esto, el tejido sano resulta menos expuesto a la radiación, y las complicaciones del tratamiento son potencialmente menores, por lo que pueden plantearse tratamientos con dosis de radiación más altas que incrementen la probabilidad de curación del tumor.

Actualmente, pese a que esta técnica se ha extendido en los últimos años, son pocos los centros que disfrutan de esta tecnología, y no hay grandes estudios que demuestren el beneficio real de esta técnica sobre las técnicas más convencionales.

1.2.1.6. Braquiterapia prostática:

1.2.1.6.1. Generalidades.

Las mejoras tecnológicas, han permitido que los tratamientos radioterápicos se administren con una mayor precisión, más seguridad y mejor potencial para el control de la enfermedad. Dosis más altas y teóricamente más eficaces, pueden ser administradas ahora de manera rutinaria. Este concepto conocido como “Escalada de dosis”, se ejemplifica con el tratamiento del cáncer de próstata, para el que múltiples ensayos clínicos randomizados muestran un beneficio de dosis más altas de radiación para el tratamiento del cáncer de próstata ^(98,99,100,101,102).

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 ^(103,104,105,106,107,108,109,110)

especialmente en los primeros, si bien es cierto que datos procedentes de diversos estudios ^(111,112) parecen confirmar también una mejora de la respuesta con el aumento de dosis en los tumores de bajo riesgo.

La evidencia científica, ha dado lugar por tanto, a buscar como objetivo de los tratamientos con radioterapia, el 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. Posteriormente, en 1952, Flocks et al. inyectaron una solución de oro radioactivo intraprostático en un paciente con carcinoma de próstata durante una cirugía abierta.

La base para la implantación de semillas guiada por ultrasonido (US) se estableció a finales de los sesenta mediante la descripción de Kratochwil del primer transductor de punción para la orientación unidimensional de los EE.UU. y el trabajo pionero de Watanabe en el cribado prostático. En 1972, Whitmore et al. describieron la implantación de semillas de yodo-125 retropúbicas mediante una operación abierta con disección de ganglios linfáticos pélvicos. Ya en 1977, Court y Chassagne, comienzan a realizar implantes temporales de iridio.

Llegamos así, a principios de los años 80, a la era moderna de la braquiterapia definida fundamentalmente por dos grandes avances:

1. 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.

2. El 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.

En 1981, se introdujo en Estados Unidos, la implantación de semillas guiada por ultrasonidos en tumores abdominales y se desarrolló una técnica para la colocación precisa de agujas en la próstata guiada por ecografía transrectal. Esto fue seguido en 1983, por una técnica para la implantación de la semilla guiada por la exploración ultrasónica transrectal. Ese mismo año, Fornage describió la biopsia prostática guiada por exploración transrectal.

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..

La palabra braquiterapia, etimológicamente, significa “irradiación a corta distancia” y es un procedimiento terapéutico que permite administrar la irradiación directamente en el interior del “volumen blanco” posibilitando así el tratamiento con dosis muy altas de irradiación, lo que se traduce en una mejora del control local de y supervivencia de la enfermedad, sin incrementar las toxicidades, ya que se trata de una irradiación muy selectiva, que incrementa las dosis administradas a los volúmenes “blanco” sin aumentar las recibidas por los llamados órganos de riesgo.

1.2.1.6.2. Tipos de braquiterapia.

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.

Braquiterapia con implantes permanentes o de baja tasa de dosis

El material radiactivo se implanta de manera definitiva en el interior de la glándula prostática (figura 10), donde irá realizando su acción terapéutica

durante el tiempo de vida del material radiactivo. No se retira una vez el isótopo ha finalizado su “vida” radiactiva.

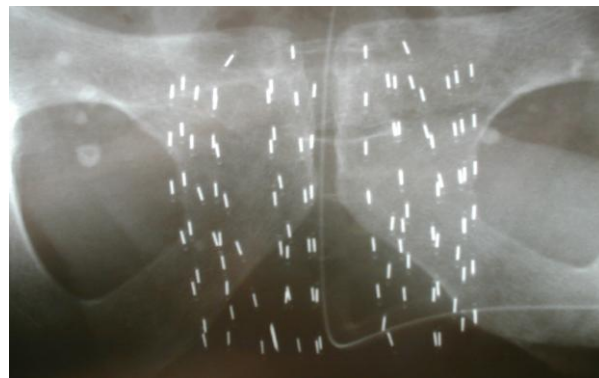


Figura 10. Implante de semillas de ^{125}I .

Se utilizan 2 tipos de isótopos para este fin, ^{125}I y ^{103}Pd , que se presentan en forma de semillas, (figuras 11 y 12) que pueden estar sueltas o unidas en tiras de 10 por un hilo de sutura de Vicryl®.



Figura 11. Semillas de ^{125}I .

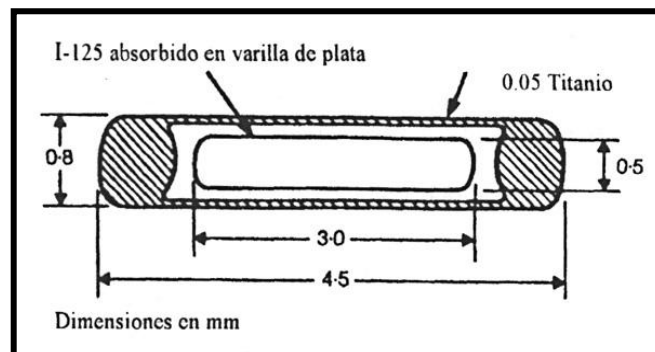


Figura 12. Esquema de una semilla de ^{125}I .

Estos isótopos se diferencian básicamente en:

- La actividad, definiéndose esta como: cantidad de transformaciones nucleares por unidad de tiempo.
 - La actividad del ^{125}I es del 10% a los 6 meses y del 0% a los 12 meses, mientras que en el caso del ^{103}Pd es del 10% a los 2 meses y del 0% a los 6 meses.
- La vida media, definiéndose esta como: tiempo para que la actividad del isótopo se reduzca a la mitad de su valor inicial.
 - La vida media del ^{125}I es de 60 días mientras que la del ^{103}Pd es de 17 días.
- La energía de irradiación que producen. Ambos producen radiación gamma pero a diferentes energías: 28 keV para el ^{125}I vs 21 keV para el ^{103}Pd .

No hay diferencias en cuanto a eficacia entre ambos isótopos.

Braquiterapia con implantes temporales o de alta tasa de dosis

Con este tipo de implante, el material radiactivo no queda implantado de manera permanente en el interior de la próstata, sino que solo se introduce de manera temporal.

Se introduce la fuente que produce la irradiación, que en este caso es de ^{192}Ir (Figura 13), y deposita la energía dentro de la próstata. Una vez depositada ésta, la fuente se retira no quedando ningún material radiactivo en el interior de la próstata. Esta técnica, permite administrar dosis altas en pocos minutos.

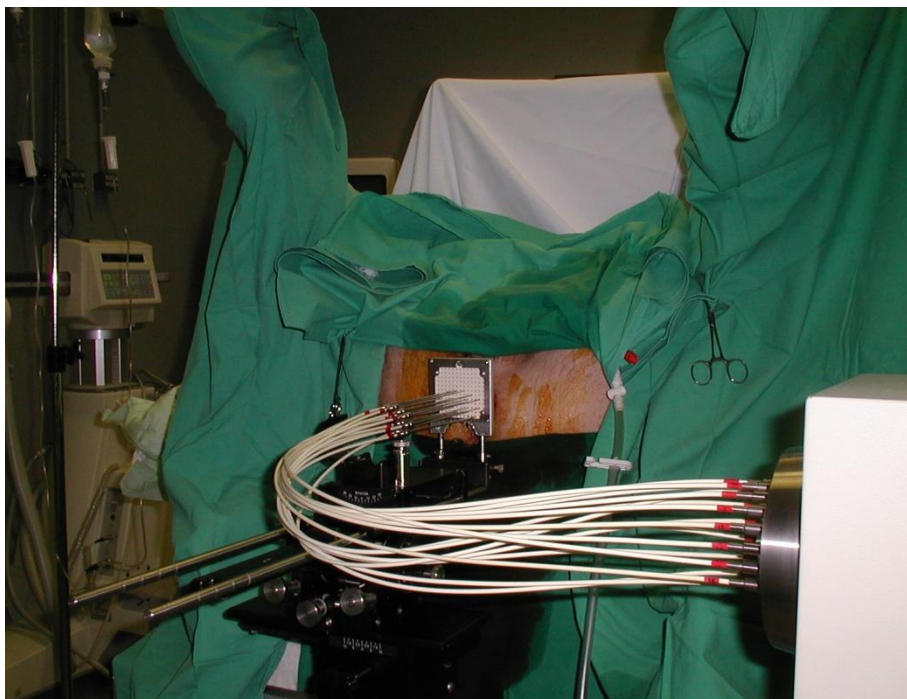


Figura 13. Tratamiento con Alta tasa de dosis

En la tabla 4 se pueden ver las dosis empleadas en las diferentes variantes de tratamiento.

Isótopos	Monoterapia	RTE + boost
^{125}I	145 Gy	100-110 Gy
^{103}Pd	115-120 Gy	80-90 Gy
^{192}Ir	950 Gy x 4	1.150 Gy x 2

Tabla 4. Dosis administradas según isótopos radioactivos

1.2.1.6.3. Ventajas frente a otras técnicas.

➤ Frente a la irradiación externa

Las ventajas de la braquiterapia frente a la irradiación externa, se resumen fundamentalmente en tres cuestiones:

1. Un menor riesgo de desviaciones indeseables de dosis por movimientos prostáticos o de los órganos de riesgo adyacentes.

En el caso de la radioterapia externa, ésta es muy sensible a los cambios de posicionamiento del paciente y/o estructuras “blanco” u órganos de riesgo, ya que pequeños desplazamientos pueden provocar grandes diferencias entre la dosis prescrita y la dosis real recibida por el paciente. Este riesgo, se minimiza en el caso de la braquiterapia, ya que mediante el implante de agujas intersticiales, la próstata queda fijada de manera que no se producen desviaciones indeseables en la dosis real administrada.

2. Una menor duración del tratamiento.

Mientras que el tratamiento curativo del cáncer de próstata con radioterapia externa únicamente tiene una duración de 8 semanas o más de tratamiento diario, el tratamiento braquiterápico se realiza en unas horas en un solo día. Es además, al igual que la radioterapia externa, un procedimiento ambulatorio.

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.

3. La posibilidad de administrar dosis de radiación mucho mayores que con radioterapia externa.

Está demostrado que la respuesta a la radiación de los tumores de próstata es dosis dependiente, lo que significa que dosis de radiación más alta consiguen un mejor control local y supervivencia libre de enfermedad.

La braquiterapia, permite administrar de manera segura, dosis de radiación mucho más altas que la radioterapia externa, fundamentalmente por dos motivos:

- El hecho de depositar la radiación directamente en el interior de la próstata, y no mediante una irradiación externa que necesariamente atravesará tejidos sanos, permite aumentar sin grandes toxicidades, la dosis a administrar llegando hasta niveles mucho más ablativos.
- El gradiente ó caída de dosis en braquiterapia es mucho mayor que en radioterapia externa, lo que significa que la dosis disminuye de manera mucho más radical en los tejidos adyacentes al volumen blanco que con la radioterapia externa.

Con braquiterapia de alta tasa de dosis, pueden alcanzarse dosis biológicas de hasta 13.000 cGy,

Estas características, que permiten incrementar de manera segura las dosis de tratamiento cuando se usa el tratamiento braquiterápico, hacen que esta técnica permita conseguir mejores resultados curativos en el tratamiento del cáncer de próstata que cuando se usa únicamente radioterapia externa.

En el caso de la radioterapia externa, ésta es muy sensible a los cambios de posicionamiento del paciente y/o estructuras “blanco” u órganos de riesgo, ya que pequeños desplazamientos pueden provocar grandes diferencias entre la dosis prescrita y la dosis real recibida por el paciente. Este riesgo, se minimiza en el caso de la braquiterapia, ya que mediante el implante de agujas intersticiales, la próstata queda fijada de manera que no se producen desviaciones indeseables en la dosis real administrada.

➤ **Frente a la cirugía**

Es un tratamiento ambulatorio mínimamente invasivo; que se realiza con raquianestesia. Esto representa una gran ventaja, especialmente en pacientes con alto riesgo para someterse a una anestesia general. Los pacientes son dados de alta entre 6 y 8 horas tras el tratamiento sin sonda urinaria. No existen toxicidades agudas ni crónicas significativas derivadas del tratamiento, lo que permite una incorporación del paciente a su vida laboral y social de forma inmediata.

La evidencia científica demuestra que tanto el tratamiento curativo con radioterapia como con cirugía del cáncer de próstata, presentan tasas de control de la enfermedad y supervivencia equiparables.

Las grandes diferencias entre estos dos tipos de estrategias curativas son referidas a las tasas de complicaciones que son menores en el caso del tratamiento radioterápico, en el que se da la práctica ausencia de problemas del tipo incontinencia urinaria y se consigue una mayor preservación de la función eréctil.

1.2.1.6.4. Posibles desventajas.

Una potencial desventaja frente a la cirugía, se relaciona con la imposibilidad de realizar un estadiaje quirúrgico, aunque este problema puede solventarse en gran medida con una exploración clínica y ecográfica detallada, y con la toma de muestras adicionales de los tejidos circundantes de la próstata durante la realización de biopsias para el diagnóstico de la enfermedad.

También puede suponer una desventaja, el seguimiento de estos pacientes a través del PSA, ya que el marcador tumoral puede tardar varios años en alcanzar el nadir (cifra más baja) y éste puede presentar durante el seguimiento picos entre el primer y el quinto año tras la realización de la braquiterapia que pueden crear incertidumbres en la conducta a seguir. Ésta, debe encaminarse a no tomar decisiones precipitadas, ya que la mayoría de los enfermos evoluciona favorablemente.

1.3. Toxicidad radioterápica.

Existen tejidos sanos en la vecindad de la enfermedad tumoral que irremediablemente recibirán dosis de radiación, lo cual puede tener consecuencias de toxicidad que afecten directamente a la calidad de vida de los pacientes.

A la hora de prescribir un tratamiento, debe encontrarse un equilibrio entre el riesgo-beneficio de aplicar el mismo. Debe tratar de optimizarse el control tumoral pero manteniendo una calidad de vida al menos aceptable. Un tratamiento óptimo será aquel que consiga el mayor control tumoral con una menor toxicidad y por tanto una mejor calidad de vida.

Existen dos tipos fundamentales de toxicidad en función de momento tras el tratamiento radioterápico en que se presentan:

Dependiendo del momento de aparición de la misma, podemos dividir la toxicidad en:

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

En 1983 se publicaron los criterios de toxicidad de la radioterapia elaborados por la RTOG y la EORTC ⁽¹³⁶⁾ que diferencian entre toxicidad aguda y toxicidad crónica y son los más utilizados en la práctica clínica en Oncología Radioterápica.

Esta 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.

Deben establecerse restricciones de dosis que permitan conseguir no sólo un buen control tumoral sino también una toxicidad al menos aceptable. En 1991 Emami ⁽¹³⁵⁾ 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. 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

Órgano	TD5/5			TD50/5			complicación
	1/3	2/3	3/3	1/3	2/3	3/3	
Hígado	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 5. Dosis de tolerancia de Emami

“*Primum non nocere*”. Este principio que aparece en el juramento hipocrático es fundamental para reducir el riesgo de complicaciones derivadas del tratamiento. Deben conocerse todos los factores que pueden aumentar la toxicidad del tratamiento, y ajustar las dosis totales y la técnica adecuada a estos, para obtener un tratamiento seguro en términos de control de la enfermedad y de toxicidad.

En caso de ser necesario, deben tenerse en cuenta además medicamentos que pueden minimizar o aliviar las toxicidades producidas por el tratamiento (como la orgoteína, o los factores de crecimiento, o radioprotectores selectivos como la amifostina, etc.).

Una de las toxicidades más importante derivadas del tratamiento radioterápico del cáncer de próstata, puede ser la aparición, en un tercio de los pacientes, de síntomas urinarios moderados y transitorios, caracterizados por urgencia, aumento de la frecuencia, escozor, disminución del calibre del chorro miccional, especialmente durante la noche. Dichos síntomas responden al tratamiento médico con antiinflamatorios y alfa-bloqueantes y habitualmente se autolimitan en el tiempo aunque en ocasiones pueden suponer una causa importante de morbilidad secundaria al tratamiento para los pacientes.

La retención urinaria aguda es un riesgo conocido que puede ocurrir inmediatamente después de la braquiterapia y la incidencia varía en la literatura. Según análisis multivariantes, volúmenes de próstata más grandes y terapia hormonal previa son factores independientes que incrementan el riesgo

de retención urinaria aguda, aunque un factor de riesgo más importante para la retención urinaria aguda está relacionado con el trauma producido a la próstata durante la intervención.

En general, casi todos los pacientes tras braquiterapia prostática desarrollan síntomas urinarios como frecuencia urinaria, urgencia y ocasional incontinencia de urgencia. Dependiendo del isótopo usado, estos síntomas a menudo tienen un pico entre 1 y 3 meses tras el procedimiento y disminuyen progresivamente alrededor del período de 3 a 6 meses. La mayoría de los pacientes se benefician de manera significativa del uso de alfa-bloqueantes, que disminuyen esos síntomas en un 60 a 70% de los pacientes.

Varios informes han demostrado que los síntomas urinarios agudos y la morbilidad urinaria tardía después de la TPI se correlacione con las dosis al centro del target y la proximidad de la localización de las semillas a la uretra.

En cuanto a la toxicidad urinaria tardía más frecuente, es el desarrollo de estenosis uretral. La mayoría de las series han observado que las estenosis uretrales son más frecuentes en hombre con historia previa de RTU prostática. En la mayoría de los casos, las estenosis se pueden tratar con dilatación en el quirófano o en el seguimiento ambulatorio.

La morbilidad GI tardía puede ocurrir como sangrado rectal, úlcera rectal, o en casos raros, fístula prostato-rectal.

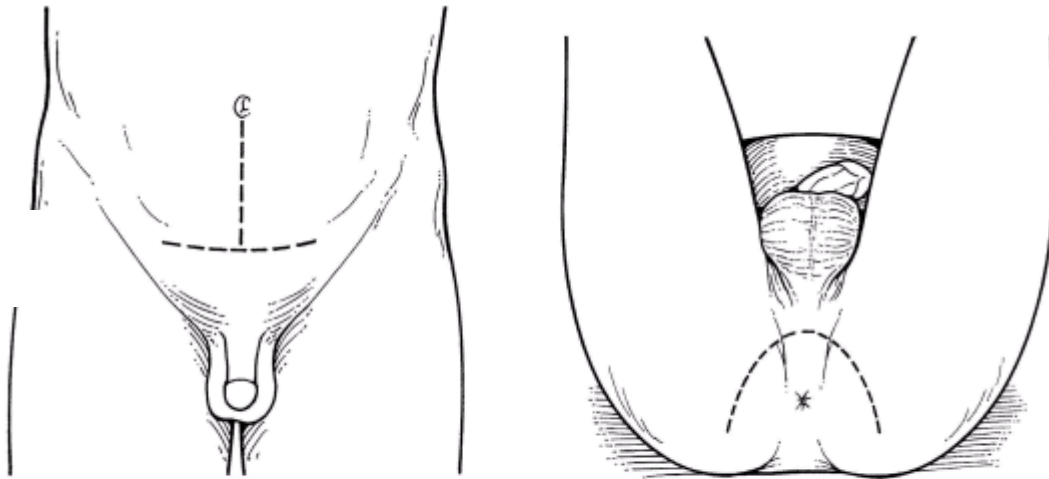
1.4. Cirugía del cáncer de próstata.

La cirugía del cáncer de próstata es una opción terapéutica curativa en el caso de tumores sin metástasis a distancia.

El tipo de cirugía más frecuente para el cáncer de próstata es la prostatectomía radical, en la que el cirugía extirpa la glándula prostática completa junto con un margen de tejido alrededor, incluyendo las vesículas seminales.

Existen diversos tipos de aproximación para realizar una prostatectomía radical (Figura 14):

- Abierta: mediante una prostatectomía radical retropúbica, o mediante una aproximación perineal.
- Cerrada: mediante una aproximación laparoscópica o prostatectomía robótica.



Retropubic Approach

Perineal Approach

Figura 14. Tipos aproximación quirúrgica en prostatectomía radical

Los riesgos derivados de una cirugía del cáncer de próstata son comunes a muchos otros tipos de cirugía como son:

- Efectos adversos derivados de la anestesia.
- Hemorragias.
- Trombosis en las extremidades inferiores o pulmonares.
- Daños a órganos vecinos.
- Infecciones del lecho quirúrgico.

Otros riesgos específicos de la cirugía del cáncer prostático que ocurren en un alto porcentaje de pacientes son:

- La incontinencia urinaria.
- Problemas de disfunción eréctil.

El hecho de que la cirugía y la radioterapia, como estrategias curativas del cáncer de próstata consigan resultados de control de la enfermedad muy similares, con la ventaja de la radioterapia no supone una operación “abierta” y tiene tasas de efectos secundarios menores que la cirugía, es lo que ha hecho que la radioterapia se haya convertido en una opción terapéutica curativa muy extendida a día de hoy para el tratamiento del cáncer de próstata.

1.5. Radioprotectores y radiosensibilizantes.

1.5.1. El efecto del oxígeno.

Hace ya décadas que clínicos y radiobiólogos demostraron que restringir el flujo sanguíneo a un tejido disminuía la respuesta a la radiación. Pensaban que era debido a efectos metabólicos, pero en 1951, Read ⁽¹³⁶⁾ demostró que el oxígeno sensibilizaba a las células a través de un mecanismo radio-químico. Ahora, se sabe que el oxígeno es el mejor radio-sensibilizador que se conoce ^(137,138,139,140).

Las células de mamíferos hipóxicas son de 2,5 a 3 veces menos radiosensibles que las células bien oxigenadas, reflejando múltiples mecanismos cuyas contribuciones específicas no son bien conocidas. El mecanismo principal debe ser una combinación del oxígeno con un electrón no emparejado en la capa más externa de un radical libre, para dar un peróxido que es más estable y tóxico que el radical libre. Si el radical está en el DNA, el daño puede ser “fijado” y llevar más difícilmente a la reparación. Dado que la vida media de un radical puede ser de microsegundos ⁽¹⁴¹⁾, el oxígeno debe estar presente cerca del DNA en el momento de la irradiación para radiosensibilizar. Añadirlo incluso 1/100 de segundo después de la exposición es ineficaz.

En la figura 15 ⁽¹³⁸⁾, se muestra como las curvas de supervivencia varían con la concentración de oxígeno.

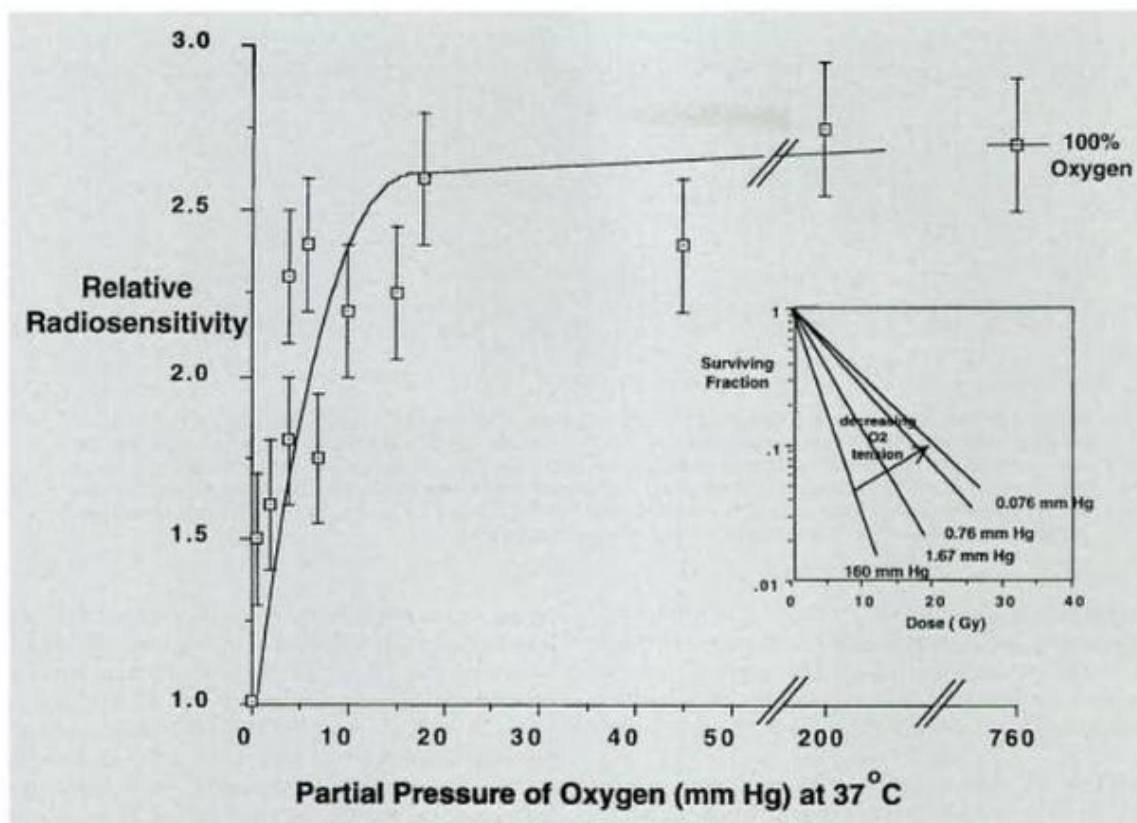


Figura 15. Curva de relación entre la sensibilidad celular a la radiación y la presión parcial de oxígeno en el momento de la irradiación. Los datos fueron obtenidos numerando en número de aberraciones en anafase de células tumorales en una ascitis de Erlich, pero se obtuvieron también curvas similares para muerte de bacterias. Alrededor del 50% de la sensibilización total por el oxígeno se ve a una presión parcial de aproximadamente 4mmHf a 37°C. La figura muestra curvas de supervivencia para distintos niveles de oxigenación.

La respuesta de las células a la radiación ionizante es por tanto, fuertemente dependiente del oxígeno. La mejora en el daño por radiación por oxígeno es dosis-dependiente.

Cuando la radiación es absorbida por un material biológico, se producen radicales libres. Estos radicales son moléculas altamente reactivas y son estos radicales los que rompen los puentes químicos, producen cambios químicos e inician la cadena de eventos que llevan al daño biológico. Pueden ser producidos bien directamente en la molécula blanco (habitualmente el DNA) o

indirectamente en otras moléculas celular y difundir lo suficientemente lejos para alcanzar blancos de daño crítico. La mayoría de los efectos indirectos ocurren por radicales libres producidos en agua, ya que está constituido el 70-80% de las células de los mamíferos. Se generan radicales libres que son moléculas inestables (R') que reaccionarán rápidamente con el oxígeno si está presente para formar radicales RO₂ que posteriormente sufren una reacción para formar radicales ROOH en la molécula blanco. Así se crea un cambio estable en la composición química del blanco y se dice que el daño es químicamente "fijado". Consecuentemente, este daño es reconocido por los patrones biológicos que participan en la reparación del daño del DNA para generar procesamiento enzimático para reparar lesiones los cuales pueden tener éxito. En ausencia de oxígeno, o en presencia de especies reductoras, las moléculas R' inestables tienen una vida media más larga y pueden reaccionar con H⁺, restaurando así su forma química original sin la necesidad de intervención biológica y enzimática.

1.5.2. Importancia de la hipoxia clínica para la radioterapia.

La oxigenación tisular es críticamente dependiente del flujo capilar. Si la sangre está "estancada", como puede estar en los capilares tumorales, la tensión de oxígeno arterial y venosa tienen una importancia secundaria. ^(142,143,144). No es por tanto, sorprendente que los tumores sólidos contengan focos de hipoxia ^(145,146,147,148,149,150,151,152,143). Esto puede ser debido al crecimiento tumoral de vasos sanguíneos imperfectos, necrosis, flujo sanguíneo enlentecido, u oclusiones temporales ⁽¹⁴⁴⁾. Las oclusiones temporales y el "shunt" sanguíneo, causan hipoxias transitorias que pueden ser tan o más importantes, que la respuesta global a la hipoxia sanguínea provocada por la difusión limitada.

Cuando dosis altas de radiación únicas de diferentes magnitudes son administradas a tumores experimentales y se establece la supervivencia clonogénica in vitro, la curva dosis-supervivencia tiene dos componentes: Uno inicial, descenso relativamente rápido según las células euóxicas son

destruidas, y uno segundo, con un descenso más lento resultante de una destrucción menos eficiente de las células hipoxicas radio resistentes ⁽¹⁴⁸⁾.

1.5.3. Reoxigenación tumoral.

Es importante saber que los tumores pueden re-oxigenarse durante un curso de radioterapia fraccionada. Si el 30% de los clones tumorales fueran hipóxicos y el 70% euóxicos, y no fuese a ocurrir ningún cambio en la distribución de la oxigenación durante el curso de las fracciones de tratamiento de 2 Gy, la mayoría de las células supervivientes, serían hipóxicas después de las primeras fracciones.

Una falta general de re-oxigenación es por tanto incompatible con altas tasas de control tumoral en la clínica. La re-oxigenación debe ocurrir, aunque la re-oxigenación incompleta podría aún ser una causa de algunos de los fallos del tratamiento. La magnitud del efecto de la re-oxigenación en la respuesta a múltiples fracciones de dosis se puede apreciar en la tabla 6. Por ejemplo, la dosis a un tumor que repetidamente vuelve a un 80 euóxicas-20 hipóxicas la mezcla celular, necesitaría ser un 15% más alta que si todas las células tumorales fuesen euóxicas.

RATIOS DE DOSIS PARA IGUAL SUPERVIVENCIA QUE EN "EUOXIA" CON UN FRACCIONAMIENTO DE 2 GY*	
RATIO DE CELULAS EUOXICAS/HIPOXICAS	FACTOR DE MODIFICACION DE DOSIS
100/0	1
90/10	1.07
80/20	1.15
70/30	1.23
60/40	1.35

* Asumiendo una constante de efecto de potenciación del oxígeno ("Oxygen enhancement ratio") de 2.5 para todas las dosis.

Tabla 6. Dosis de radiación para misma supervivencia en euoxia e hipoxia

1.5.4. Radioprotectores.

La propiedad del oxígeno crítica para la radiosensibilización es la afinidad de sus electrones. Después de descubrirse esto, se desarrollaron radioquímicos miméticos con el oxígeno, radiosensibilizadores con afinidad por los electrones ^(153,154,155) como el metronidazol, misonidazol, etanidazol, nimorazol y otros nitroimidazoles. Estos radiosensibilizadores son más fáciles de administrar que el oxígeno, y son menos rápidamente metabolizados, y por tanto pueden difundir más allá de los vasos sanguíneos en regiones hipoxicas del tumor ⁽¹⁵⁶⁾. La toxicidad ha limitado de algún modo su uso, pero hay evidencia de su eficacia clínica ^(157,158). Recientemente, se han desarrollado nuevos fármacos, como tirapazamina, que son selectivamente tóxicos para las células hipoxicas y podrían radiosensibilizar y quimiosensibilizarlos ^(154,159).

Muchos radioprotectores (medicamentos) basan su eficacia en la extracción de oxígeno de los tejidos produciendo condiciones de hipoxia durante la exposición a la radiación. La hipoxia es un mecanismo bien conocido de radioprotección.

1.5.4.1. El frío como radioprotector

El frío provoca una vasoconstricción que se traduce en un estrechamiento de los vasos sanguíneos resultado de la contracción de la pared muscular de los vasos, que conlleva una reducción del flujo sanguíneo, disminuyendo la cantidad de glóbulos rojos y por tanto de oxígeno. El mecanismo de hipoxia por frío podría ser similar al que se da en Raynaud. Esta situación de hipoxia, tal y como se reflejó anteriormente, favorece la radioresistencia de los tejidos.

Existen receptores de frío en vejiga y uretra ⁽¹⁶⁰⁾. Estos receptores envían señal al cerebro que produce una respuesta simpática de vasoconstricción. La vasoconstricción ocurre instantáneamente tras aplicar frío.

Además, la hipotermia podría producir radioprotección por otros dos mecanismos ⁽¹⁶¹⁾. El metabolismo reducido que acompaña a la hipotermia podría permitir una reparación del daño producido por la radiación más completa y eficaz. Además, las reacciones que producen el daño tras la absorción de la radiación pueden ser más lentas y menos completas, resultando en una sensibilidad reducida.

Estudios en animales han demostrado un efecto radioprotector de la hipotermia. Musacchia et al ⁽¹⁶²⁾, irradiaron hámster albinos con una irradiación corporal total con Co^{60} con dosis de 600 a 5000 rads. Indujeron frío corporal con una técnica de inyección de helio frío y oxígeno. Observaron una radorresistencia evidente en los hámster con depresión metabólica secundaria a la hipotermia. Los hámsters que habían recibido dosis de radiación superiores a los 2000 rads, mostraron un incremento en el tiempo medio de supervivencia.

Jevto et al ⁽¹⁶³⁾, realizaron también un estudio irradiando ratones en un estado de normotermia y posthipotermia con dosis letales de radiación. Los animales con hipotermia sobrevivían a la radiación el doble de tiempo que aquellos con normotermia. Los animales con hipotermia sobrevivían a la radiación el doble de tiempo que aquellos con normotermia.

2. OBJETIVOS

El objetivo de este estudio es analizar en pacientes diagnosticados de adenocarcinoma de próstata localizado de riesgo alto e intermedio, tratados con tratamiento radioterápico radical con irradiación externa y braquiterapia de alta tasa de dosis con ^{192}Ir , el posible beneficio de la asociación de hipotermia uretral durante la administración del tratamiento de braquiterapia, en lo que se refiere a protección de la mucosa uretral y su posible influencia en los resultados terapéuticos.

Para ello se establecieron los siguientes aspectos a analizar:

1. Determinar las tasas de control bioquímico, control locorregional y metástasis a distancia, supervivencia libre de enfermedad (locorregional o a distancia), supervivencia causa específica y supervivencia global en ambos grupos (“Hipotermia” vs “No hipotermia”).
2. Analizar en ambos grupos, durante y tras la finalización del tratamiento radioterápico, las tasas de las siguientes toxicidades:
 - a. Urinarias: Disuria, retención urinaria, incontinencia urinaria, estenosis uretral, polaquiuria, disfunción sexual y hematuria.
 - b. Digestivas: Diarrea, dolor/tenesmo rectal, sangrado rectal, fístula rectal y fisura anal.
3. Evaluar mediante un análisis multivariante que incluya posibles factores que puedan influir en los resultados (edad, grupo riesgo, nivel PSA, grado Gleason, estadio T, volumen prostático, cirugía uretral/prostática previa, dosis total de radioterapia, tratamiento hormonal), la relación entre:
 - a. Las tasas de control de la enfermedad y la aplicación o no del protocolo de hipotermia uretral.
 - b. Las toxicidades urinarias y digestivas registradas, y la aplicación o no del protocolo de hipotermia uretral.

3. HIPÓTESIS

La evidencia científica, pone de manifiesto la necesidad de administrar altas dosis de radiación a nivel prostático, para conseguir un adecuado control locoregional del cáncer de próstata.

1.- Los pacientes con carcinoma de próstata órgano-confinado que reciben tratamiento de altas dosis de irradiación con braquiterapia de alta tasa de dosis con ^{192}Ir , consiguen excelentes porcentajes de control local de la enfermedad.

2.- La mucosa uretral, debido a su situación anatómica en la glándula prostática, no está exenta de toxicidad al recibir una dosis de irradiación importante.

3.- Los pacientes que reciben el tratamiento radioterápico anteriormente mencionado, a los que se les asocia hipotermia uretral durante el tiempo de la administración de la irradiación en el tratamiento de braquiterapia, no presentarán alteraciones a nivel de la mucosa uretral, lo que se traducirá en ausencia de complicaciones uretrales.

4.- La hipotermia uretral, provocará una vasoconstricción que traerá consigo una situación de hipoxia en el interior de la uretra, que conllevará un mecanismo de radioprotección al hacer las células sanas más radiorresistentes debido a la menor cantidad de oxígeno.

5.- Los pacientes sometidos a hipotermia uretral durante el tratamiento de braquiterapia de alta tasa de dosis, tendrán una mejor calidad de vida.

6.- Los pacientes tratados con hipotermia uretral, no tendrán alteraciones significativas en el control bioquímico, locoregional o a distancia frente al grupo de pacientes en los que no se utiliza la hipotermia uretral.

7.- Los pacientes tratados con hipotermia uretral, no presentan complicaciones causadas por la hipotermia.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Sujetos del estudio.

Entre octubre de 2008 y diciembre de 2010, 116 pacientes, cuyas características se recogen en las tablas 7a y 7b con edades comprendidas entre los 44 y 77 años, diagnosticados de adenocarcinoma de próstata órgano confinado de riesgo intermedio o alto siguiendo los criterios D'Amico⁽¹⁶⁶⁾ fueron incluidos en el estudio. Fue criterio imprescindible la confirmación histológica.

	Características	Nº Pacientes (%)
Histología	Adenocarcinoma	100%
Estadio T	T1c	9,5%
	T2a	15,5%
	T2b	4,3%
	T2c	17,2%
	T3a	50,9%
	T3b	2,6%
Estadio N	N0	100%
Estadio M	M0	100%
Grupo riesgo	Alto	94,80%
	Intermedio	5,20%
Cirugía	No	93,9%
	RTU	6,0%
Bloqueo hormonal	No	33,6%
	12 Meses	66,4%

El diagnóstico del cáncer de próstata debía haberse producido en los 3 meses previos al inicio del tratamiento radioterápico.

Los pacientes debían tener un nivel intelectual y cultural que les permitiera completar encuestas acerca de su calidad de vida y posibles toxicidades previas o derivadas del tratamiento, así como comprender los objetivos del estudio, las fases del mismo, y ser capaces de dar su consentimiento por escrito para formar parte de él.

Características	Valor
Edad (media)	67,3 años - rango (44-77)
PSA (media)	20,1 ng/ml - rango (4,3-117,6)
Vol.Prostático (media)	33,9 cc - rango (11,3-73)

Tabla 7b. Características pacientes según la edad, valor de PSA y volumen prostático.

Se aplicó el protocolo de “hipotermia uretral” a 70 de los 116 pacientes.

Hubo 2 pacientes (1 del grupo “Hipotermia” y 1 del grupo “No hipotermia”) a los que nunca les disminuyó el valor del PSA tras el tratamiento radioterápico, por lo que se excluyeron del análisis de supervivencia, recidiva local y metástasis a distancia, dado que se consideraron tumores radio-resistentes. Estos pacientes dado que completaron el tratamiento radioterápico, sí se incluyeron en el análisis de toxicidades.

Hubo otros 2 pacientes que no quisieron completar el seguimiento después del tratamiento, por lo que fueron excluidos del estudio. No tenían ninguna toxicidad importante, ni ningún signo de recidiva en el momento de abandonar el estudio.

Así, 112 pacientes fueron incluidos en el estudio de “Recidiva bioquímica”, “Recidiva local y regional”, “Recidiva a distancia”, y “Supervivencia”, y 114 en el estudio de “Toxicidades” y “Calidad de Vida”.

El seguimiento medio fue de 7,4 años.

4.2 Diseño del estudio.

Se diseñó un estudio prospectivo de casos y controles, dividiendo los pacientes en dos grupos de tratamiento (Un grupo recibiría el tratamiento estándar del cáncer de próstata y un protocolo de hipotermia uretral, mientras que el otro grupo, no recibiría hipotermia uretral). – Figura 16-

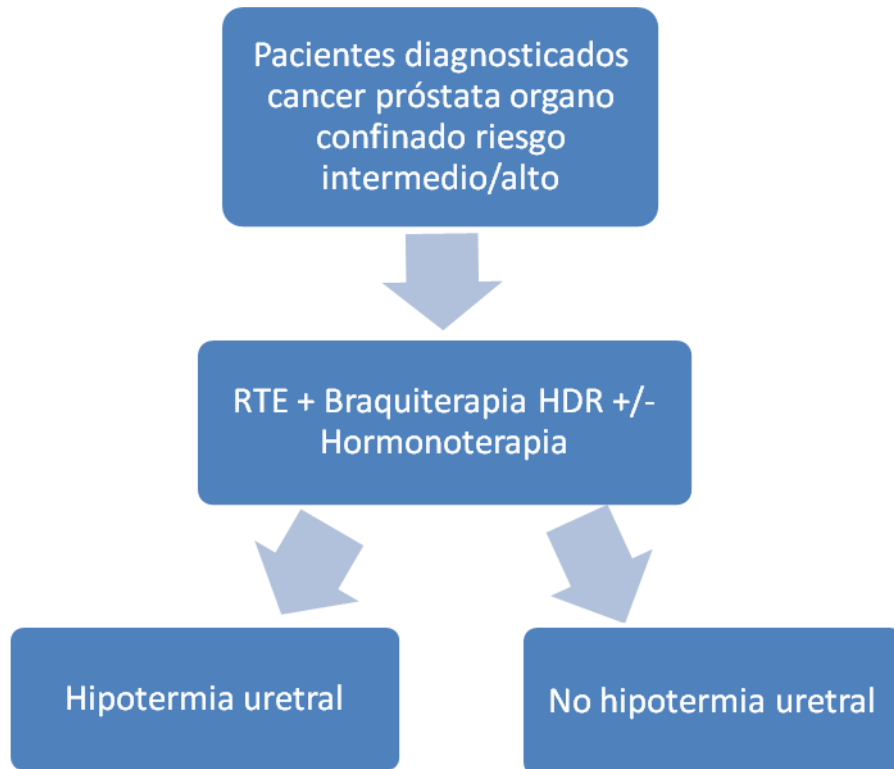


Figura 16. Esquema de tratamiento

Todos los pacientes debían cumplir los siguientes criterios de inclusión reflejados en el apartado 4.1.

La asignación de pacientes a cada uno de los dos grupos no se realizó basada en las características individuales basales de los mismos, sino que fue aleatoria.

Para estimar el tamaño muestral del estudio, se aceptó un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.2 en un contraste bilateral. Se estimó una tasa de

pérdidas de seguimiento del 10%. Se estableció como proporción estimada de pacientes con algún tipo de toxicidad derivada del tratamiento un 70%. Así mismo, se estableció una estimación de una reducción en el 50% de las toxicidades en los pacientes del grupo intervención (hipotermia).

Se realizó un cálculo de tamaño muestral para realizar un contraste de hipótesis para 2 proporciones independientes, que estableció un tamaño muestral de 35 sujetos en cada uno de los grupos.

Basándose en estos cálculos, se estableció un objetivo de tamaño muestral de 115 pacientes.

El estudio fue aprobado por el comité de ética, y se entregó consentimiento informado por escrito a los pacientes para su firma, siguiendo la “Declaración de Helsinki” del año 2000.

El estudio se diseñó estableciéndose 3 fases:

- **Fase 1: Inclusión de pacientes y tratamiento.**

Se calculó que esta fase duraría aproximadamente 3 años. La fecha prevista de comienzo fue septiembre de 2008.

- **Fase 2: Seguimiento y análisis de toxicidades y calidad de vida.**

Se estipuló realizar un seguimiento periódico tanto del control de la enfermedad como de las posibles toxicidades y calidad de vida durante un mínimo de 6 años para el control de la enfermedad, y durante 2 años para las cuestiones referidas a toxicidades del tratamiento y calidad de vida.

- **Fase 3: Análisis estadístico y resultados**

En esta fase, una vez finalizada la recogida de datos, se procedería al análisis de los mismos y extracción de resultados y conclusiones.

4.3 Definición de grupos de riesgo

Se realizó un estadiaje de la enfermedad basándose en la clasificación de la 6ª edición de la AJCC (“American Joint Committee on Cancer”) recogiendo la historia clínica detallada, un examen físico incluyendo un tacto rectal y estudios de imagen (TAC abdomino-pélvico y/o RM, scan óseo, y Rx de tórax).

A todos los pacientes se les realizó una analítica para determinar el valor de Antígeno prostático específico (PSA), y una determinación histológica del grado Gleason tras la realización de una biopsia transrectal con control ecográfico con el correspondiente análisis anatomopatológico.

Se utilizó la definición D’Amico ⁽¹⁶⁶⁾ para clasificar los pacientes en tres grupos de riesgo*:

- Riesgo bajo: Pacientes estadio T1c o T2a, con PSA <10 y Gleason <6.
- Riesgo intermedio: Pacientes estadio T2b, PSA:11-20 y/o Gleason 7.
- Riesgo alto: Pacientes estadio >T2b, PSA >20 y/o Gleason >7.

** Nota: Sólo se incluyeron en el estudio los pacientes de riesgo intermedio o alto.*

4.4 Esquema de tratamiento

Todos los pacientes recibieron el tratamiento “estándar” del cáncer de próstata de riesgo intermedio/alto, en el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Central de Asturias que consistía en:

- **Tratamiento con radioterapia externa :**

Consiste en un tratamiento con radioterapia externa (radioterapia externa) conformada 3D con 3-4 campos con una dosis total de 46 Gy con un fraccionamiento de 2 Gy/sesión, y sesiones diarias de lunes a viernes.

- Para este tratamiento, se establecieron las siguientes estructuras como volúmenes blanco y órganos de riesgo:
 - Órganos diana: próstata, vesículas seminales, ganglios iliacos internos y externos, presacos y ganglios obturadores.
 - Órganos de riesgo: Recto, Sigma, Vejiga, Caderas y Piel.

Las características dosimétricas del tratamiento se recogen a continuación (Tabla 8a).

<u>DOSIS PROSTATA RTE</u>	
Media	4559,5 cGy
Mínima	4159,0 cGy
<u>DOSIS VEJIGA RTE</u>	
Media	4065,5 cGy
Máxima	4685,2 cGy
<u>DOSIS RECTO RTE</u>	
Media	4054,6 cGy
Máxima	4709,9 cGy

- **Tratamiento con Braquiterapia intersticial de alta tasa de dosis (HDR) con ¹⁹²Ir:**

- Este tratamiento se realiza en 2 sesiones:
 - Un primer implante aproximadamente a la semana de comenzado el tratamiento con radioterapia externa.
 - Un segundo implante, aproximadamente a los 15 días del primero.

- Cabe destacar que el día que el paciente recibe el tratamiento con braquiterapia, no recibe la dosis correspondiente de radioterapia externa, y continúa con el tratamiento de radioterapia externa prescrito, al día siguiente (de lunes a viernes), de la aplicación de braquiterapia.
- Las dosis totales de braquiterapia más comúnmente prescritas para este tipo de pacientes son de 2300Gy en 2 sesiones, pudiendo modificarse en función de las características individuales de los pacientes a dosis menores: 2200 Gy, 2100Gy o incluso 1850Gy si el riesgo de toxicidades es muy alto.

Las características del tratamiento se recogen en las tablas 8b y 8c:

<u>DOSIS BRAQUITERAPIA</u>		<u>D-90 PROSTATA BT</u>	
1850 cGy	0,9%	Media	1161,5 cGy
2100 cGy	16,4%	Mínima	965 cGy
2200 cGy	6,0%	Máxima	1221 cGy
2300 cGy	76,7%	<u>DOSIS MEDIA URETRA BT</u>	
<u>Nº MEDIO AGUJAS BT</u>		HDR I	1216,6 cGy
HDR I	14,9 - rango (11-17)	HDR II	1222,5 cGy
HDR II	15 - rango (12-17)	<u>DOSIS MEDIA RECTO BT</u>	
		HDR I	668,4 cGy
		HDR II	674,8 cGy

tratamiento

Tabla 8c. Características tratamiento braquiterápico II

- **Tratamiento hormonal:**

- Se prescribe un bloqueo androgénico completo durante al menos 12 meses, en aquellos pacientes sin factores de riesgo que lo contraindiquen, y que aceptan este tratamiento y sus efectos secundarios.
- El tratamiento hormonal se inicia habitualmente entre 2 y 3 meses previos al inicio de la irradiación.

- **Hipotermia uretral**

Con objeto de analizar la hipótesis de la presente tesis doctoral, sobre el posible efecto beneficioso de aplicar “Hipotermia uretral” durante el tratamiento del cáncer de próstata, se dividieron los pacientes, previamente a iniciar ningún tipo de tratamiento radioterápico en 2 grupos:

- I. Un grupo no recibiría ningún tratamiento adicional.
- II. El otro grupo, recibiría tratamiento con “Hipotermia uretral”.

La asignación de los pacientes a cada uno de los grupos, se realizó de manera aleatoria, y no basándose en ninguna de las características “basales” de los pacientes ni su enfermedad.

Un 60,3% de los pacientes recibió tratamiento de hipotermia uretral.

4.5 Radioterapia externa

Previo al inicio del tratamiento con radioterapia externa, se realiza una sesión de simulación, donde se coloca al paciente en decúbito supino y se realiza un TAC que incluye desde aproximadamente L2 hasta debajo de la sínfisis del pubis.

Se construye una “cuna” para asegurar la inmovilización del paciente, y se comprueba que las caderas estén correctamente alineadas. Se instruye a los pacientes para que tengan en el momento de la simulación, la vejiga llena y el recto vacío, aplicándose un enema en caso de ser necesario. Se les indica además, que debe cumplir estos requisitos para cada sesión de radioterapia externa.

Se instruye además a los pacientes, para que permanezcan lo más inmóviles posible una vez que los técnicos de radioterapia les hayan colocado en la posición adecuada para recibir el tratamiento, para evitar errores en la aplicación de la dosis prescrita.

Se realizan placas radiográficas de control semanales.

El tratamiento se realiza con radioterapia externa conformada 3D con 3-4 campos. El volumen blanco incluye: la próstata, vesículas seminales, ganglios iliacos internos y externos, y ganglios obturadores. Los órganos de riesgo que se delimitan y a los que se aplican limitaciones de dosis son: Recto, Sigma, Vejiga, Caderas y Piel.

El campo de radiación, se delimita a nivel craneal a la altura de L5-S1 y a nivel caudal a nivel del orificio obturatriz.

Se aplica un margen a la próstata de entre 0,5 y 1cm, siendo algo más restrictivo con el margen posterior debido a la cercanía del recto. A los ganglios, se les aplica un margen de 0,7-0,8cm.

El tratamiento consiste en 23 sesiones diarias, de lunes a viernes, con un fraccionamiento de 2Gy/sesión lo que supondrá una dosis total de 46Gy. Únicamente se interrumpirá este tratamiento, cuando corresponda realizar el primer y segundo implante de braquiterapia, ya que en esos días, no se realizará tratamiento con radioterapia externa y/o en caso de extrema necesidad por averías u otras circunstancias de fuerza mayor. En caso de ser necesario, debido a una interrupción excesivamente prolongada en el tiempo, que pueda conllevar riesgos para la efectividad del tratamiento, se realizará el cálculo dosimétrico necesario para reajustar la dosis final, añadiendo sesiones de radioterapia externa si es necesario.

4.6 Braquiterapia intersticial con planificación intraoperatoria en tiempo real.

El tratamiento con braquiterapia intersticial, consiste en 2 implantes separados entre sí 2 semanas aproximadamente, que se realizan al igual que el tratamiento con radioterapia externa, de lunes a viernes.

El primer implante, se realizará tras una semana aproximadamente de tratamiento con radioterapia externa, y el segundo, 2 semanas después este. Debe destacarse que el día que se realiza el implante braquiterápico, el paciente no recibe tratamiento con radioterapia externa y ésta se reanuda al día siguiente de la realización de los implantes (de lunes a viernes).

El día previo a la realización del procedimiento de braquiterapia, el paciente se aplicará un enema para limpieza rectal, proceso que repetirá nuevamente el mismo día de la intervención a primera hora de la mañana.

En caso de pacientes con tratamiento antiagregante/anticoagulante, se sustituye el mismo por heparinas de bajo peso molecular, a dosis indicada una semana previa a la realización del procedimiento. Los pacientes reiniciarán su tratamiento habitual, después de finalizar el tratamiento braquiterápico, siguiendo las instrucciones del médico.

Todos los pacientes, contarán con una valoración pre-anestésica, previa al tratamiento braquiterápico, para verificar que no existe contraindicación para una anestesia epidural. Esta valoración, consistirá fundamentalmente en una consulta para revisión de los antecedentes médicos del paciente, una exploración física que incluya una valoración de la zona de punción para la anestesia para descartar fundamentalmente deformidades anatómicas que contraindiquen una anestesia epidural, y una valoración de la vía aérea. Se realizarán además, diversas pruebas como un electrocardiograma, un hemograma, una bioquímica, y un análisis de coagulación.

El paciente, acudirá al hospital el mismo día de la realización del implante en ayunas. El tratamiento será ambulatorio, permaneciendo el paciente ingresado tras el implante únicamente el tiempo necesario para recuperarse de la anestesia (unas 6-8 horas).

Para la realización del implante de braquiterapia, y una vez que el anestesista ha realizado el procedimiento de anestesia epidural, se coloca al paciente en posición de litotomía con las piernas flexionadas para conseguir una buena exposición de la zona perineal.

Tras una adecuada esterilización de la zona genital y perineal, se realiza un sondaje vesical con una sonda intravesical de 3 vías, que permita la colocación de un termómetro en una de ellas, para poder medir la temperatura uretral.

Nota: La colocación del termómetro uretral no es un procedimiento estándar del implante braquiterápico, sino que se realiza únicamente para el registro de la temperatura uretral que permita estudiar el efecto de la "Hipotermia" uretral, analizado en la presente tesis doctoral.

La vejiga se distiende con 100cc de suero fisiológico.

Para obtener las imágenes que permitirán una correcta visualización de la próstata para colocar las agujas del implante braquiterápico, se utilizará un ecógrafo transrectal dotado de una sonda ecográfica biplanar de 7,5 MHz.

Tras lubricar adecuadamente, y colocar en la parte distal del ecógrafo transrectal un condón relleno de lubricante ecográfico, éste se introduce en el recto, y se fija contra el perineo, (aproximadamente a 1 cm de la piel), la gradilla de braquiterapia por la que se introducirán las agujas para aplicar el tratamiento.

La sonda transrectal se desplaza hasta que se obtiene una óptima colocación que permita visualizar la próstata de manera completa y con una resolución adecuada.

A continuación, se deben identificar la base, el ápex y el corte que represente la mayor sección prostática (plano de referencia), que son los cortes fundamentales para poder realizar un implante óptimo. La longitud activa a tratar, se determinará midiendo la longitud entre el plano de la base y el del ápex. Deben visualizarse así mismo, de manera correcta uretra y recto.

Una vez realizados los pasos anteriores, se procede a la colocación de las agujas de braquiterapia con control ecográfico "in vivo" (Figura 17), que deben colocarse como norma general en el llamado "plano de referencia".

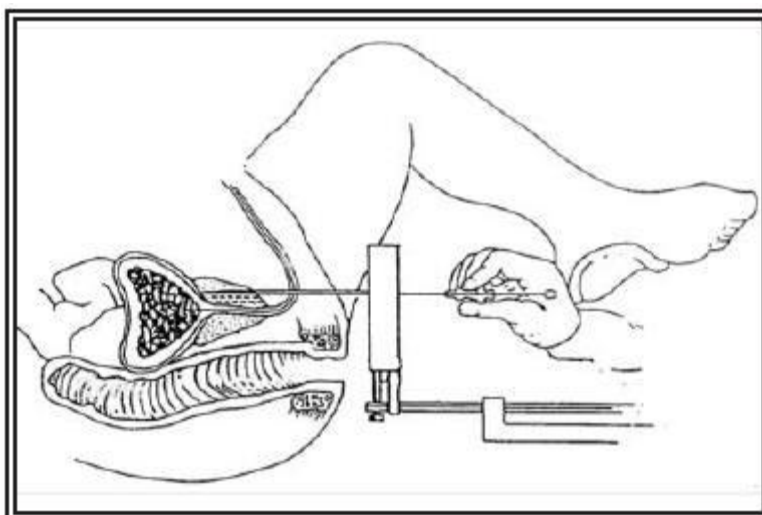


Figura 17. Esquema posicionamiento implante agujas braquiterapia intersticiales

Para ello, se comienza colocando las agujas periféricas, que supondrán la mayoría de las agujas que se usarán para realizar el tratamiento. Posteriormente, se determinará el número de agujas centrales que se calcularán de forma aproximada siguiendo las siguientes referencias ⁽¹⁷²⁾:

Nº AGUJAS CENTRALES SEGÚN ÁREA PROSTÁTICA

- Área prostática <300mm: 0 agujas centrales.
- Área prostática 301-800mm: 2 agujas centrales.

- Área prostática: 801-1500mm: 4 agujas centrales.
- Área prostática >1500mm: 5 agujas centrales.

Una vez que se han colocado todas las agujas de braquiterapia, se llevan hasta la base, teniendo en cuenta que dado que los primeros 12mm de la aguja son inactivos, ésta parte debe sobrepasar el plano de la base para asegurar una adecuada cobertura de dosis.

Durante el procedimiento, se realizan además radiografías de comprobación que permitirán comprobar el correcto posicionamiento de las agujas de braquiterapia.

Una vez finalizada la adecuada colocación de las agujas, estas se fijan a la “gradilla” de braquiterapia. A continuación, se realiza una cistoscopia flexible para asegurar el correcto posicionamiento de las agujas y hacer modificaciones en caso de ser necesario.

A continuación, se capturan imágenes ecográficas desde la base prostática al ápex, cada 5 mm, con identificación de la uretra en cada uno de ellos. Se transfieren estos cortes al planificador, y se procede a delimitar el volumen blanco (próstata), y órganos de riesgo (recto y uretra).

Es esencial identificar todas las agujas con su posición inicial y final para que el planificador las coloque longitudinalmente en la posición real que ocupan.

El volumen a tratar, corresponderá a la próstata más 5 mm periprostáticos y las zonas mediales de ambas vesículas seminales, por el alto riesgo de afectación que estas tienen ⁽¹⁷³⁾.

A continuación, se procede al cálculo dosimétrico que se realiza “in vivo” nuevamente, estableciendo unos límites de dosis para el cálculo dosimétrico:

- La D90 prostática debe superar la dosis total administrada.

- El V100 debe ser <95%.
- El V150 será de $15\% \pm 5\%$.
- El V200 será de $5\% \pm 5\%$.
- La dosis uretral no debe superar el 100% de la dosis total administrada.
- La D_{máx} a nivel rectal debe ser inferior a la D_{máx} administrada.

En caso de estar indicado por cuestiones dosimétricas, se recoloca alguna de las agujas si es necesario, y se vuelve a realizar el cálculo dosimétrico, para obtener una dosimetría óptima.

En los pacientes con dosimetrías a nivel del recto más desfavorables, se realiza una inyección de ácido hialurónico a través de la gradilla utilizada para realizar el implante intersticial, para crear un “habón” de separación entre la próstata y la mucosa rectal, que permita disminuir la dosis de radiación que recibirá el recto.

Seguidamente, una vez finalizada la colocación de las agujas de braquiterapia y hecho el cálculo dosimétrico, en el grupo de pacientes incluidos en el grupo de “protección uretral”, se realiza el procedimiento de “hipotermia uretral” descrito a continuación (apartado 4.8).

Posteriormente, en todos los pacientes, se conectan los catéteres (“*transfer*”) que van a la fuente de ¹⁹²Ir, en el orden adecuado, según la colocación de las agujas y el cálculo dosimétrico.

Una vez conectados los catéteres a la fuente de irradiación, se comprueba que el paciente se encuentra confortable, y todo el personal ha salido del quirófano de braquiterapia para comenzar la irradiación.

Durante todo el tratamiento, al menos el oncólogo radioterápico, anestesista y físico, están presentes en la sala de “control”, vigilando los monitores para comprobar el correcto estado del paciente, y el correcto funcionamiento de la irradiación.

Una vez finalizada la irradiación, se accede nuevamente al quirófano de braquiterapia, donde se procede a retirar la gradilla de braquiterapia con las agujas, aplicando compresión local para minimizar el sangrado.

Se retira la sonda vesical, se coloca un apósito para el posible sangrado local en la zona de punción de las agujas y se traslada el paciente a su habitación donde permanece unas horas en observación y recuperación.

Solamente se utiliza tratamiento antibiótico durante la fase de inducción anestésica (dosis única endovenosa de ciprofloxacino 200mg). Así mismo, se utiliza una dosis única de corticoides tras la fase de inserción de agujas.

Tras adecuada recuperación motora y micción espontánea de orina clara, se procede al alta hospitalaria con tratamiento analgésico antiinflamatorio cada 8 horas y Tamsulosina 0,4mg cada 12/24horas según las características individuales del paciente.

4.7 Hormonoterapia

Todos aquellos pacientes que no presenten contraindicaciones (fundamentalmente por problemas cardiológicos) o que no rechacen el tratamiento antihormonal, recibirán un tratamiento de bloqueo androgénico máximo basado en la combinación de análogos de la LHRH y antiandrógenos.

El objetivo de este bloqueo hormonal es suprimir la producción testicular de testosterona y bloquear la acción de los andrógenos suprarrenales.

Este bloqueo androgénico, se inicia previo al inicio del tratamiento radioterápico (2-3 meses antes), en forma de tratamiento oral con un antiandrógeno e inyecciones trimestrales/semestrales de un análogo de la LH-RH y se continua durante 12 meses.

4.8 Hipotermia uretral

Los pacientes sometidos al protocolo de hipotermia uretral, una vez realizado todo el procedimiento de colocación de agujas de braquiterapia, previamente al inicio de la irradiación, comienzan con la aplicación de hipotermia uretral.

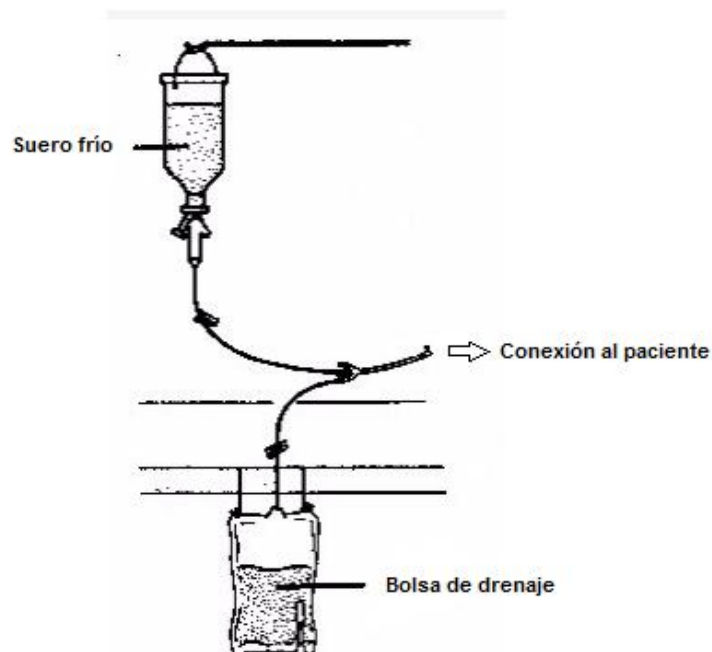
Para ello, se utiliza la sonda urinaria introducida previamente a la colocación de las agujas de braquiterapia, que será una sonda de 3 vías (Figura 18), por la que se generará un circuito para irrigar la uretra y vejiga con suero frío.



Figura 18. Sonda urinaria de 3 vías.

El suero frío, se trata de suero fisiológico almacenado a una temperatura próxima a la temperatura de congelación pero sin llegar a esta.

En la sonda vesical de 3 vías, una de las vías se usará para el circuito por el que circulará el suero frío, otra para colocar un termómetro que mida la temperatura uretral, y la otra, para la salida del líquido que se encuentra en el interior de la vejiga y que irá a bolsa de drenaje (Figura 19). Se genera así, un circuito por el que



continuamente se está “lavando” la vejiga con suero frío.

Figura 19. Sistema de hipotermia uretral.

Se comienza a aplicar el frío previamente al inicio de la irradiación, registrando previamente la temperatura uretral basal. Este proceso de “lavado vesical” con suero frío, continuará durante todo el tiempo de irradiación, y una vez finalizada esta, se registrará la temperatura uretral final.

Nota: En los pacientes en los que no se aplicó el protocolo de hipotermia uretral, se realizó el mismo tipo de sondaje, con la colocación del termómetro para registrar la temperatura uretral, pero en este caso, sin realizar el “lavado” continuo con este suero frío.

Así, puede compararse la variación de temperatura uretral durante el tratamiento en los dos grupos (“Hipotermia” vs “No hipotermia”).

4.9 Recogida y análisis de datos.

4.9.1 Definiciones

Los pacientes incluidos en el estudio fueron aquellos que cumplieron los criterios de inclusión y fueron clasificados como de riesgo intermedio o alto según los parámetros establecidos en el apartado XXX.

A cada paciente se le asignó una codificación numérica, para generar con esta una base de datos en Excel donde se recogieron todos los datos.

4.9.2 Especificación de dosis.

- RADIOTERAPIA EXTERNA:

Los pacientes recibirán tratamiento con radioterapia externa con una dosis total de 46Gy en 23 sesiones, lo que supone un fraccionamiento de 2 Gy/sesión durante una duración de aproximadamente 4,5 semanas.

Todos los pacientes fueron tratados usando una energía de fotones de 18Mv.

Se utilizó una técnica isocéntrica asignando a todos los campos el mismo peso. El volumen tumoral será cubierto por la isodosis del 100% \pm 5%

- BRAQUITERAPIA INTERSTICIAL:

Los pacientes recibirán una dosis de 1150cGy por implante de braquiterapia.

En caso de factores individuales que puedan incrementar el riesgo de toxicidades, esta dosis se disminuirá hasta valores considerados seguros (1100cGy, 1050cGy ó incluso 925cGy por implante).

4.9.3 Trazado de volúmenes

- RADIOTERAPIA EXTERNA:

VOLÚMENES BLANCO:

- **CTV próstata:** Se contorneará la próstata teniendo en cuenta el riesgo de afectación extracapsular para ser más o menos estrictos en el contorno a nivel capsular.
- **PTV próstata:** CTV próstata + aproximadamente 1 cm de margen (excepto en la parte más próxima al recto donde se restringirá el margen a 0,5-0,7mm dependiendo de la anatomía de cada paciente).
- **CTV vesículas:** Dado el alto riesgo de afectación de las vesículas seminales en los tumores de riesgo intermedio y alto, se contornearán los 2 cm proximales de las vesículas seminales.
- **PTV vesículas:** CTV vesículas + aproximadamente 1 cm de margen.
- **CTV ganglios linfáticos:** Se delimitarán ganglios iliacos internos y externos, presacros y ganglios obturadores siguiendo las guías de consenso de delimitación de volúmenes en ganglios linfáticos pélvicos de la RTOG.
 - Se comenzará contorneando los ganglios linfáticos en el espacio L5-S1 (a nivel de la iliaca común distal y ganglios linfáticos presacros proximales.
 - Se contornearán los ganglios presacros desde S1 hasta S3, siendo el borde posterior la cara anterior del sacro, y el borde anterior aproximadamente 10mm anterior a este excluyendo intestino, vejiga y hueso.

- A nivel caudal, la delimitación de los ganglios de la zona de los vasos iliacos externos se detendrá a la altura de las cabezas femorales.
- Los ganglios obturadores se delimitarán a nivel caudal hasta la parte superior de la sínfisis del pubis.

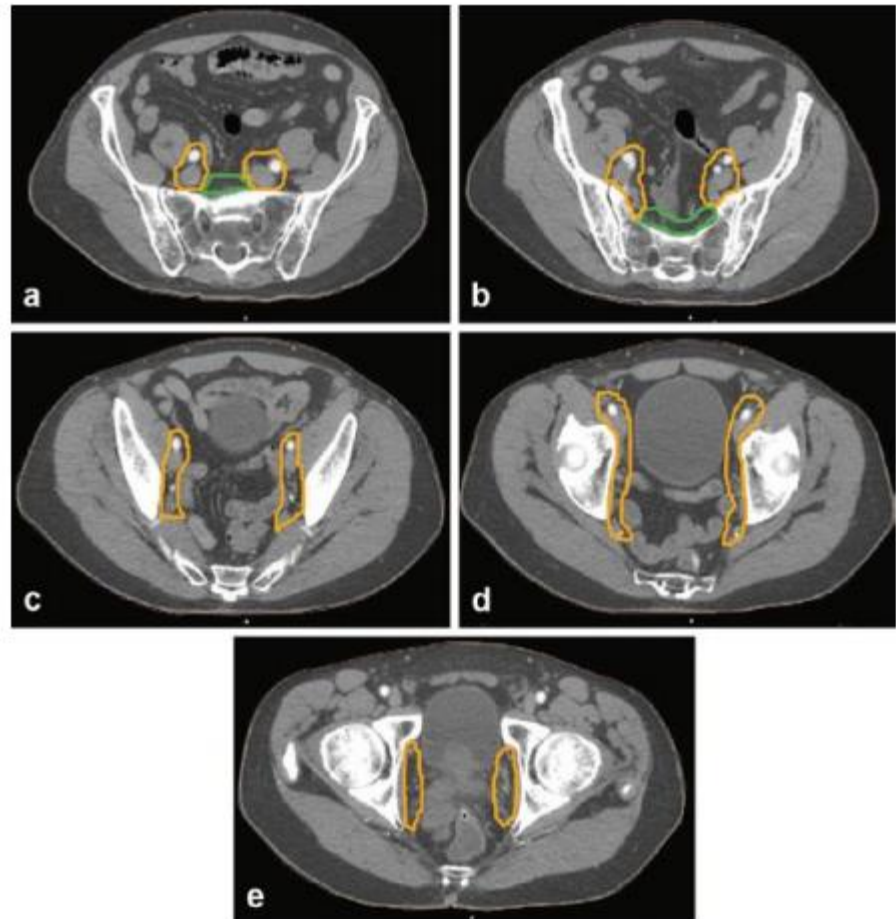


Figura 20. Representación de contornos ganglios linfáticos: (a) Iliacas comunes y presacros (L5/S1). (b) Iliacas externas, iliacas internas y presacros (S1-S3). (c) Iliacas externas e internas (bajo S3). (d) Final de iliacas externas (en la parte superior de las cabezas femorales, a la altura del ligamento inguinal). (e) Obturadores (sobre la parte superior de la sínfisis del pubis).⁽¹⁷⁴⁾

- **PTV ganglios linfáticos:** CTV ganglios + 7mm de margen.

ÓRGANOS DE RIESGO

- **Vejiga:** Se delimitará la vejiga completa en su límite externo.

- **Caderas:** Se delimitarán las cabezas femorales bilaterales.
- **Intestino:** Se delimitará el intestino hasta aproximadamente 1 cm superior al margen superior del PTV.
- **Recto:** Se delimitará el recto hasta la unión recto-sigma.
- **Piel:** Se delimitará el contorno externo del paciente para contornear la piel.

- **BRAQUITERAPIA:**

○ **VOLUMENES BLANCO:**

- **Próstata:** Se delimitará la próstata más 5mm periprostáticos.
- **Vesículas seminales:** Se delimitarán las zonas mediales de ambas vesículas seminales, dado el alto riesgo de afectación en tumores de riesgo intermedio y alto.

○ **ÓRGANOS DE RIESGO:**

- **Recto:** Se delimitará la mucosa rectal en todos los cortes a nivel prostático y algunos cortes inferiores y superiores a estos.
- **Uretra:** Se delimitará la uretra en todos los cortes enviados al planificador.

4.9.4 Histogramas dosis-volumen. Criterios de restricción

RADIOTERAPIA EXTERNA

- Vejiga: V75<25%, V40<50%.
- Recto: V75<15%, V50<50%.
- Cabezas femorales: V50<5%.
- Intestino delgado: V52: 0%.

BRAQUITERAPIA:

- La D90 prostática debe superar la dosis total administrada.
- El V100 debe ser <95%.
- El V150 será de 15% \pm 5%.
- El V200 será de 5% \pm 5%.
- La dosis uretral no debe superar el 100% de la dosis total administrada.
- La Dmáx a nivel rectal debe ser inferior a la Dmáx administrada.

4.10 Criterios de exclusión

Se excluyeron pacientes que estuvieran recibiendo algún tipo de suplemento con Testosterona.

Así mismo, se excluyeron aquellos pacientes no candidatos para un implante braquiterápico bien por factores individuales que contraindicasen la anestesia, por variaciones anatómicas que dificultasen la realización de un implante adecuado, o por tamaños prostáticos excesivamente grandes (mayores de 50-60cc).

Se excluyeron además, todos aquellos pacientes con antecedentes de cáncer de próstata, vejiga, o carcinoma colo-rectal y aquellos que hubieran recibido algún tipo de tratamiento radioterápico en la zona abdomino-genital previamente. Además, también se excluyeron aquellos casos diagnosticados de cualquier otro tipo de cáncer en estadio IV y/o que hubieran recibido tratamiento quimioterápico en los últimos 5 años.

No se permitió tampoco la inclusión de pacientes con una expectativa de vida menor a 5 años.

4.11 Variables del estudio

Se recogieron y analizaron las siguientes variables:

- FACTORES INDIVIDUALES DEL PACIENTE:

Se recogieron características individuales de cada paciente, como edad, volumen prostático, antecedentes médicos, cirugías previas, tratamientos previos, valores de PSA iniciales, etc, que luego se incluyeron en los análisis estadísticos multivariantes de control de la enfermedad y/o toxicidad.

- HIPOTERMIA URETRAL:

Se dividieron los pacientes en dos grupos según hubiesen recibido o no el protocolo de hipotermia uretral.

Se recogieron así mismo las temperaturas uretrales en el momento previo al inicio de la irradiación, tras la colocación de las agujas de braquiterapia, y una vez finalizada esta, previamente a la retirada de las agujas.

Esta medición de las temperaturas, permitió realizar comparaciones entre los grupos en cuanto a los grados de hipotermia conseguidos y posible impacto de la temperatura uretral en el riesgo de toxicidades derivadas del tratamiento radioterápico.

- CONTROL DE LA ENFERMEDAD:

Se analizaron las siguientes variables:

- Recidiva bioquímica
- Recidiva local
- Recidiva loco-regional
- Recidiva a distancia

- **TOXICIDADES:**

Se analizaron las toxicidades “basales” de los pacientes (previas al inicio del tratamiento radioterápico), así como a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico, a la finalización del mismo y una vez tras la finalización de este al mes, 6, 12, 18 y 24 meses.

Las toxicidades analizadas fueron referidas a toxicidades genitourinarias y digestivas fundamentalmente.

- **CALIDAD DE VIDA**

Así mismo, se estudió la calidad de vida antes, durante y después del tratamiento, para estudiar la posible repercusión del tratamiento sobre esta.

4.12 Desarrollo del estudio

Los pacientes comenzaron a recibir el tratamiento para el cáncer de próstata en el año 2009.

Se estipuló que todos los pacientes recibieran el tratamiento curativo del cáncer de próstata con radioterapia externa y braquiterapia intersticial +/- hormonoterapia, y que en caso de que se dieran toxicidades importantes se realizaría una valoración individualizada del caso/s y se determinaría la actitud a seguir (excluir al paciente del estudio y/o detener el estudio en caso de considerar el tratamiento como un tratamiento de riesgo).

Los pacientes fueron adecuadamente informados de los objetivos y metodología del estudio y dieron su consentimiento para formar parte de él. Así mismo, se informó a todos los pacientes, que podían voluntariamente abandonar el estudio en cualquier momento si lo estimaban conveniente.

Se completaron los cuestionarios acerca de las toxicidades genitourinarias, digestivas, y calidad de vida en los momentos estipulados (previo al tratamiento, durante este, y en varias ocasiones tras la finalización de este).

Así mismo, se realizaron los controles analíticos y/o de imagen estipulados en el seguimiento.

4.12.1 Evaluación pretratamiento

La evaluación pretratamiento consistió en un análisis de las características individuales "basales" de cada paciente que incluyó:

- Anamnesis completa con recogida de antecedentes médicos y quirúrgicos.
- Antecedentes oncológicos y posibles tratamientos.
- Tratamiento habitual.
- Portadores de marcapasos.
- Alergias.
- Antecedentes familiares oncológicos.
- Comprobación que se cumplían los criterios de inclusión en el estudio.

- Datos de filiación del paciente: Edad, estado civil, profesión, lugar de residencia.
- Estadio clínico del cáncer de próstata (mediante exploración física, resultados analíticos y anatomopatológicos y pruebas de imagen).
- Estudio anatómo-patológico del cáncer de próstata.
- Valores de PSA de los últimos meses.
- Volumen prostático.
- Exploración física.
- Encuesta valoración “Calidad de vida” previa al tratamiento.
- Encuesta valoración “Toxicidades genitourinarias” previas al tratamiento.
- Encuesta valoración “Toxicidades digestivas” previas al tratamiento.

4.12.2 Evaluación de las revisiones

- Se programaron consultas de seguimiento 1, 3, 6 y 12 meses tras la finalización del tratamiento radioterápico. Una vez transcurrido el primer año tras el tratamiento, el seguimiento en consulta se realizó de manera semestral hasta los 2 años y de manera anual a partir de los 2 años.
- El control bioquímico se realizó a los 3 y 6 meses de finalizado el tratamiento radioterápico. A partir de los 6 meses, se realizó de manera semestral hasta los 5 años y a partir de entonces, de manera anual.
- No se hicieron controles de imagen u otro tipo de pruebas salvo necesidad (sintomatología o alteración del control bioquímico).
- Así mismo, se realizó un seguimiento de la “Calidad de vida” de los pacientes, y de las posibles “Toxicidades” desarrolladas, con los cuestionarios presentados previamente (CA`PITULO XXX).

4.13 Análisis estadístico

4.13.1 Diferencias entre los grupos

En cuanto al análisis estadístico, se realizó un análisis “Chi cuadrado” para estudiar si existían diferencias estadísticamente significativas entre las características basales de los pacientes de los 2 grupos “Hipotermia” vs “No Hipotermia”.

Se analizaron: Edad (en 4 categorías: <60 años, 60-65 años; 66-70 años, > 70años), Estadío T, Gleason (en 3 grupos: ≤ 6 , 7 y ≥ 8); PSA, (en 3 grupos: <10 ng/ml; 10-20 ng/ml; >20 ng/ml), Tratamiento hormonal previo, Grupo de riesgo, Cirugía uretral previa y Aplicación de ácido hialurónico.

Se realizó además, el mismo análisis para estudiar si existían diferencias estadísticamente significativas entre las diferentes opciones de tratamiento braquiterápico que recibieron uno y otro grupo (Dosis total de braquiterapia).

Todos los pacientes recibieron la misma dosis de radioterapia externa.

4.13.2 Control de la enfermedad

- El análisis para la “**Recidiva bioquímica**”, “**Recurrencia loco-regional**”, y “**Metástasis a distancia**”, consistió en una regresión logística multivariante en el que se incluyeron las siguientes variables:
 - Edad
 - Gleason
 - PSA
 - Estadío T
 - Tratamiento hormonal previo (Si/No)

- Dosis total de BT
- D90 a la próstata del tratamiento con BT
- Dosis media de radioterapia externa a próstata
- Hipotermia uretral

4.13.3 Toxicidades

- Para las **toxicidades genito-urinarias** (Disuria, Retención urinaria, Hematuria, Polaquiuria, Incontinencia urinaria, Estenosis uretral), se incluyeron en el análisis multivariante las siguientes variables:

- Edad
- Grupo de Riesgo (Gleason, PSA, Estadío T)
- Volumen prostático
- Tratamiento hormonal previo (Si/No)
- Cirugía previa (RTU, adenectomía, no cirugía)
- Dosis total de BT
- D90 a la próstata del tratamiento con BT
- Dosis máxima media de BT a la uretra
- Dosis máxima de radioterapia externa a vejiga
- Dosis máxima de radioterapia externa a próstata
- Hipotermia uretral

- Para las **toxicidades digestivas** (Diarrea, Proctitis, Rectorragias, Fístula rectal, Dolor/Tenesmo rectal, Fisura anal), se incluyeron en el análisis multivariante las siguientes variables:

- Edad
- Grupo de Riesgo (Gleason, PSA, Estadío T)
- Volumen prostático
- Tratamiento hormonal previo (Si/No)
- Acido hialurónico para protección rectal (Sí/No)

- Dosis total de BT
- D90 a próstata tratamiento con BT
- Dosis máxima media de BT al recto
- Dosis máxima de radioterapia externa a recto
- Dosis máxima de radioterapia externa a próstata
- Hipotermia uretral

Con objeto de realizar un estudio más individualizado, que permita obtener una imagen no sólo global de la posible influencia del tratamiento de protección uretral con hipotermia, sino más específica, además de realizar este análisis estadístico, en los resultados, se especifica de manera detallada, la evolución de la sintomatología de los pacientes, representando de manera gráfica el porcentaje de pacientes con empeoramiento de cada tipo de sintomatología genito-urinaria y digestiva analizada.

De este modo, además de la información que se reflejará más adelante en los resultados del presente estudio, sobre el porcentaje global de pacientes con una sintomatología determinada en cada uno de los momentos temporales analizados en cada uno de los grupos (“Hipotermia” vs “No hipotermia uretral”), se pueden además cotejar esos resultados, con la evolución individual de los pacientes para ese tipo de sintomatología concreta, teniendo en cuenta su situación en cada momento temporal analizado respecto a su sintomatología basal, ya que no aporta la misma información saber que por ejemplo, un 20% de los pacientes tenía diarrea al mes de finalizado el tratamiento radioterápico, sin saber que de ese 20%, un 18% ya tenía diarrea previa al inicio de este, y solo un 2% presentó empeoramiento de su sintomatología.

4.13.4 Supervivencia

Para el análisis estadístico de supervivencia se utilizó el Método “Kaplan-Meier” para el análisis individual de las variables, y el método de

“Regresión de Cox”, para el análisis multivariante. Se estudiaron la supervivencia causa específica y la supervivencia global.

Las variables analizadas en estos análisis fueron:

- Edad en 4 categorías:
 - o Menores de 60 años
 - o De 60 a 65 años
 - o De 66 a 70 años
 - o Mayores de 70 años
- Gleason
- Estadío T
- PSA en 3 categorías:
 - o Menor de 10 ng/ml
 - o De 10 a 20 ng/ml
 - o Mayor de 20 ng/ml
- Tratamiento hormonal previo.

- Cirugía uretral previa.
- Dosis total de Braquiterapia.
- D90 con braquiterapia a la próstata en 5 categorías:
 - o Menor de 1050 cGy
 - o De 1051 a 1100 cGy
 - o De 1101 a 1150 cGy
 - o De 1151 a 1200 cGy
 - o Mayor de 1200 cGy
- Dosis media de radioterapia externa a la próstata en 5 categorías:
 - o Menor de 4450 cGy
 - o De 4451 a 4500 cGy
 - o De 4501 a 4550 cGy
 - o De 4551 a 4600 cGy
 - o Mayor de 4600 cGy
- Hipotermia uretral

4.13.5 Evaluación de la respuesta. Definiciones

RECIDIVA BIOQUÍMICA, RECIDIVA LOCO-REGIONAL, METÁSTASIS A DISTANCIA

- Se consideraron recidivas bioquímicas, aquellos casos en los que durante el seguimiento, el valor del PSA, alcanzó: El nadir + 2ng/ml.
- En el caso de detectarse elevaciones del PSA sospechosas de recidiva, se realizaron estudios de imagen para tratar de etiquetar una recidiva bioquímica con/sin recidiva loco-regional y/o a distancia. Para ello se realizaron de manera sistemática en caso de sospecha: TAC toraco-abdomino-pélvico, gammagrafía ósea, y en algunos casos, donde la sospecha de recidiva local era muy alta, PET-TAC con colina.
- En caso de no observarse afectación tumoral en ninguna de las pruebas de imagen realizadas, se etiquetaron únicamente como recidivas bioquímicas.

4.13.6 Evaluación de la toxicidad

TOXICIDADES

Para evaluar las toxicidades derivadas del tratamiento, se utilizaron 2 cuestionarios diferentes que los pacientes respondieron con la ayuda de una enfermera.

Estos cuestionarios se entregaron a los pacientes previamente al inicio del tratamiento radioterápico (para tener unos valores basales con los que realizar comparaciones), a la finalización del mismo, 1 mes, 6 meses, 12 meses, 18 meses y 24 meses tras la finalización de este.

Los cuestionarios consistían en:

1. **CUESTIONARIO SOBRE TOXICIDAD GENITOURINARIA:**

Consistía en una encuesta de 7 preguntas extraída del cuestionario “Common terminology criteria for adverse events v3.0” (CTCAE v3.0), donde se preguntaba acerca de las siguientes cuestiones:

○ **IMPOTENCIA:**

- Grado 0 - Sin disfunción.
- Grado 1 - Leve, deterioro pero sirve para relación sexual.
- Grado 2 - Moderada, deterioro, no sirve para relación sexual.
- Grado 3 - Sin erecciones.
- NP - Impotente.

○ **DISURIA**

- Grado 0 - Ninguna.
- Grado 1 - Síntomas leves, sin tratamiento.
- Grado 2 - Síntomas aliviados con tratamiento.
- Grado 3 - Síntomas no aliviados con el tratamiento.
- Grado 4 - NP.
- Grado 5 - Muerte en relación con la toxicidad.

○ **RETENCION**

- Grado 0 - Ninguna.
- Grado 1 - Dificultad para iniciar la micción, goteo; sin residuo importante.
- Grado 2 - Medicamentos o sonda; sonda < 6 semanas.
- Grado 3 - Sonda > 4 veces/semana; suprapúbica; RTUR.

- Grado 4 - Rotura vesical.
 - Grado 5 - Muerte en relación con la toxicidad.

- **GU-HEMATURIA**
 - Grado 0 - Ninguna.
 - Grado 1 - Microscópica.
 - Grado 2 - Hemorragia visible intermitente; sin coágulos.
 - Grado 3 - Hemorragia visible intermitente, +/- coágulos; sondaje; instrumentación; transfusión.
 - Grado 4 - Cirugía abierta/necrosis/ulceración vesical profunda.
 - Grado 5 - Muerte en relación con la toxicidad.

- **POLAQUIURIA**
 - Grado 0 - Ninguna.
 - Grado 1 - Aumento hasta 2 veces lo normal.
 - Grado 2 - >2 veces pero <1 por hora, tratamiento.
 - Grado 3 - >1 por hora con urgencia, sonda.
 - Grado 4 - NP.
 - Grado 5 - Muerte en relación con la toxicidad.

- **INCONTINENCIA URINARIA**
 - Grado 0 - Ninguna.
 - Grado 1 - Con tos, estornudo.
 - Grado 2 - Espontanea, cierto control.
 - Grado 3 - Sin control, sin fistula.
 - Grado 4 - NP.
 - Grado 5 - Muerte en relación con la toxicidad.

- **ESTENOSIS URETRAL**
 - Grado 0 - Ninguna.
 - Grado 1 - Asintomática.
 - Grado 2 - Sintomática pero sin disfunción.

- Grado 3 - Sintomática, cirugía.
- Grado 4 - Potencialmente mortal, fracaso orgánico/resección.
- Grado 5 - Muerte en relación con la toxicidad.

2. **CUESTIONARIO SOBRE TOXICIDAD DIGESTIVA:**

Consistía en una encuesta de 6 preguntas extraída del cuestionario “Common terminology criteria for adverse events v3.0” (CTCAE v3.0), donde se preguntaba acerca de las siguientes cuestiones:

○ **DIARREA**

- Grado 0 - Ninguna.
- Grado 1 - Aumento <4 deposiciones.
- Grado 2 - 4-6 Deposiciones/día o deposiciones nocturnas.
- Grado 3 - ≥ 7 Deposiciones/ida, Incontinencia, Soporte IV.
- Grado 4 - Colapso hemodinámico, Cuidados intensivos.
- Grado 5 - Muerte en relación con la toxicidad.

○ **PROCTITIS**

- Grado 0 - Ninguna.
- Grado 1 - Heces con estrías de sangre, malestar, sin tratamiento
- Grado 2 - Malestar que precisa medicamentos, Fisura anal.
- Grado 3 - Soporte parenteral; Transfusión; Apósitos.
- Grado 4 - Perforación, Hemorragia, Necrosis, Cirugía, Coagulación con plasma de argón.
- Grado 5 - Muerte en relación con la toxicidad.

- **FISTULA RECTAL**
 - Grado 0 - Ninguna.
 - Grado 1 - NP.
 - Grado 2 - NP.
 - Grado 3 - Presente.
 - Grado 4 - Precisa cirugía.
 - Grado 5 - Muerte en relación con la toxicidad.

- **HEMORRAGIA**
 - Grado 0 - Ninguna.
 - Grado 1 - Leve sin tratamiento.
 - Grado 2 - Tratamiento.
 - Grado 3 - Transfusión.
 - Grado 4 - Cirugía mayor no programada.
 - Grado 5 - Muerte en relación con la toxicidad.

- **DOLOR/TENESMO**
 - Grado 0 - Ninguna.
 - Grado 1 - Leve sin tratamiento.
 - Grado 2 - Tratamiento sin opiáceos.
 - Grado 3 - Opiáceos.
 - Grado 4 - Discapacitante.
 - Grado 5 - Muerte en relación con la toxicidad.

- **FISURA ANAL**
 - Grado 0 - Ninguna.
 - Grado 1 - NP.
 - Grado 2 - NP.
 - Grado 3 - Presente.
 - Grado 4 - Precisa cirugía.
 - Grado 5 - Muerte en relación con la toxicidad.

4.13.7 Evaluación de la Calidad de Vida

Se evaluó además la “Calidad de vida” de los pacientes, previamente al inicio del tratamiento radioterápico, y tras la finalización del mismo. Para ello, se utilizó el siguiente cuestionario compuesto por 7 preguntas, extraídas del cuestionario de salud “SF-36” ligeramente modificado:

- ¿Cómo diría usted que es su salud actual comparada con la de hace un año?
 - a. Mucho mejor que hace un año
 - b. Algo mejor que hace un año
 - c. Más o menos igual que hace un año
 - d. Algo peor ahora que hace un año
 - e. Mucho peor ahora que hace un año

- Desde que hablamos la última vez, ¿Con qué frecuencia hizo menos de lo que hubiera querido hacer a causa de su salud física? (Elija una):
 - a. Siempre
 - b. Casi siempre
 - c. Algunas veces
 - d. Sólo alguna vez
 - e. Nunca

- Desde que hablamos la última vez, ¿Con qué frecuencia ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física? (Elija una):
 - a. Siempre
 - b. Casi siempre
 - c. Algunas veces
 - d. Sólo alguna vez
 - e. Nunca

- Desde que hablamos la última vez, ¿Con qué frecuencia se sintió lleno de vitalidad? (Elija una):
 - a. Siempre
 - b. Casi siempre
 - c. Algunas veces
 - d. Sólo alguna vez
 - e. Nunca

- Desde que hablamos la última vez, ¿Con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)? (Elija una):
 - a. Siempre
 - b. Casi siempre
 - c. Algunas veces
 - d. Sólo alguna vez
 - e. Nunca

- Desde que hablamos la última vez, ¿Con qué frecuencia se sintió calmado y tranquilo)? (Elija una):
 - a. Siempre
 - b. Casi siempre
 - c. Algunas veces
 - d. Sólo alguna vez
 - e. Nunca

- Desde que hablamos la última vez, ¿Con qué frecuencia se sintió desanimado y triste? (Elija una):
 - a. Siempre
 - b. Casi siempre
 - c. Algunas veces
 - d. Sólo alguna vez
 - e. Nunca

Al igual que los cuestionarios de toxicidad, estas encuestas se realizaron previamente al inicio del tratamiento radioterápico, a la finalización del mismo, 1 mes, 6 meses, 12 meses, 18 meses y 24 meses tras la finalización de este.

5. RESULTADOS

5.1. Características basales y del tratamiento

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (“Hipotermia” vs “No hipotermia”) respecto a las características basales analizadas, ni respecto a la dosis de braquiterapia recibida.

5.2. Temperatura uretral

Dado que el rango de temperaturas uretrales registradas fue muy variable (min 9°C – máx. 38,4°C), los valores que se indican y que se utilizaron para realizar comparaciones, fueron valores de “mediana” y no valores de “media”.

Esta variabilidad en las temperaturas, constituyó una variabilidad inter-individual y no individual, ya que todos los pacientes registraron temperaturas similares (+/- 2 ó 3°C) en todos los registros realizados, lo que indica que no se tratan de errores de medición, sino de diferencias inter-individuales.

En todos los pacientes, se registró un aumento en la temperatura (Tra) uretral tras la irradiación prostática. La temperatura final (nada más finalizar la irradiación), fue mayor que la inicial (registrada en el momento justo previo al inicio de la irradiación), incluso en aquellos pacientes a los que se aplicó el protocolo de “frío” uretral.

La diferencia entre ambos grupos (“Hipotermia” vs “No hipotermia”), se observó en la “magnitud” de ese incremento de temperatura derivado de la irradiación. **En ambos implantes, el incremento de temperatura uretral derivado de la irradiación prostática, fue mayor en el grupo que no recibió protocolo de “hipotermia uretral”.**

En el primer implante, en el grupo “Hipotermia” el incremento de temperatura uretral fue de 1,1°C mientras que en el grupo “No hipotermia” fue de 1,65°C, lo que supone 0,55°C más. (Tabla 9)

	Tra inicial HDR1	Tra final HDR1	DIFERENCIA
HIPOTERMIA	15,5 °C	16,6 °C	+1,1 °C
NO HIPOTERMIA	17,95 °C	19,6 °C	+1,65 °C

Tabla 9. Temperaturas uretrales 1ª aplicación braquiterapia HDR.

En el segundo implante, en el grupo “Hipotermia” el incremento de temperatura uretral fue de 0,4°C mientras que en el grupo “No hipotermia” fue de 0,9°C, lo que supone 0,5°C más. (Tabla 10)

	Tra inicial HDR2	Tra final HDR2	DIFERENCIA
HIPOTERMIA	17,5 °C	17,9 °C	+0,4 °C
NO HIPOTERMIA	16,45 °C	17,35 °C	+0,9 °C

Tabla 10. Temperaturas uretrales 1ª aplicación braquiterapia HDR.

En ambos casos, se produce así, un incremento de temperatura durante la irradiación prostática, pero este es menor en el grupo de pacientes que recibe el protocolo de “Hipotermia uretral”.

5.3. Resultados oncológicos

RECIDIVA LOCAL, LOCO-REGIONAL Y METASTASIS A DISTANCIA

Hubo 11 pacientes con una recidiva de su carcinoma prostático (2 de ellos con metástasis óseas a distancia confirmadas mediante pruebas de imagen) y el resto (9) con una recidiva únicamente bioquímica, sin que en las pruebas de imagen se haya podido constatar una recidiva local y/o regional o a distancia.

Dada esta falta de evidencia de enfermedad a distancia y/o regional, en estos casos con criterios de recidiva bioquímica, se considera que probablemente se trate de recidivas locales, aunque al no tener confirmación, se hablará únicamente de “Recidiva bioquímica” para aquellos casos en los

que no hay pruebas de imagen que evidencien enfermedad tumoral a ningún nivel, y de “Enfermedad a distancia” para aquellos casos en los que además de existir una recidiva bioquímica, las pruebas de imagen muestran afectación tumoral “a distancia”, en este caso ósea en los 2 pacientes donde se encontró enfermedad a distancia.

- **RECIDIVA BIOQUÍMICA “HIPOTERMIA” VS “NO HIPOTERMIA”:**

No se hallaron resultados estadísticamente significativos (Tablas 11 y 12)

	Estimate	Lower 95% CL	Upper 95% CL
Relative risk (cohort study)	0.7609	0.2733	2.1179
Relative risk (cross-sectional study)	0.7609	0.2557	2.264
Odds ratio	0.7339	0.2297	2.3449

Tabla 11. Riesgo relativo y Odds ratio del riesgo de Recidiva bioquímica en el grupo “Hipotermia” vs “No hipotermia”.

Chi-square statistic	0
Degrees of freedom	1
P-value	1

Tabla 12. Resultados Chi cuadrado del riesgo de Recidiva bioquímica en el grupo “Hipotermia” vs “No hipotermia”.

No existen resultados estadísticamente significativos que sugieran un mayor riesgo de recidiva bioquímica, en los pacientes sometidos al protocolo de “Hipotermia uretral” (Gráfico 1).

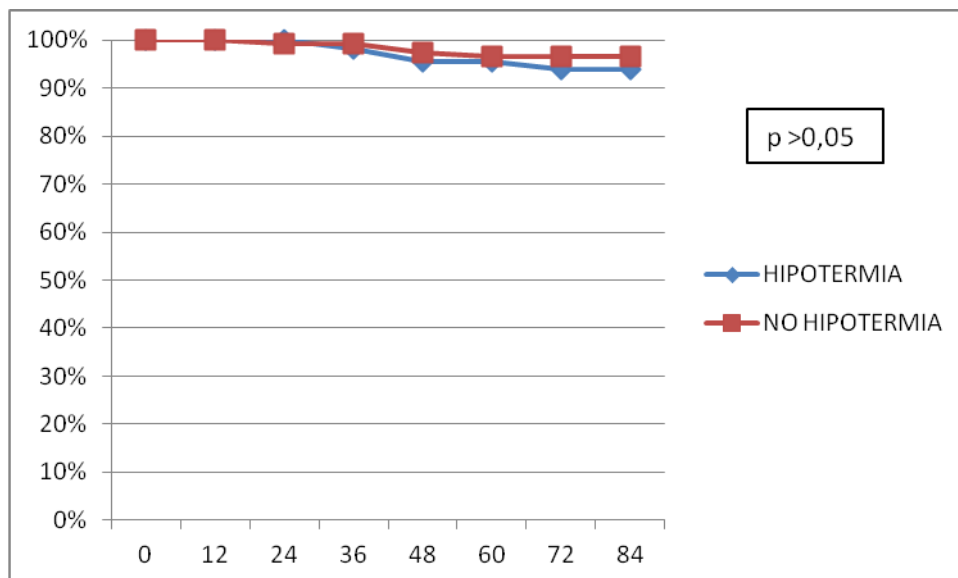


Gráfico 1. Porcentaje de pacientes sin Recidiva bioquímica a lo largo del tiempo (Eje ordenadas: % pacientes; Eje abscisas: seguimiento en meses)

- **METÁSTASIS A DISTANCIA “HIPOTERMIA” VS “NO HIPOTERMIA”:**

No se hallaron resultados estadísticamente significativos. (Tablas 13 y 14)

	Estimate	Lower 95% CL	Upper 95% CL
Relative risk (cohort study)	0.6522	0.0418	10.1635
Relative risk (cross-sectional study)	0.6522	0.0408	10.4266
Odds ratio	0.6471	0.0394	10.6154

Tabla 13. Riesgo relativo y Odds ratio del riesgo de Metástasis a distancia en el grupo “Hipotermia” vs “No hipotermia”.

Chi-square statistic	0.049
Degrees of freedom	1
P-value	0.8242

Tabla 14. Resultados Chi cuadrado del riesgo de Metástasis a distancia en el grupo “Hipotermia” vs “No hipotermia”.

No existen resultados estadísticamente significativos que sugieran un mayor riesgo de metástasis a distancia, en los pacientes sometidos al protocolo de “Hipotermia uretral”.

- **RECIDIVA BIOQUÍMICA “GLEASON”:** “ ≤ 6 ” vs “7” vs “ ≥ 8 ”-

No se hallaron resultados estadísticamente significativos. (Tabla 15)

Chi-square statistic	3.0161
Degrees of freedom	2
P-value	0.2213

Tabla 15. Resultados Chi cuadrado del riesgo de Recidiva bioquímica según el grado Gleason.

No existen resultados estadísticamente significativos que sugieran un mayor riesgo de recidiva bioquímica en los pacientes según el grado Gleason.

- **METÁSTASIS A DISTANCIA “GLEASON”:** “ ≤ 6 ” vs “7” vs “ ≥ 8 ”-

Sí se hallaron resultados estadísticamente significativos. (Tabla 16)

Chi-square statistic	8.3777
Degrees of freedom	2
P-value	0.0152

Tabla 16. Resultados Chi cuadrado del riesgo de Metástasis a distancia según el grado Gleason.

Los pacientes con Gleason más alto, tuvieron significativamente más riesgo de metástasis a distancia que aquellos con Gleason más bajo.

El riesgo relativo de metástasis a distancia, fue 18 veces superior en los pacientes con Gleason ≥ 8 comparado con los pacientes con

Gleason <8 (16,7% de los pacientes con Gleason \geq 8 tuvieron metástasis a distancia vs 0,93% de los pacientes con Gleason <8).

- **RECIDIVA BIOQUÍMICA Y METÁSTASIS A DISTANCIA: OTRAS VARIABLES**

Para el resto de variables analizadas (PSA, Estadío T, Dosis Total de Braquiterapia, Dmean a próstata con RTE, Dmin a próstata con RTE), ninguna de las variables resultó estadísticamente significativa para la recidiva local ó metástasis a distancia.

- **RECIDIVA BIOQUÍMICA Y METÁSTASIS A DISTANCIA: ANÁLISIS MULTIVARIANTE**

En los análisis de regresión logística multivariante para la recidiva local y enfermedad a distancia ninguna de las variables analizadas (Edad, Tratamiento hormonal previo, Estadío T, Gleason, PSA, Dosis Total Braquiterapia, D90 a próstata con BT, Dmin a próstata con RTE, Dmean a próstata con RTE e Hipotermia), resultaron estadísticamente significativas.

SUPERVIVENCIA:

Las tasas de supervivencia con un seguimiento medio de 7,4 años fueron:

- Supervivencia global: 95,7%.
- Supervivencia causa específica: 96,6%.
- Supervivencia libre de enfermedad: 88,6%.
- Supervivencia libre de enfermedad local*: 88,6%
- Supervivencia libre de metástasis a distancia**: 98,2%

*La recidiva bioquímica, sin datos diagnósticos de metástasis a distancia, se consideró recidiva local.

**No se consideraron metástasis a distancia, si no existe prueba de imagen confirmatoria.

La supervivencia global media fue de 6,93 años y la supervivencia libre de enfermedad media de 6,85 años.

SUPERVIVENCIA CAUSA-ESPECÍFICA Y SUPERVIVENCIA GLOBAL - KAPLAN-MEIER:

En el análisis de supervivencia Kaplan-Meier para la supervivencia causa específica y supervivencia global, se analizaron las variables: Edad, Gleason, Estadio T, PSA, Tratamiento hormonal previo, Cirugía uretral previa, Dosis total de braquiterapia a la próstata, D90 prostática con braquiterapia, Dosis media prostática con RTE, e Hipotermia uretral. Ninguna de las variables analizadas resultó estadísticamente significativa.

SUPERVIVENCIA CAUSA-ESPECÍFICA Y SUPERVIVENCIA GLOBAL - REGRESIÓN COX:

En el análisis de supervivencia multivariante de regresión de Cox para la supervivencia causa específica, y para la supervivencia global ninguna de las variables analizadas (Edad, Gleason, Estadio T, PSA, Tratamiento hormonal previo, Cirugía uretral previa, Dosis total de braquiterapia a la próstata, D90 prostática con braquiterapia, Dosis media prostática con RTE, e Hipotermia uretral) resultaron estadísticamente significativas (Gráfico 2).

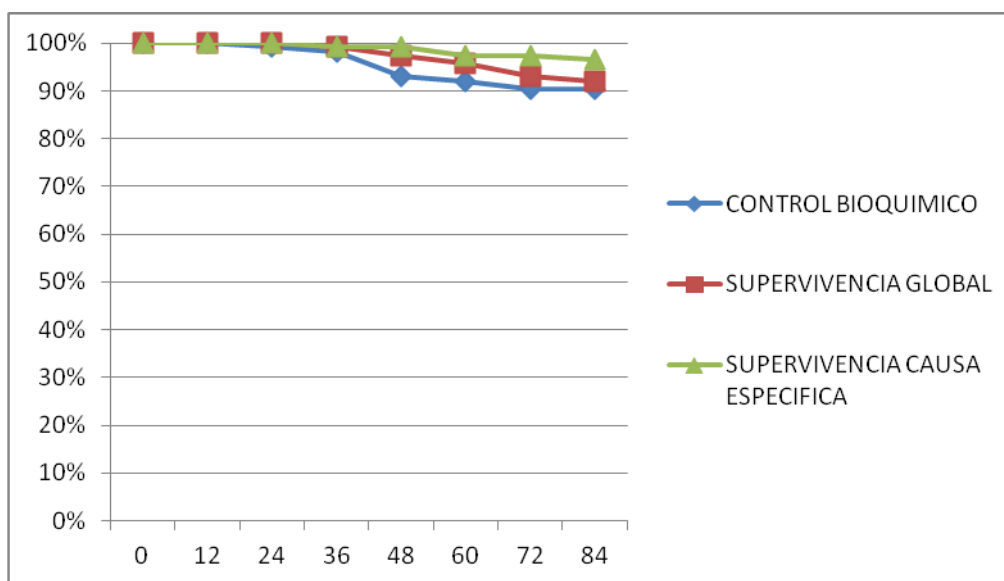


Gráfico 2: Control bioquímico, Supervivencia global y Supervivencia causa específica a lo largo del tiempo (Eje ordenadas: % pacientes; Eje abscisas: seguimiento en meses)

5.4. Efectos secundarios

5.4.1. Toxicidades genitourinarias

- DISURIA:

Respecto a la sintomatología de tipo disuria, un 16% de pacientes en el grupo al que se aplicó el protocolo de “hipotermia uretral” tenía algún grado de disuria basal vs un 24% en el grupo de “no hipotermia” (Gráfico 3).

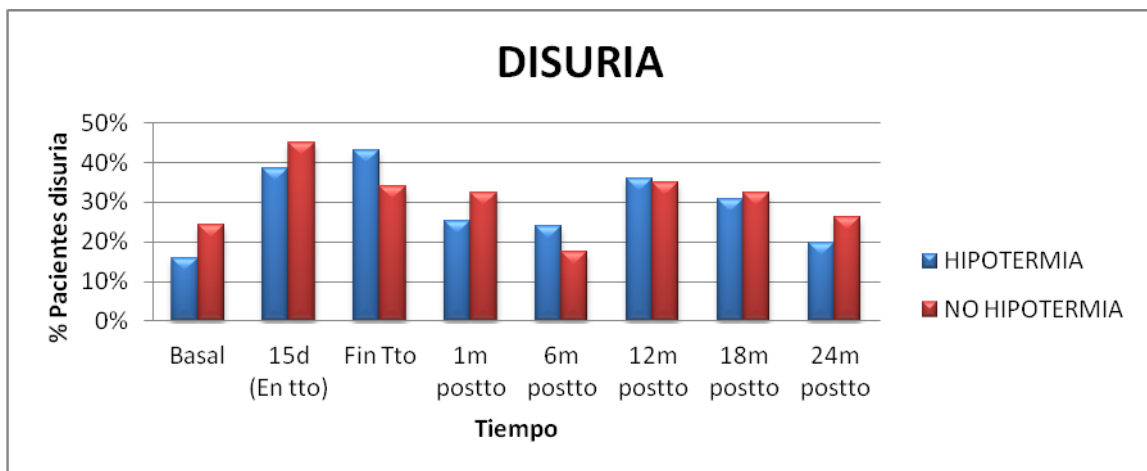


Gráfico 3. Porcentaje de pacientes con Disuria a lo largo de los 24 meses estudiados.

Se observa en ambos grupos, una evolución bastante simétrica, con un incremento en el número de pacientes con esta sintomatología una vez iniciado el tratamiento radioterápico, mejorando tras la finalización de este, y con un nuevo repunte en ambos grupos a los 12 meses de la finalización del tratamiento radioterápico, mejorando nuevamente de manera progresiva hasta los 24 meses, cuando alcanzan valores muy similares a los basales.

Se evaluaron las posibles diferencias entre los grupos en cuanto a la evolución de la sintomatología tipo disuria (“empeoramiento” vs “mejoría/no

cambios”), observándose las cifras más altas de empeoramiento de esta sintomatología a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico (Gráfico 4).

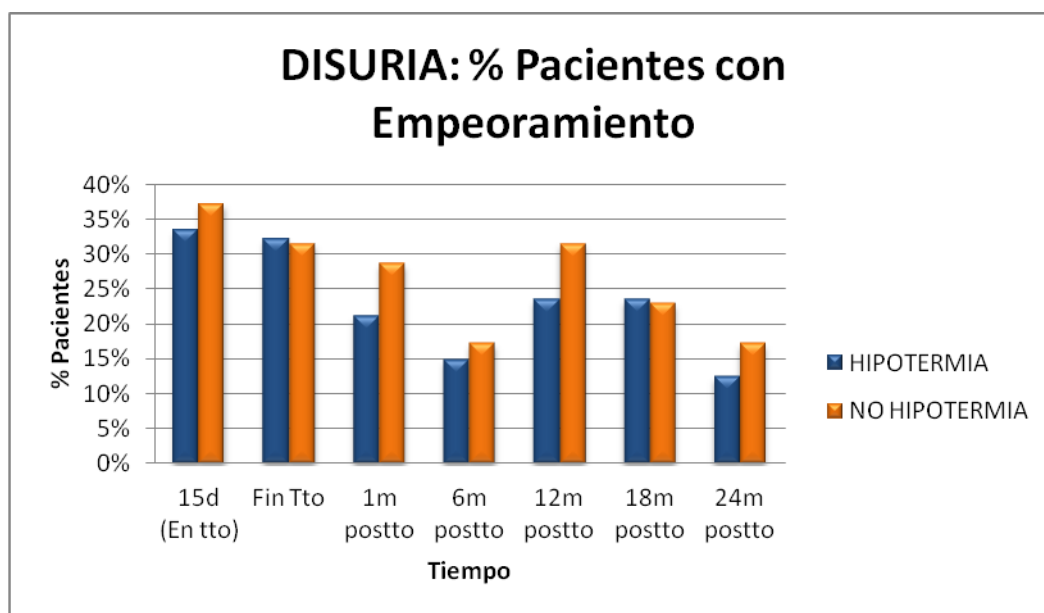


Gráfico 4. Porcentaje de pacientes con empeoramiento de la sintomatología del tipo "Disuria" a lo largo de los 24 meses estudiados. La disuria, fue disminuyendo progresivamente hasta los 6 meses tras la finalización del tratamiento radioterápico, volviendo a alcanzar un repunte a los 12 meses de la finalización del mismo, y disminuyendo nuevamente de manera progresiva a los 18 y 24 meses post-tratamiento.

En el análisis estadístico de regresión logística multivariante:

- Para la "Disuria" a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico, resultó estadísticamente significativa (Tabla 17):
 - o La "Dosis máxima de RTE a vejiga" ($p=0,024$): A mayor dosis máxima en Vejiga con RTE, mayor riesgo de la disuria a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico.

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 ^a Dmax.Vejiga.RTE	,008	,003	5,079	1	,024	1,008
Constant	-36,012	15,815	5,185	1	,023	,000

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 ^a Dmax.Vejiga.RTE	,008	,003	5,079	1	,024	1,008
Constant	-36,012	15,815	5,185	1	,023	,000

a. Variable(s) entered on step 1: Dmax.Vejiga.RTE.

Tabla 17. Regresión logística multivariante para la "Disuria" a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico

- Para la "Disuria" al final del tratamiento radioterápico, resultaron estadísticamente significativas (Tabla 18):
 - o La "Edad" (p=0,011): A mayor edad, mayor riesgo de disuria al final del tratamiento radioterápico.
 - o El "Volumen prostático" (p=0,015): A mayor volumen prostático, mayor riesgo de disuria al final del tratamiento radioterápico.

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 ^a Edad	,095	,035	7,345	1	,007	1,100
Constant	-6,844	2,419	8,008	1	,005	,001
Step 2 ^b Edad	,091	,035	6,526	1	,011	1,095
Volumen	,037	,015	5,965	1	,015	1,037
Constant	-7,767	2,494	9,698	1	,002	,000

a. Variable(s) entered on step 1: Edad.

b. Variable(s) entered on step 2: Volumen.

Tabla 18. Regresión logística multivariante para la "Disuria" al final del tratamiento radioterápico.

- Para la "Disuria" 1 mes tras la finalización del tratamiento radioterápico, resultaron estadísticamente significativas (Tabla 19):

- La “Edad” (p=0,015): A mayor edad, mayor riesgo disuria 1 mes tras la finalización del tratamiento radioterápico.
- La “D90 a la próstata del tratamiento BT” (p=0,048): A mayor D90 a la próstata, mayor riesgo de disuria 1 mes tras la finalización del tratamiento radioterápico.

Variables in the Equation

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step	Edad	,102	,042	6,036	1	,014	1,108
1 ^a	Constant	-7,998	2,897	7,620	1	,006	,000
Step	Edad	,106	,044	5,910	1	,015	1,112
2 ^b	D90	,009	,005	3,899	1	,048	1,009
	Constant	-19,074	6,442	8,768	1	,003	,000

a. Variable(s) entered on step 1: Edad.

b. Variable(s) entered on step 2: D90.

Tabla 19. Regresión logística multivariante para la “Disuria” 1 mes tras la finalización del tratamiento radioterápico.

- Para la “Disuria” a los 6, 12, 18 y 24 meses tras la finalización del tratamiento radioterápico, ninguna de las variables analizadas resultó estadísticamente significativa.

En cuanto a la “gravedad” de la disuria, la mayoría de los pacientes presentaron disuria “Grado 1”. Ningún paciente presentó disuria “Grado 2” (Gráfico 5).

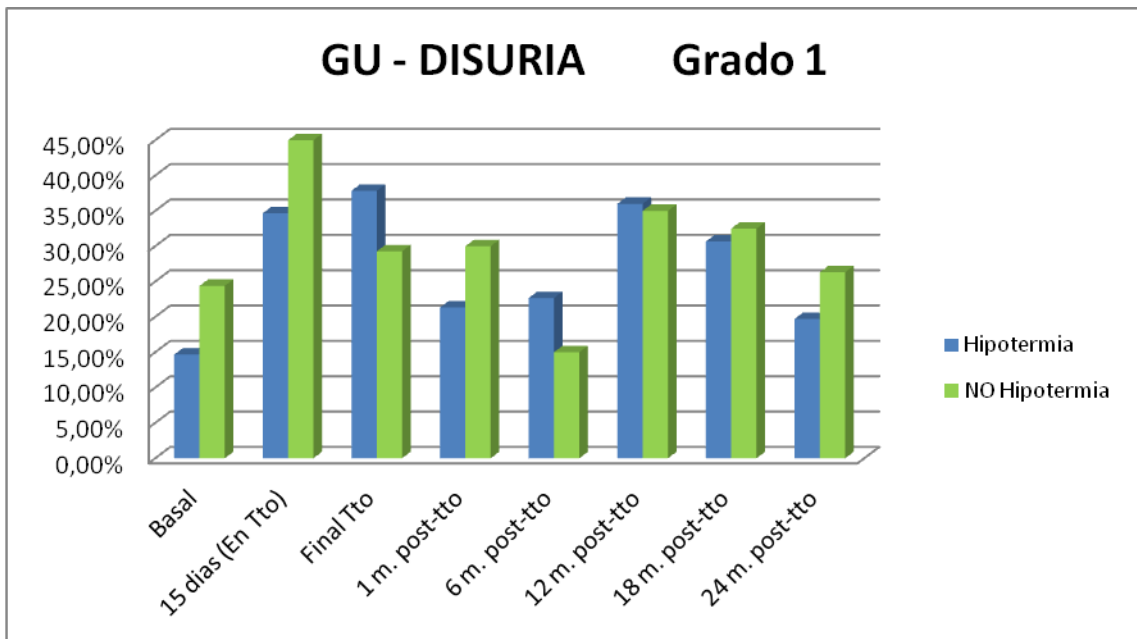


Gráfico 5. Porcentaje de pacientes con Disuria “Grado 1” a lo largo de los 24 meses estudiados.

Un 1,33% de los pacientes con disuria del grupo “Hipotermia”, presentaba disuria “Grado 3” basal vs un 0% en el grupo “No hipotermia” (Gráfico 6).

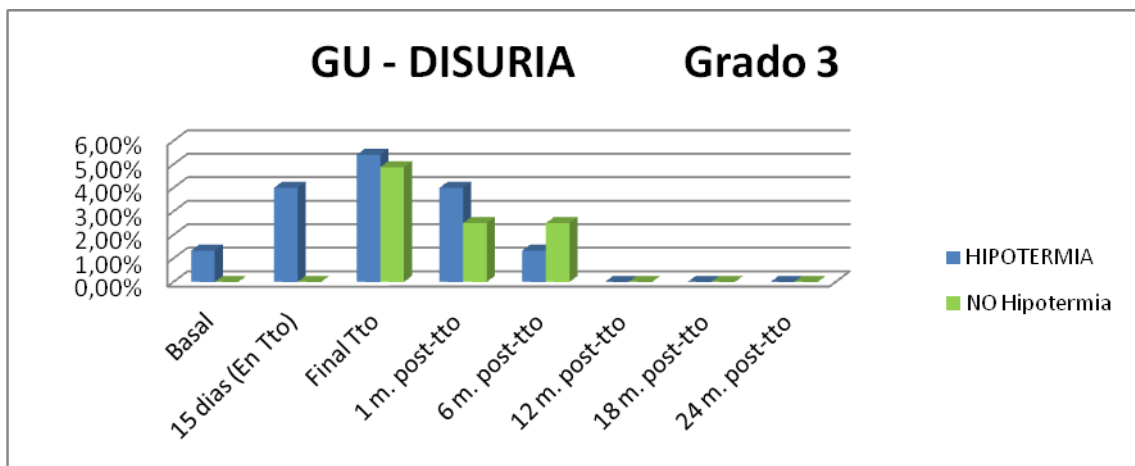


Gráfico 6. Porcentaje de pacientes con Disuria “Grado 3” a lo largo de los 24 meses estudiados.

La disuria grado 3, presentó sus valores más altos a la finalización del tratamiento radioterápico, cuando un 5,41% de los pacientes del grupo “Hipotermia” tenía disuria grado 3 (+4,08% respecto a los niveles basales) vs un 4,88% del grupo “No hipotermia” (+4,88% respecto a los niveles basales).

Ningún paciente de ninguno de los dos grupos presentó disuria grado 3, a partir de los 12 meses de la finalización del tratamiento radioterápico.

Ningún paciente presentó disuria “Grados 4” ó “5”.

- **RETENCION URINARIA**

Un 13% de los pacientes presentaba algún tipo de retención urinaria basal (previa al inicio del tratamiento radioterápico) en el grupo de pacientes al que se aplicó el protocolo de “hipotermia uretral” vs un 7% en el grupo de pacientes que no recibió hipotermia (Gráfico 7).

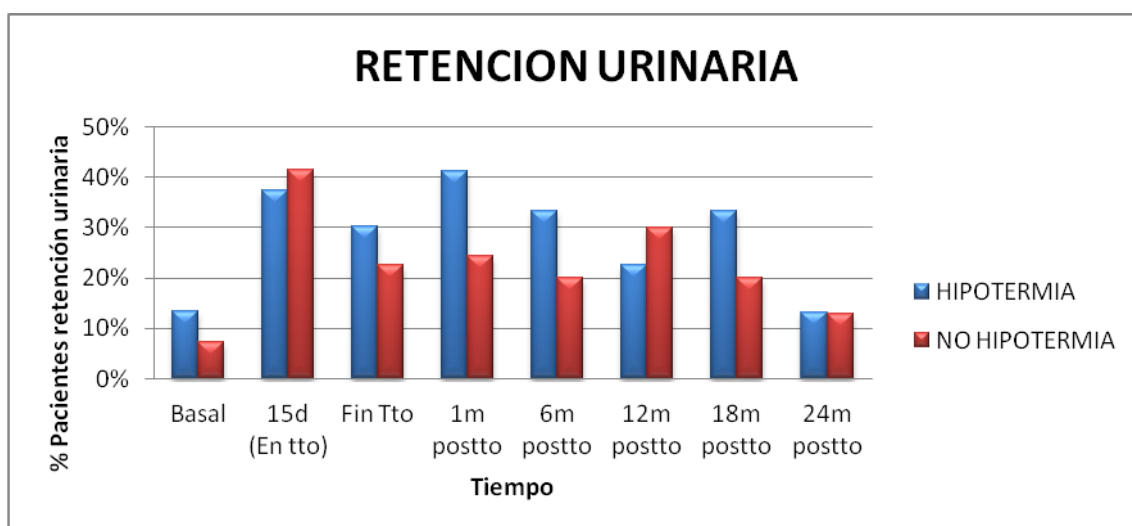


Gráfico 7. Porcentaje de pacientes con sintomatología del tipo “Retención urinaria” a lo largo de los 24 meses estudiados.

El número de pacientes con algún tipo de sintomatología del tipo “Retención urinaria”, presentó un incremento a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico en ambos grupos, con una tendencia a disminuir aunque presentando altibajos hasta los 24 meses, donde se alcanzaron los valores más bajos de este tipo de toxicidad tras el tratamiento radioterápico, con un 13% de pacientes con algún grado de “retención urinaria” en el grupo de hipotermia (igual a los valores basales) y un 12,8% para el grupo que no recibió hipotermia (+ 5,8% respecto al valor basal).

En ambos grupos el valor máximo fue de un 41% de los pacientes con algún tipo de sintomatología del tipo “retención urinaria”, siendo éste máximo a los 15 días de iniciado el tratamiento en el grupo que no recibió hipotermia uretral, y al mes de finalizar el mismo, en el grupo que sí la recibió.

Con objeto de presentar de manera más clarificadora las diferencias en la evolución de la sintomatología del tipo “Retención urinaria” entre ambos grupos (“Hipotermia” vs “No hipotermia uretral”), se analizó el porcentaje de pacientes de ambos grupos que presentó empeoramiento respecto a su situación basal (Gráfico 8).

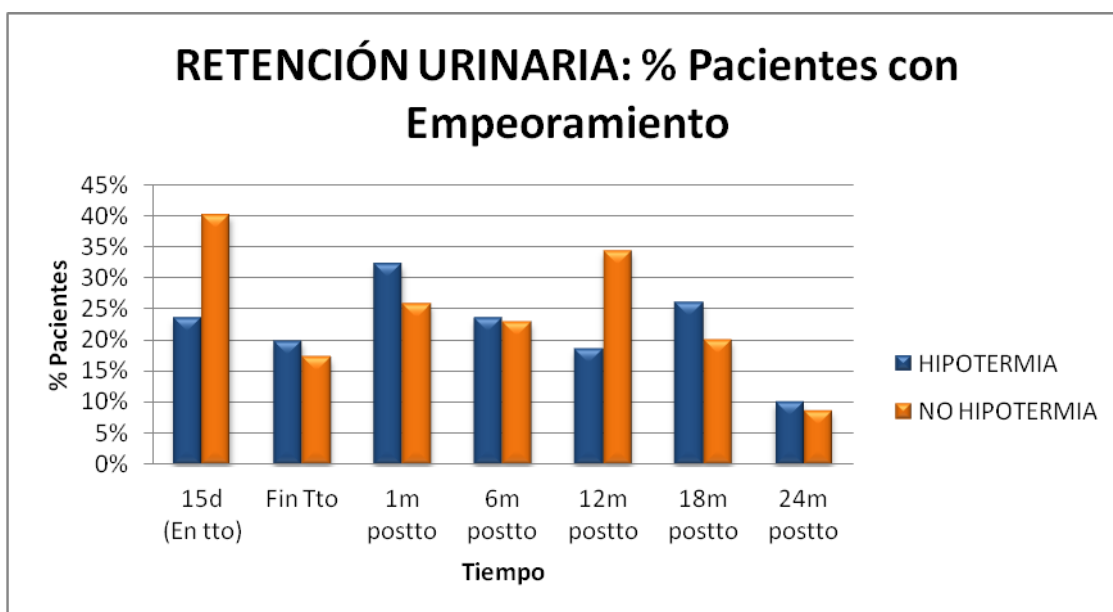


Gráfico 8. Porcentaje de pacientes con empeoramiento de la sintomatología del tipo “Retención urinaria” a lo largo de los 24 meses estudiados.

Se observó nuevamente una tendencia a la mejoría hasta los 24 meses post-tratamiento, aunque con altibajos, llegando a unos valores en lo referente a empeoramiento de la sintomatología del tipo retención urinaria a los 24 meses, muy similares en los dos grupos (9,9% grupo hipotermia vs 8,6% grupo no hipotermia).

En el análisis estadístico de regresión logística multivariante:

- Para la “Retención urinaria” a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico, resultaron estadísticamente significativas (Tabla 20):

- La “D90 a la próstata con BT” (p=0,032): A mayor D90, mayor riesgo de retención urinaria a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico.
- La “Retención urinaria basal” (p=0,002): A mayor sintomatología del tipo retención urinaria basal, mayor riesgo de retención urinaria a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico.

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 ^a GURBASAL(1)	3,224	1,063	9,202	1	,002	25,125
Constant	-,739	,215	11,826	1	,001	,478
Step 2 ^b D90	,010	,004	4,620	1	,032	1,010
GURBASAL(1)	3,290	1,084	9,215	1	,002	26,831
Constant	-12,001	5,272	5,181	1	,023	,000

a. Variable(s) entered on step 1: GURBASAL.

b. Variable(s) entered on step 2: D90.

Tabla 20. Regresión logística multivariante para la “Retención urinaria” a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico.

- Para la “Retención urinaria” a la finalización del tratamiento radioterápico, resultó estadísticamente significativa (Tabla 21):

- La “Retención urinaria basal” (p=0,000): A mayor sintomatología del tipo retención urinaria basal, mayor riesgo de retención urinaria a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico.

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 ^a GURBASAL(1)	2,991	,807	13,727	1	,000	19,905
Constant	-1,286	,247	27,220	1	,000	,276

a. Variable(s) entered on step 1: GURBASAL.

Tabla 21. Regresión logística multivariante para la “Retención urinaria” a la finalización del tratamiento radioterápico.

- Para la “Retención urinaria” 1, 6, 12, 18 y 24 meses tras la finalización del tratamiento radioterápico, ninguna de las variables analizadas resultó estadísticamente significativa.

La mayoría de los pacientes que presentó algún tipo de toxicidad del tipo “Retención urinaria” fue “Grados 1” ó “2” (Gráfico 9).

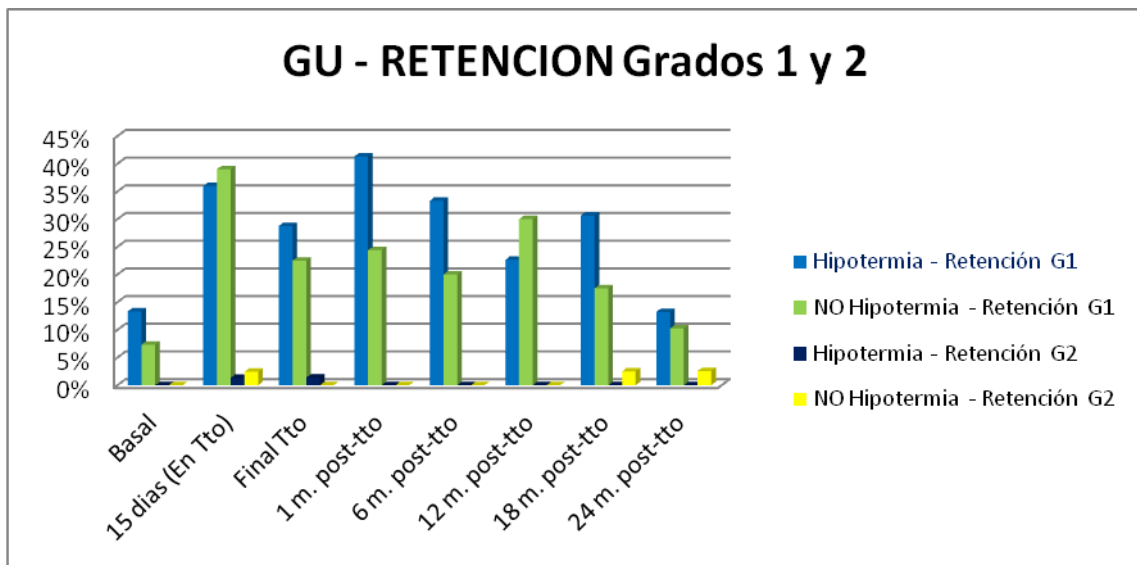


Gráfico 9. Porcentaje de pacientes con sintomatología del tipo “Retención urinaria Grados 1 y 2” a lo largo de los 24 meses estudiados.

La toxicidad “Grado 3” en este caso, solo apareció en el grupo “Hipotermia” a los 18 meses de la finalización del tratamiento radioterápico afectando a un 2,67% de los pacientes (Gráfico 10).

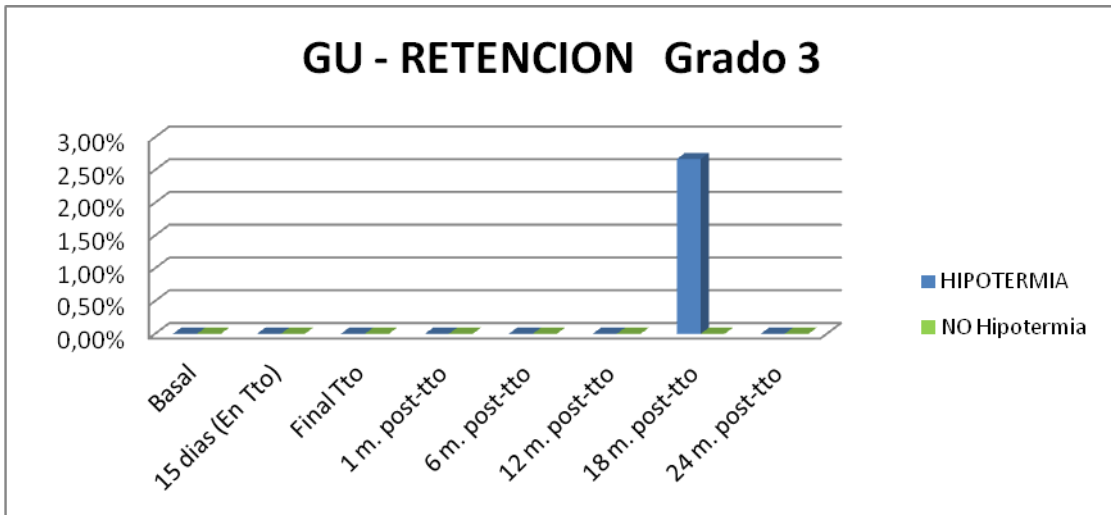


Gráfico 10. Porcentaje de pacientes con sintomatología del tipo “Retención urinaria Grado 3” a lo largo de los 24 meses estudiados.

Ningún paciente de ninguno de los dos grupos presentaba “Retención Urinaria grado 3” basal.

Ningún paciente presentó “Retención urinaria grados 4” ó “5”.

- HEMATURIA

Ningún paciente del grupo que recibió el protocolo de “hipotermia uretral” presentaba hematuria basal, versus un 5% de los pacientes del grupo que no recibió hipotermia que sí presentaba algún grado de hematuria basal (Gráfico 11).

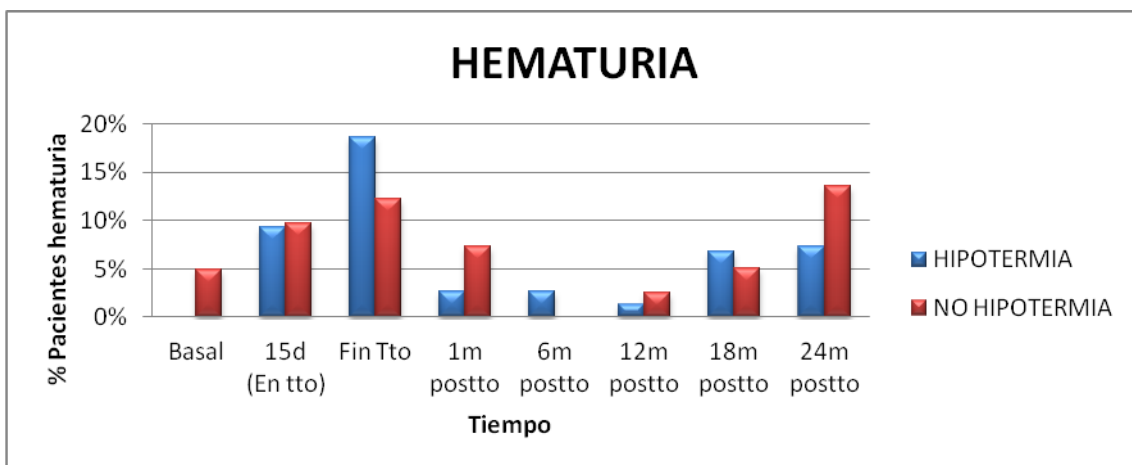


Gráfico 11. Porcentaje de pacientes con sintomatología del tipo “Hematuria” a lo largo de los 24 meses estudiados.

En ambos grupos se observó un aumento del porcentaje de pacientes con hematuria a la finalización del tratamiento radioterápico, el cual disminuyó progresivamente hasta los 6-12 meses.

A partir de los 12 meses tras la finalización del tratamiento radioterápico, vuelve a incrementarse progresivamente en ambos grupos el porcentaje de pacientes con hematuria hasta los 24 meses, afectando a un 7% de los pacientes del grupo “hipotermia uretral”, y un 14% del grupo de no hipotermia a los 24 meses tras el tratamiento radioterápico, lo que representa un incremento del 7% (hipotermia) vs 9% (no hipotermia), respecto a los valores basales (Gráfico 11).

En cuanto al análisis de la evolución de los pacientes con hematuria, el porcentaje de pacientes que presentó un empeoramiento, aumentó de manera progresiva en ambos grupos hasta la finalización del tratamiento, mejorando progresivamente hasta los 6-12 meses post-tratamiento y con un nuevo empeoramiento progresivo en ambos grupos hasta los 24 meses (Gráfico 12).

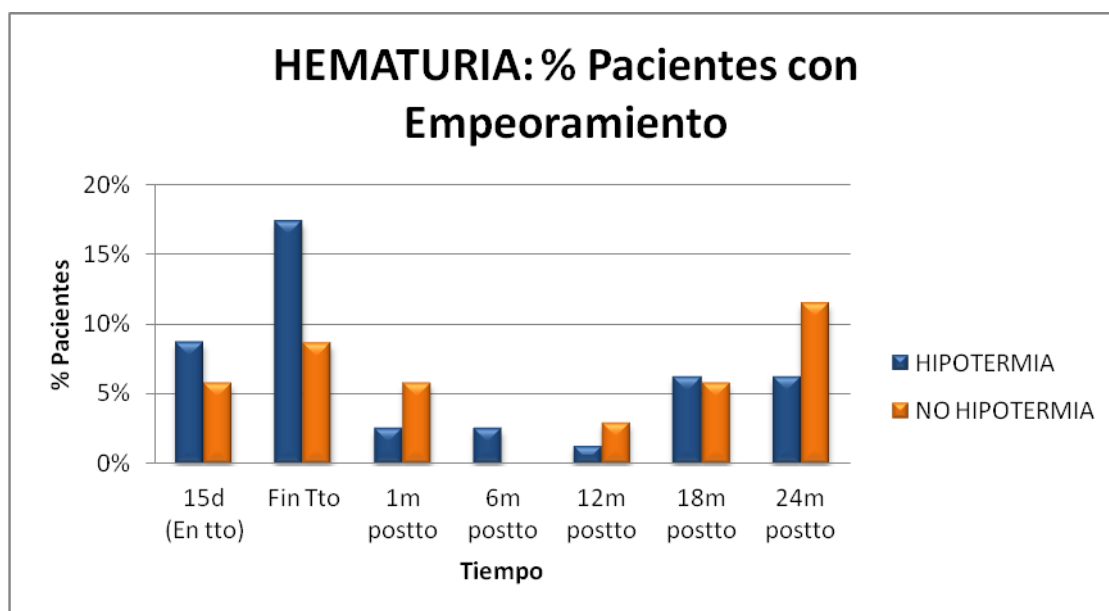


Gráfico 12. Porcentaje de pacientes con empeoramiento de su sintomatología del tipo “Hematuria” a lo largo de los 24 meses estudiados.

En el análisis estadístico de regresión logística multivariante:

- Para la “Hematuria”, a los 15 días del inicio de tratamiento radioterápico, resultó estadísticamente significativo (Tabla 22):
 - o El “volumen prostático” (p=0,009): A mayor volumen prostático, mayor riesgo de de hematuria.

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 ^a GUHBASAL(1)	23,621	28420,722	,000	1	,999	1,813E10
Constant	-2,418	,348	48,311	1	,000	,089
Step 2 ^b Volumen	,059	,023	6,761	1	,009	1,060
GUHBASAL(1)	24,491	26252,478	,000	1	,999	4,327E10
Constant	-4,731	1,073	19,433	1	,000	,009

a. Variable(s) entered on step 1: GUHBASAL.

b. Variable(s) entered on step 2: Volumen.

Tabla 22. Regresión logística multivariante para la “Hematuria” a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico.

- Para la “Hematuria”, a la finalización del tratamiento radioterápico, ninguna de las variables analizadas resultaron estadísticamente significativas.
- Para la “Hematuria”, 1 mes tras la finalización del tratamiento radioterápico, resultó estadísticamente significativa (Tabla 23):

- La “Hematuria Basal” (p=0,020): Los pacientes con algún tipo de sintomatología del tipo hematuria previa al inicio del tratamiento radioterápico, tuvieron mayor riesgo de hematuria tras la finalización del mismo.

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 ^a GUHBASAL(1)	3,574	1,531	5,453	1	,020	35,667
Constant	-3,574	,585	37,280	1	,000	,028

a. Variable(s) entered on step 1: GUHBASAL.

Tabla 23. Regresión logística multivariante para la “Hematuria” 1 mes tras la finalización del tratamiento radioterápico.

- Para la “Hematuria”, a los 6, 12, 18 y 24 meses tras la finalización del tratamiento radioterápico, ninguna de las variables analizadas resultó estadísticamente significativa.

La toxicidad del tipo “hematuria” fue en ambos grupos “Grado 1 y 2” (Gráfico 13).

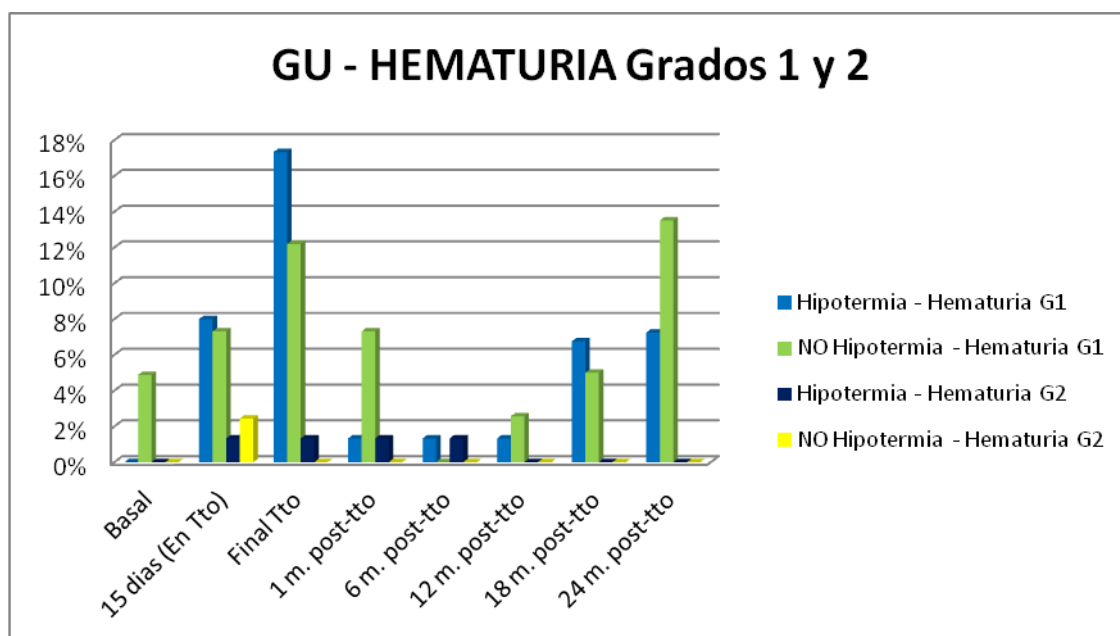


Gráfico 13. Porcentaje de pacientes con sintomatología del tipo “Hematuria Grados 1 y 2” a lo largo de los 24 meses estudiados.

Ninguno de los pacientes estudiados en ninguno de los dos grupos (“Hipotermia” vs “No hipotermia”) tuvo toxicidad tipo “Hematuria grado 3”.

Ningún paciente presentó “Hematuria grados 4” ó “5”.

- **POLAQUIURIA**

Respecto a la sintomatología del tipo “Polaquiuria”, ambos grupos presentaban el mismo porcentaje de pacientes con algún tipo de Polaquiuria basal (18%), el cual fue incrementando de manera progresiva hasta la finalización del tratamiento, y descendiendo también progresivamente hasta los 24 meses hasta valores inferiores a los basales en ambos grupos (-9% hipotermia vs -13% no hipotermia) - Gráfico 14 -.

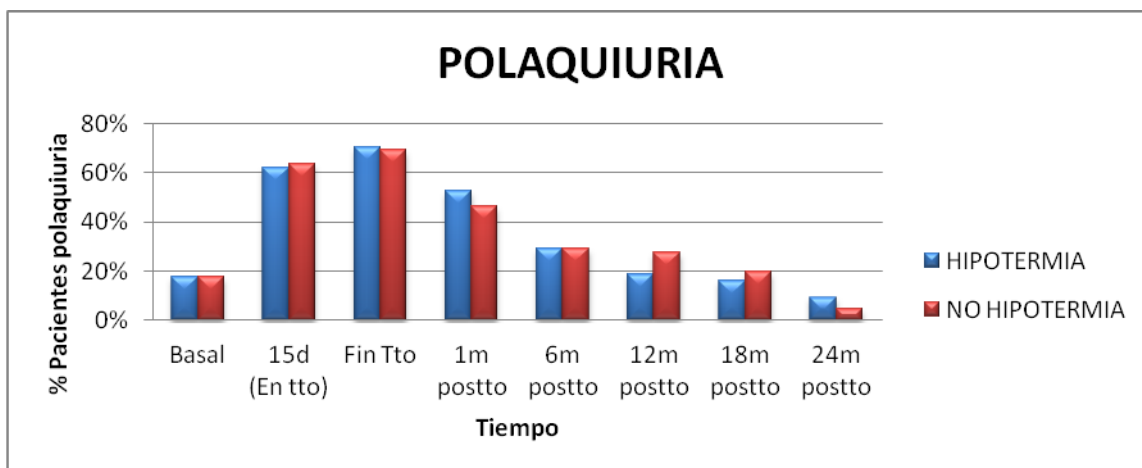


Gráfico 14. Porcentaje de pacientes con sintomatología del tipo “Polaquiuria” a lo largo de los 24 meses estudiados.

En cuanto al porcentaje de pacientes con empeoramiento de la sintomatología del tipo “Polaquiuria”, nuevamente se observa un aumento de este porcentaje hasta la finalización del tratamiento, con una disminución progresiva hasta los 24 meses en ambos grupos (Gráfico 15).

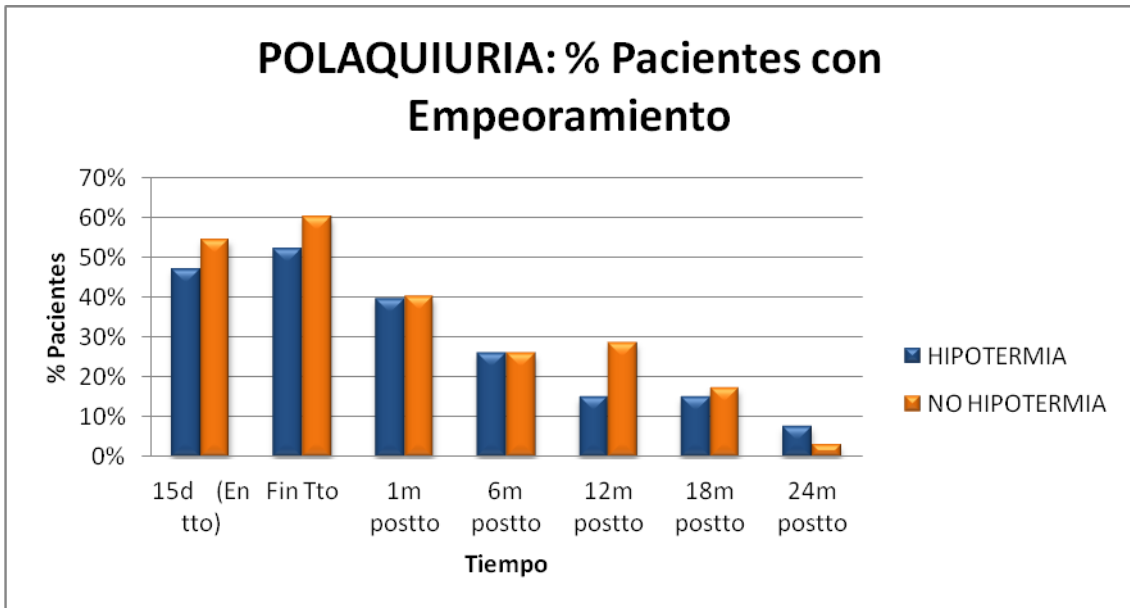


Gráfico 15. Porcentaje de pacientes con empeoramiento de la sintomatología del tipo “Polaquiuria” a lo largo de los 24 meses estudiados.

En el análisis estadístico de regresión logística multivariante:

- Para la “Polaquiuria”, ninguna de las variables analizadas resultaron estadísticamente significativas, en ninguno de los momentos temporales analizados (a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico, a la finalización del mismo, 1, 6, 12, 18 y 24 meses tras la finalización de este).

La “Polaquiuria” fue fundamentalmente “Grados 1” y “2” (Gráfico 16).

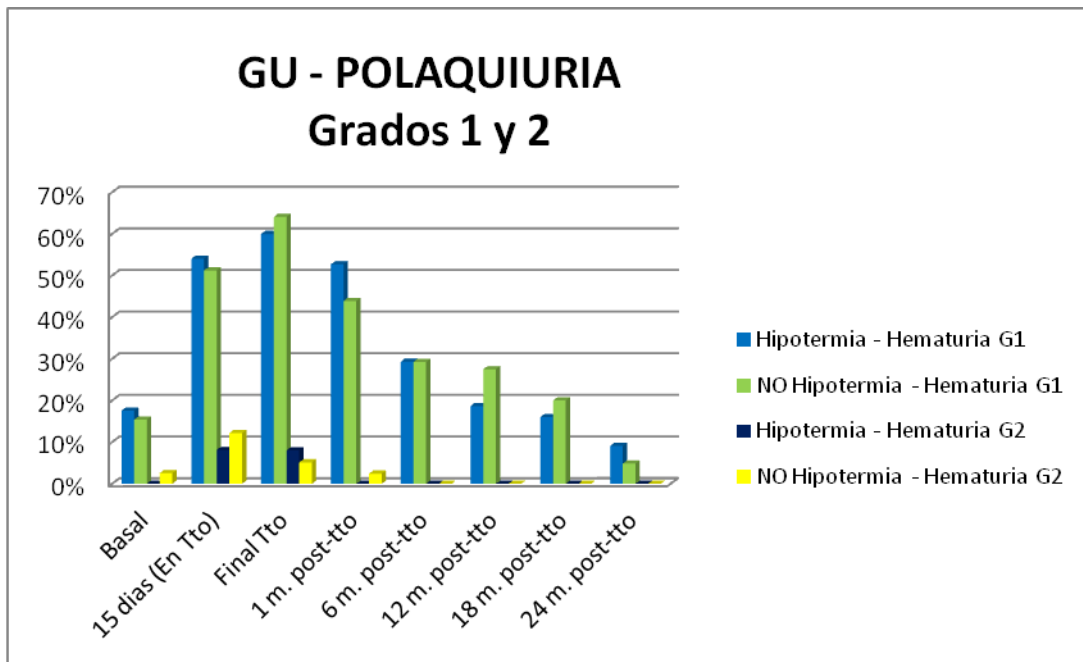


Gráfico 16. Porcentaje de pacientes con sintomatología del tipo "Polaquiuria Grados 1 y 2" a lo largo de los 24 meses estudiados.

Sólo se dio el "Grado 3" a la finalización del tratamiento en el grupo "Hipotermia" (2,67% de los pacientes) - Gráfico 17 -.

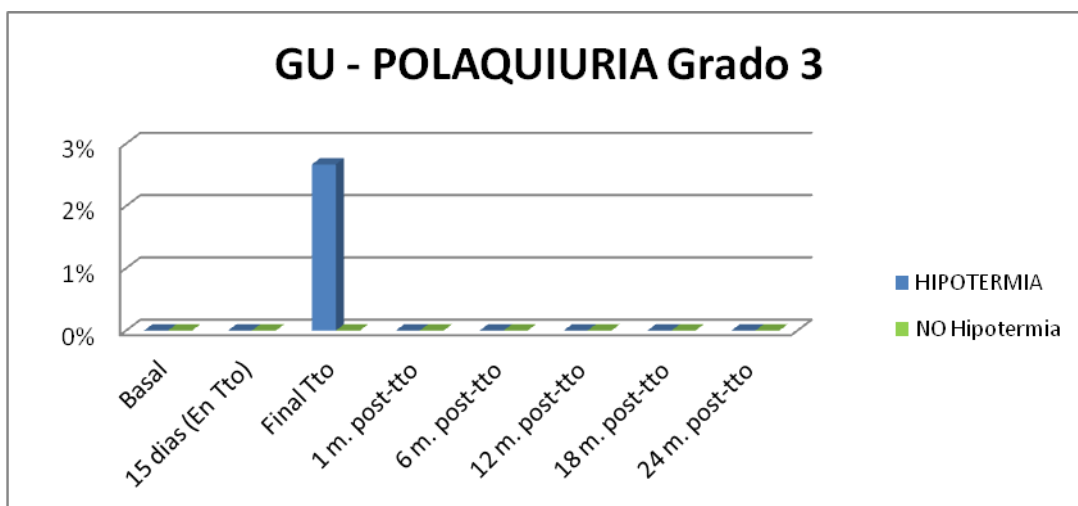


Gráfico 17. Porcentaje de pacientes con sintomatología del tipo "Polaquiuria Grado 3" a lo largo de los 24 meses estudiados..

Ningún paciente presentó "Polaquiuria grados 4" ó "5".

- INCONTINENCIA URINARIA

En cuanto a la incontinencia urinaria, al igual que en las variables anteriores, se observa un incremento en el número de pacientes con esta

sintomatología en ambos grupos a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico (Gráfico 18).

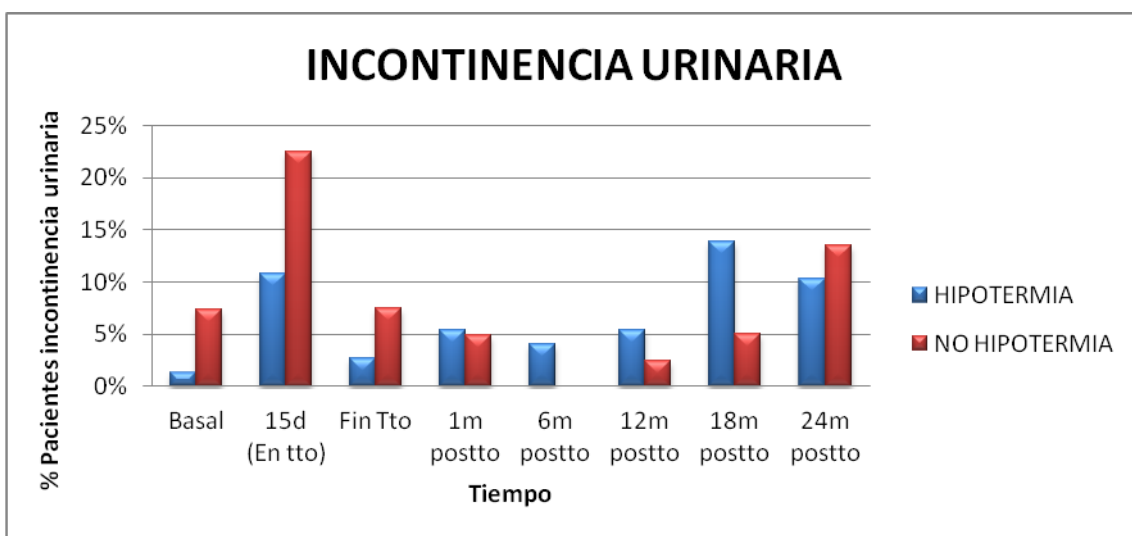


Gráfico 18. Porcentaje de pacientes con sintomatología del tipo “Incontinencia urinaria” a lo largo de los 24 meses estudiados.

Este incremento, fue más marcado en el caso de pacientes que no recibieron hipotermia (23% “No hipotermia” vs 11% grupo “Hipotermia”), mejorando posteriormente en ambos grupos (4% en el grupo de hipotermia a los 6 meses vs 0% grupo no hipotermia) y alcanzándose en ambos grupos un nuevo incremento a partir de los 12 meses de manera progresiva hasta los 24 meses (10% grupo hipotermia vs 14 % grupo no hipotermia), lo que supone un incremento respecto a las cifras basales de incontinencia urinaria en ambos grupos de +9% en el grupo de hipotermia y +7% en el grupo de no hipotermia.

En cuanto a la evolución de los pacientes respecto a la incontinencia urinaria, existe una marcada diferencia en el porcentaje de pacientes que presentan empeoramiento a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico según el grupo (8,6% grupo hipotermia vs 20% grupo no hipotermia), alcanzándose posteriormente valores más equilibrados en ambos grupos, llegando a igualarse a los 24 meses post-tratamiento (8,6% en ambos grupos).

- Gráfico 19 -.

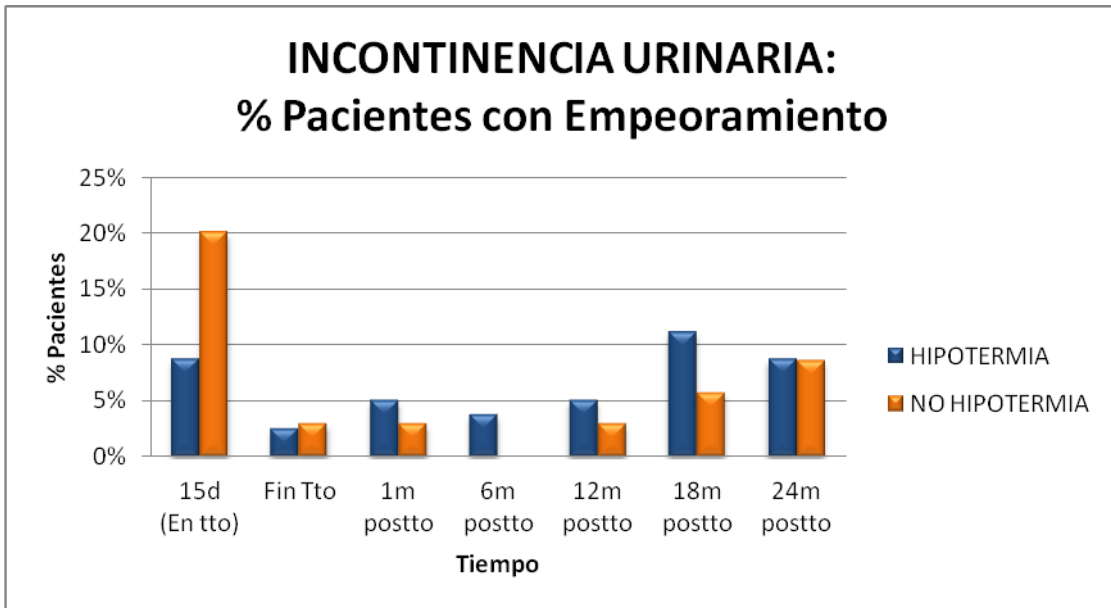


Gráfico 19. Porcentaje de pacientes con empeoramiento de la sintomatología del tipo “Incontinencia urinaria” a lo largo de los 24 meses estudiados.

En el análisis estadístico de regresión logística multivariante:

- Para la “Incontinencia Urinaria” a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico, resultaron estadísticamente significativas (Tabla 24):
 - o La “Hipotermia uretral” ($p=0,028$): Los pacientes sometidos a “hipotermia uretral”, tuvieron menos riesgo de presentar incontinencia urinaria a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico.
 - o La “Incontinencia urinaria basal” ($p=0,015$): Los pacientes que tenían algún tipo de incontinencia urinaria basal, tuvieron mayor riesgo de incontinencia urinaria a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico.

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)

Step 1 ^a	GUINBASAL(1)	3,157	1,195	6,983	1	,008	23,500
	Constant	-2,058	,307	45,088	1	,000	,128
Step 2 ^b	Hipotermia(1)	-1,176	,617	3,639	1	,056	,308
	GUINBASAL(1)	2,908	1,231	5,583	1	,018	18,319
	Constant	-1,455	,399	13,319	1	,000	,233
Step 3 ^c	D90	,016	,009	3,478	1	,062	1,016
	Hipotermia(1)	-1,422	,649	4,802	1	,028	,241
	GUINBASAL(1)	3,044	1,252	5,907	1	,015	20,988
	Constant	-20,276	10,196	3,955	1	,047	,000

a. Variable(s) entered on step 1: GUINBASAL.

b. Variable(s) entered on step 2: Hipotermia.

c. Variable(s) entered on step 3: D90.

Tabla 24. Regresión logística multivariante para la “Incontinencia urinaria” a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico.

- Para la “Incontinencia Urinaria” a la finalización del tratamiento radioterápico, resultaron estadísticamente significativas (Tabla 25):
 - o La “Incontinencia urinaria basal” (p=0,000): Los pacientes que tenían algún tipo de incontinencia urinaria basal, tuvieron mayor riesgo de incontinencia urinaria a la finalización del tratamiento radioterápico.

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	
Step 1 ^a	GUINBASAL(1)	4,644	1,295	12,868	1	,000	104,000
	Constant	-3,546	,586	36,660	1	,000	,029

a. Variable(s) entered on step 1: GUINBASAL.

Tabla 25. Regresión logística multivariante para la “Incontinencia urinaria” a la finalización del tratamiento radioterápico.

- Para la “Incontinencia Urinaria” 1 mes tras la finalización del tratamiento radioterápico, ninguna de las variables analizadas resultaron

estadísticamente significativas. Únicamente la cirugía uretral previa, presentó un valor próximo a la significación estadística ($p=0,065$) - Tabla 26 -.

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 ^a Cirugia			5,474	2	,065	
Cirugia(1)	17,994	40192,645	,000	1	1,000	6,527E7
Cirugia(2)	20,287	40192,645	,000	1	1,000	6,462E8
Constant	-21,203	40192,645	,000	1	1,000	,000

a.Variable(s) entered on step 1: Cirugia.

Tabla 26. Regresión logística multivariante para la "Incontinencia urinaria" 1 mes tras la finalización del tratamiento radioterápico.

- Para la "Incontinencia Urinaria" a los 6, 12 y 18 meses tras la finalización del tratamiento radioterápico, ninguna de las variables analizadas resultaron estadísticamente significativas.
- Para la "Incontinencia Urinaria" a los 24 meses tras la finalización del tratamiento radioterápico, resultó estadísticamente significativa (Tabla 27):
 - o La "Incontinencia urinaria basal" ($p=0,021$): Los pacientes con algún tipo de incontinencia urinaria basal, tuvieron mayor riesgo de presentar incontinencia urinaria 24 meses tras la finalización del tratamiento radioterápico.
 - o La "Dosis Total de Braquiterapia", no resultó estadísticamente significativa pero si tuvo un resultado muy próximo a la significación estadística ($p=0,051$).

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
--	---	------	------	----	------	--------

Step 1 ^a	GUINBASAL(1)	2,985	1,274	5,491	1	,019	19,778
	Constant	-2,291	,350	42,915	1	,000	,101
Step 2 ^b	Dosis.Total.BT	,006	,003	3,815	1	,051	,994
	GUINBASAL(1)	3,052	1,319	5,356	1	,021	21,162
	Constant	11,319	6,911	2,682	1	,101	82397,087

a. Variable(s) entered on step 1: GUINBASAL.

b. Variable(s) entered on step 2: Dosis.Total.BT.

Tabla 27. Regresión logística multivariante para la “Incontinencia urinaria” a los 15 días 24 meses del tratamiento radioterápico.

Nuevamente, la “Incontinencia urinaria” fue esencialmente “Grados 1” ó “2” (Gráfico 20).

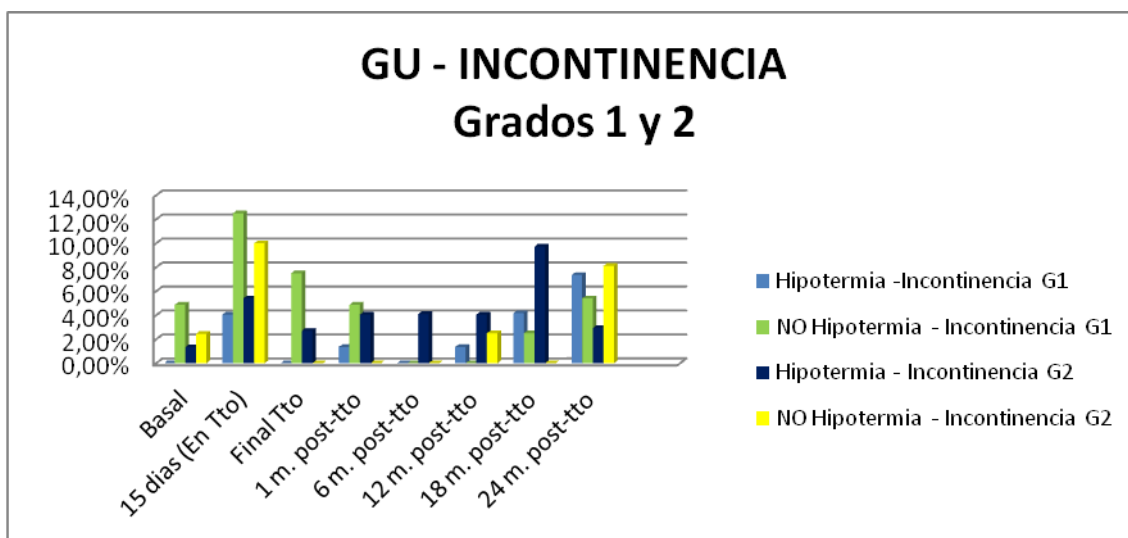


Gráfico 20. Porcentaje de pacientes con sintomatología del tipo “Incontinencia urinaria Grados 1 y 2” a lo largo de los 24 meses estudiados.

La Incontinencia urinaria “grado 3” apareció de manera puntual a la finalización del tratamiento radioterápico en el grupo “Hipotermia” (1,35% de los pacientes) y a los 18 meses tras la finalización del tratamiento radioterápico en el grupo “No hipotermia” (2,5% de los pacientes) - Gráfico 21 -.

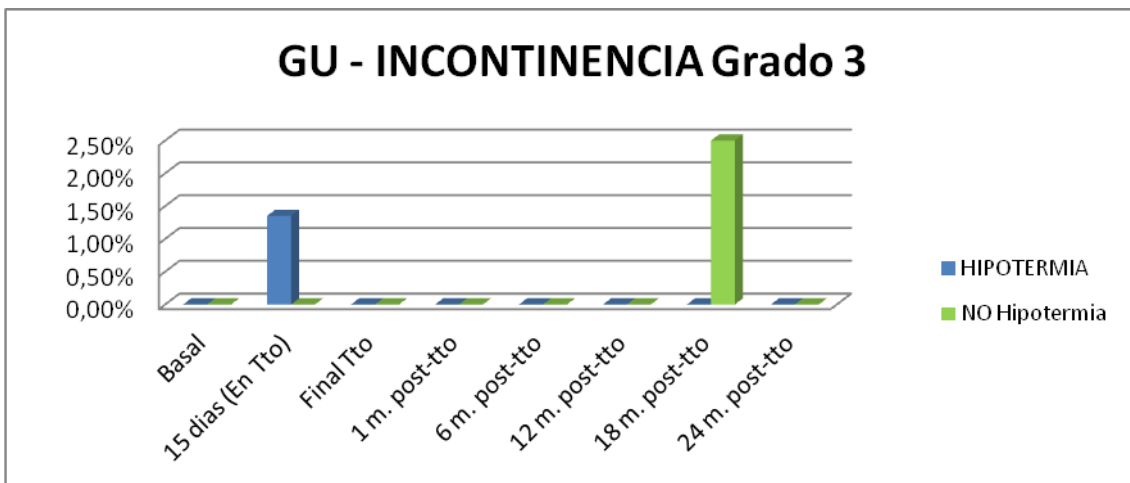


Gráfico 21. Porcentaje de pacientes con sintomatología del tipo “Incontinencia urinaria Grado 3” a lo largo de los 24 meses estudiados.

Ningún paciente presentó “Incontinencia urinaria grados 4” ó “5”.

- **ESTENOSIS URETRAL**

Un 13% de los pacientes del grupo que recibió “Hipotermia uretral” vs un 7% de los pacientes del grupo “No hipotermia”, presentaba algún tipo de estenosis uretral basal (previa al inicio del tratamiento radioterápico) - Gráfico 22 -.

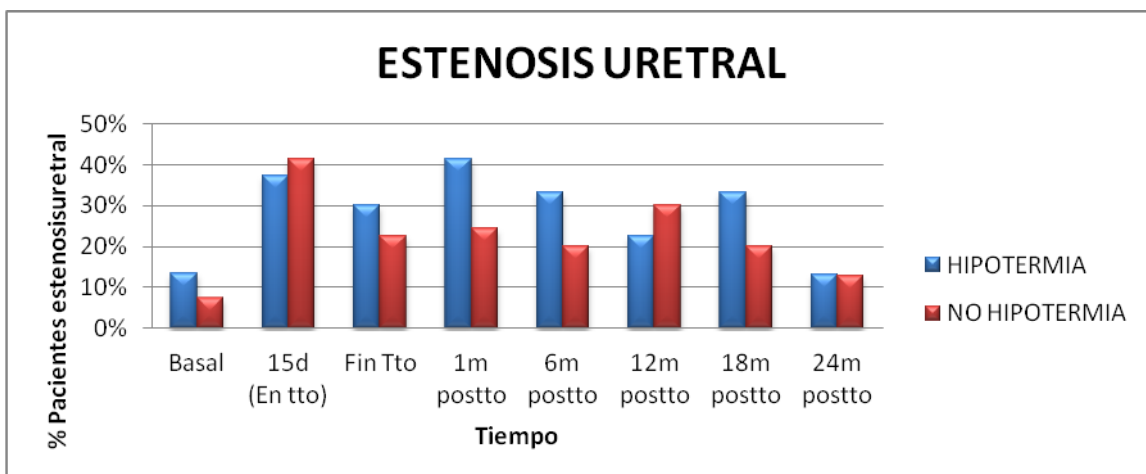


Gráfico 22. Porcentaje de pacientes con sintomatología del tipo “Estenosis uretral” a lo largo de los 24 meses estudiados.

Estas cifras se incrementaron en ambos grupos una vez iniciado el tratamiento radioterápico, alcanzando su máximo a los 15 días de iniciado el tratamiento para el grupo que no recibió hipotermia (41% de los pacientes), y 1 mes tras la finalización del mismo para el grupo con hipotermia (41% de los pacientes).

En ambos grupos existió una tendencia a mejorar a los 24 meses post-tratamiento, alcanzándose los valores basales en el caso del grupo que recibió hipotermia vs un + 5,8% en el grupo sin hipotermia (Gráfico 22).

Respecto al empeoramiento de la sintomatología del tipo “Estenosis uretral” se observa una marcada diferencia en ambos grupos (Gráfico 23).

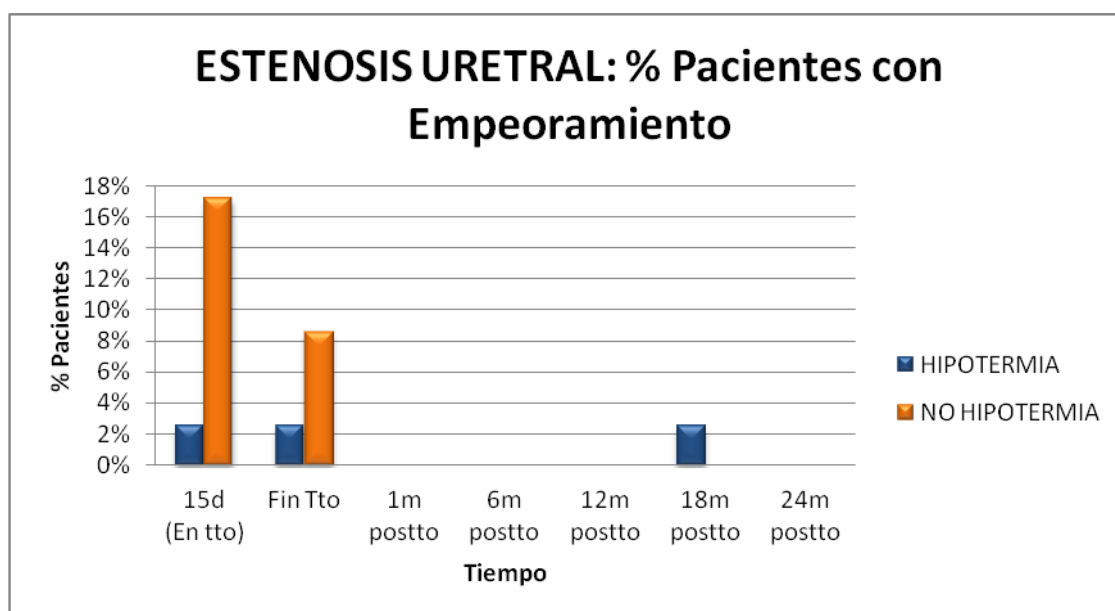


Gráfico 23. Porcentaje de pacientes con empeoramiento de la sintomatología del tipo “Estenosis uretral” a lo largo de los 24 meses estudiados.

En 17,1% de los pacientes que no recibieron hipotermia uretral empeoró a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico vs un 2,5% de pacientes en el grupo de “hipotermia”. Así mismo, a la finalización del tratamiento, un 8,6% de los pacientes del grupo no “hipotermia uretral” presentaba empeoramiento vs un 2,5% del grupo “hipotermia”. Ningún paciente de ninguno de los grupos, presentó empeoramiento 1 mes, 6 meses, 12 meses y 24 meses post-tratamiento.

A los 18 meses post-tratamiento, ningún paciente del grupo no hipotermia presentaba empeoramiento, mientras que un 2,5% del grupo hipotermia sí lo presentaba (Gráfico 23).

En el análisis estadístico de regresión logística multivariante (Tabla 28):

- Para la “Estenosis uretral”, a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico, resultaron estadísticamente significativas:
 - o La “Hipotermia uretral” (p=0,021): Los pacientes que recibieron “hipotermia uretral”, tuvieron menos riesgo de estenosis uretral a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico.

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 ^a GUEBASAL(1)	23,698	28420,722	,000	1	,999	1,959E10
Constant	-2,495	,368	46,016	1	,000	,082
Step 2 ^b Hipotermia(1)	-1,670	,843	3,922	1	,048	,188
GUEBASAL(1)	22,966	28420,722	,000	1	,999	9,424E9
Constant	-1,764	,442	15,931	1	,000	,171
Step 3 ^c D90	,048	,027	3,246	1	,072	1,050
Hipotermia(1)	-2,057	,891	5,329	1	,021	,128
GUEBASAL(1)	26,637	26802,926	,000	1	,999	3,700E11
Constant	-59,124	32,165	3,379	1	,066	,000

a. Variable(s) entered on step 1: GUEBASAL.

b. Variable(s) entered on step 2: Hipotermia.

c. Variable(s) entered on step 3: D90.

Tabla 28. Regresión logística multivariante para la “Estenosis uretral” a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico.

- Para la “Estenosis uretral”, a la finalización del tratamiento radioterápico, resultaron estadísticamente significativas (Tabla 29):

- La “Dosis máxima de RTE a Vejiga” ($p=0,045$): A mayor dosis máxima de RTE a Vejiga, mayor riesgo de estenosis uretral a la finalización del tratamiento radioterápico.

Variables in the Equation

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step	GUEBASAL(1)	24,218	28420,722	,000	1	,999	3,296E10
1a	Constant	-3,016	,458	43,343	1	,000	,049
Step	Dmax.Vejiga.RTE	,014	,007	4,022	1	,045	1,015
2b	GUEBASAL(1)	25,207	28148,522	,000	1	,999	8,857E10
	Constant	-71,279	34,222	4,338	1	,037	,000

a. Variable(s) entered on step 1: GUEBASAL.

b. Variable(s) entered on step 2: Dmax.Vejiga.RTE.

Tabla 29. Regresión logística multivariante para la “Estenosis uretral” a la finalización del tratamiento radioterápico.

del tratamiento radioterápico, ninguna de las variables analizadas resultó estadísticamente significativa.

La toxicidad del tipo “Estenosis uretral” fue fundamentalmente “Grado 1” ó “2” en ambos grupos (Gráfico 24).

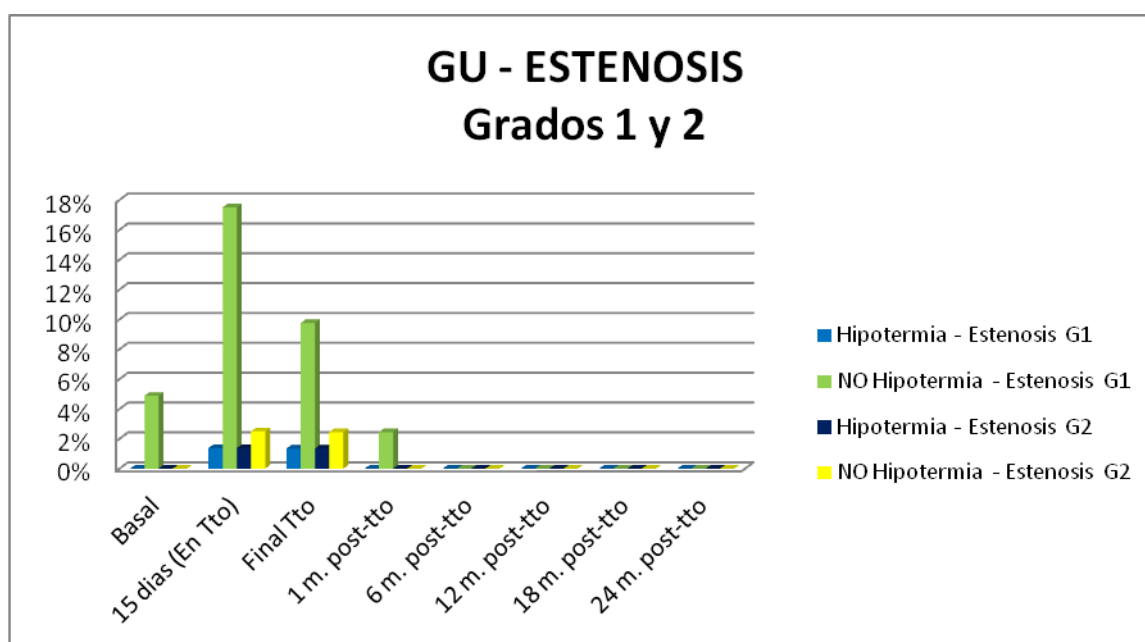


Gráfico 24. Porcentaje de pacientes con sintomatología del tipo “Estenosis uretral Grados 1 y 2” a lo largo de los 24 meses estudiados.

Sólo se dio toxicidad “Grado 3”, a los 18 meses tras la finalización del tratamiento radioterápico en el grupo “Hipotermia” (Gráfico 25).

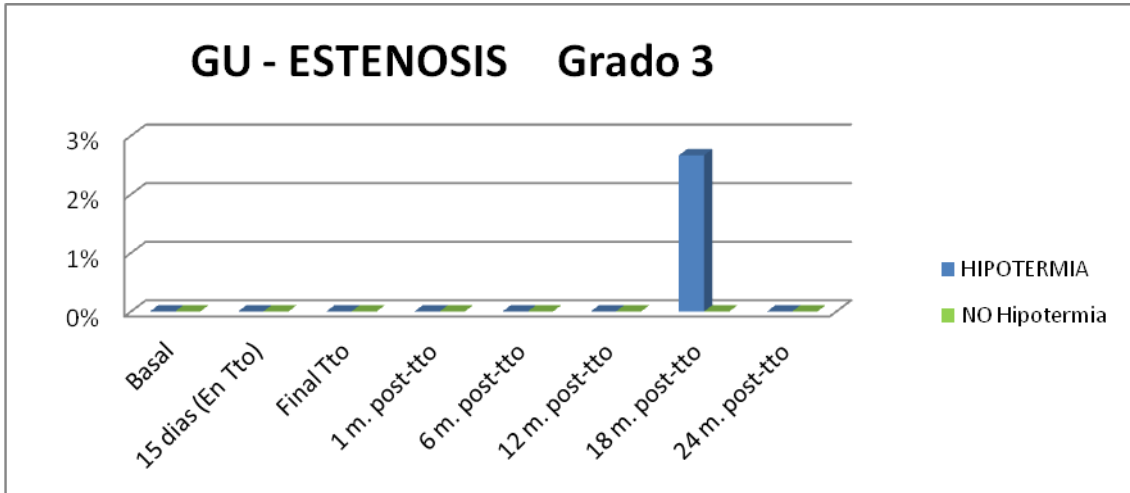


Gráfico 25. Porcentaje de pacientes con sintomatología del tipo “Estenosis uretral Grado 3” a lo largo de los 24 meses estudiados.

Ningún paciente presentó “Estenosis uretral grados 4” ó “5”.

- **IMPOTENCIA**

Ambos grupos resultaron bastante semejantes en cuanto al porcentaje de pacientes con algún tipo de “Impotencia basal”:

Un 27,3% de los pacientes del grupo “Hipotermia” vs un 21,95% de los pacientes del grupo “No Hipotermia” tenía algún tipo de impotencia basal, lo que supone una diferencia de 5,35% más pacientes con algún tipo de impotencia basal en el grupo “No hipotermia” (Gráfico 26).

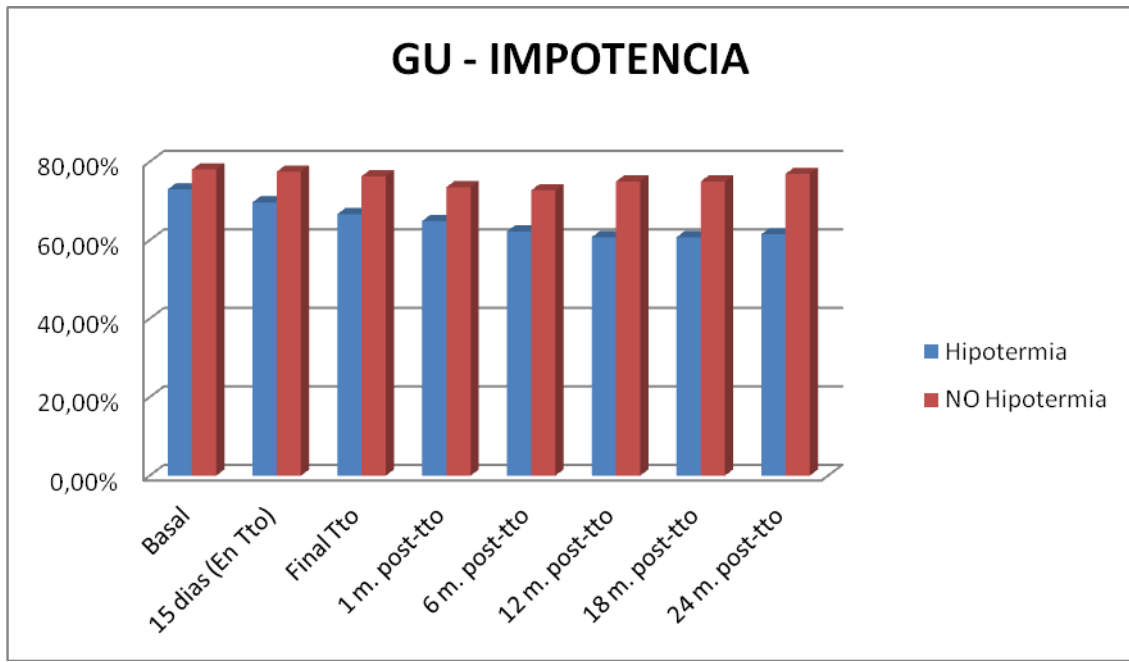


Gráfico 26. Porcentaje de pacientes con sintomatología del tipo “Impotencia” a lo largo de los 24 meses estudiados.

Con el paso del tiempo, estas diferencias fueron acrecentándose, llegando a ser a los 24 meses tras la finalización del tratamiento radioterápico, de 15,38% más pacientes con algún tipo de impotencia en el grupo “No hipotermia”.

Este aumento en la diferencia no se produce a expensas de un incremento en el porcentaje de pacientes con impotencia en el grupo “No hipotermia”, ya que éste disminuyó un 1,13% a los 24 meses respecto a los niveles basales. La diferencia, se debe fundamentalmente a una disminución importante en el porcentaje de pacientes del grupo “Hipotermia” con algún grado de impotencia (-11,43% menos pacientes con algún grado de impotencia a los 24 meses tras finalizado el tratamiento radioterápico, que de manera basal).

En cuanto al empeoramiento de la sintomatología individual tipo “Impotencia” de los pacientes, este se produjo una vez comenzado el tratamiento radioterápico, mejorando hacia la finalización del mismo, y volviendo a empeorar a los 6 meses tras la finalización.

Este empeoramiento a partir de los 6 meses de la finalización del tratamiento radioterápico, fue especialmente llamativo en el grupo de pacientes que NO recibieron hipotermia, ya que se produjo de manera progresiva, llegando alcanzar cifras del 32,1% de los pacientes a los 18 meses y 35,7% de

los pacientes a los 24 meses post-tratamiento con un empeoramiento respecto a su sintomatología basal (Gráfico 27).

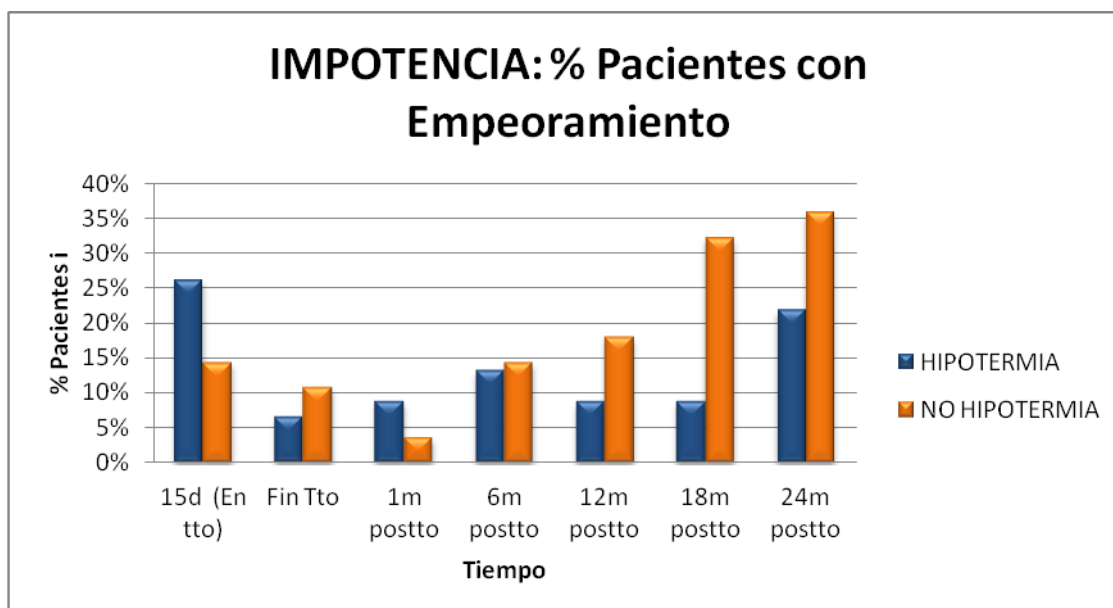


Gráfico 27. Porcentaje de pacientes con empeoramiento de la sintomatología del tipo "Impotencia" a lo largo de los 24 meses estudiados.

70

ser susceptibles de empeorar más.

En el grupo de "Hipotermia", en cambio, una vez finalizado el tratamiento radioterápico, hubo un ligero repunte en el porcentaje de pacientes con empeoramiento de su sintomatología basal a los 6 meses tras la finalización del tratamiento radioterápico, (13% de los pacientes con empeoramiento), pero a diferencia del grupo "No hipotermia", este mejoró a los 12 y 18 meses post-tratamiento (8,7% de los pacientes con empeoramiento) y mostró un nuevo repunte a los 24 meses tras la finalización del tratamiento (21,7% de los pacientes con empeoramiento) pero bastante menos acusado que en el grupo "No hipotermia" (Gráfico 27).

Respecto a la variable "Impotencia", resulta además importante, analizar cuántos pacientes que estando de manera basal asintomáticos o con un grado de impotencia leve/moderada, empeoraron hasta el punto de no poder tener relaciones sexuales "completas" (Totalmente impotente o impotencia grado 3).
- Gráfico 28 -.

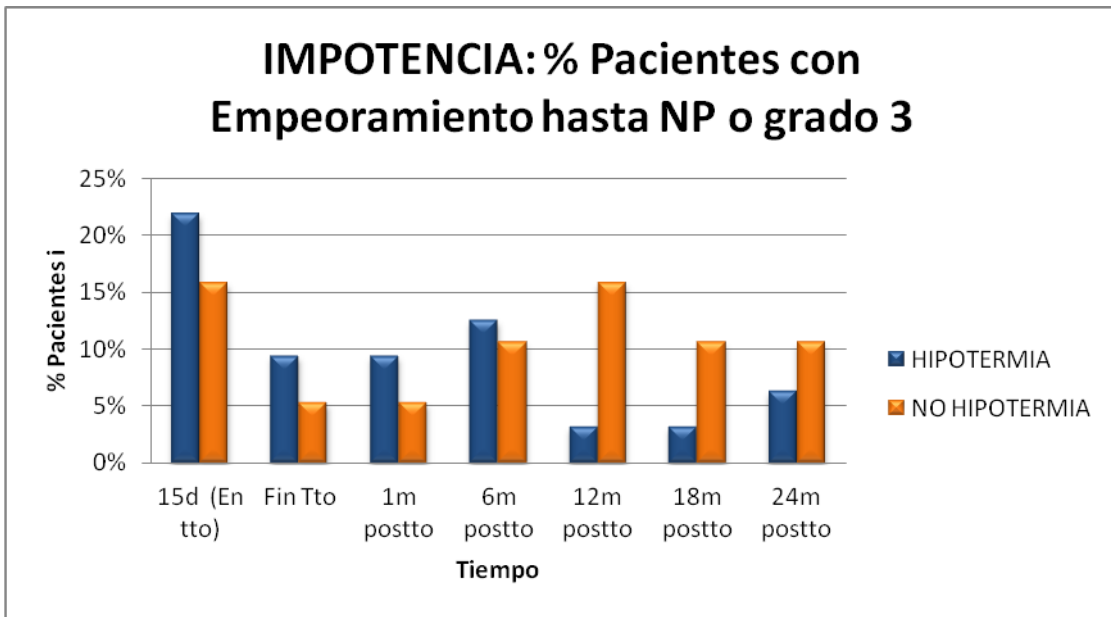


Gráfico 28. Porcentaje de pacientes con empeoramiento de la sintomatología del tipo “Impotencia” hasta el grado de “Totalmente impotente” o “Impotente grado 3” a lo largo de los 24 meses estudiados.

Se observa que existen diferencias entre los grupos ya a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico, donde el 21,88% de los pacientes que tenían una impotencia menor o igual a moderada de manera basal en el grupo “Hipotermia” empeoraron vs un 15,79% de los pacientes del grupo “No hipotermia”.

Posteriormente, estas diferencias se minimizan, siendo a los 6 meses post-tratamiento mucho menores, pero aún con los pacientes del grupo “Hipotermia” más afectados (12,50% de los pacientes del grupo “Hipotermia”, con impotencia grado 3 o totalmente impotentes a los 6 meses tras la finalización del tratamiento radioterápico vs un 10,53% del grupo “No hipotermia”).

A partir de los 6 meses post-tratamiento, existe un cambio de tendencia brusca, pasando a superar de manera notable el porcentaje de pacientes con “Impotencia severa”, del grupo “No hipotermia” al porcentaje de pacientes con esta sintomatología en el grupo “Hipotermia”:

- A los 12 meses, 3,13% de los pacientes del grupo “Hipotermia” con impotencia severa vs un 15,79% del grupo “No hipotermia”.
- A los 18 meses, 3,13% de los pacientes del grupo “Hipotermia” con impotencia severa vs un 10,53% del grupo “No hipotermia”.

- A los 24 meses, 6,25% de los pacientes del grupo “Hipotermia” con impotencia severa vs un 10,53% del grupo “No hipotermia”.

En el análisis de regresión logística multivariante:

- Para la “Impotencia a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico”, resultaron estadísticamente significativas (Tabla 30):
 - La “Impotencia basal”: Los pacientes con algún tipo de sintomatología del tipo “Impotencia” previa al tratamiento radioterápico, tuvieron de manera significativa más riesgo de impotencia a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico (p=0,000)

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 ^a GUIBASAL(1)	2,226	,484	21,148	1	,000	,108
Constant	-1,863	,358	27,047	1	,000	6,444

a. Variable(s) entered on step 1: GUIBASAL.

Tabla 30. Regresión logística multivariante para la “Impotencia” a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico.

- Para la “Impotencia a la finalización del tratamiento radioterápico”, resultaron estadísticamente significativas (Tabla 31):
 - La “Hipotermia uretral”: Los pacientes que recibieron protocolo de “hipotermia uretral”, tuvieron de manera significativa, menor riesgo de impotencia a la finalización del tratamiento radioterápico (p=0,042).
 - La “Impotencia basal”: Los pacientes con algún tipo de sintomatología del tipo “Impotencia” previa al tratamiento radioterápico, tuvieron de manera significativa más riesgo de

impotencia a la finalización del tratamiento radioterápico
(p=0,000)

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 ^a GUIBASAL(1)	2,803	,604	21,522	1	,000	,061
Constant	-2,803	,515	29,639	1	,000	16,500
Step 2 ^b Hipotermia(1)	-1,195	,586	4,155	1	,042	3,305
GUIBASAL(1)	3,031	,645	22,087	1	,000	,048
Constant	-2,276	,552	17,020	1	,000	9,736

a. Variable(s) entered on step 1: GUIBASAL.

b. Variable(s) entered on step 2: Hipotermia.

Tabla 31. Regresión logística multivariante para la “Impotencia” a la finalización del tratamiento radioterápico.

- Para la “Impotencia 1 mes tras la finalización del tratamiento radioterápico”, resultaron estadísticamente significativas (Tabla 32):
 - La “Edad”: A mayor edad, mayor riesgo de impotencia 1 mes tras la finalización del tratamiento radioterápico”. (p=0,022).
 - La “Impotencia basal”: Los pacientes con algún tipo de sintomatología del tipo “Impotencia” previa al tratamiento radioterápico, tuvieron de manera significativa más riesgo de impotencia 1 mes tras la finalización del tratamiento radioterápico (p=0,002)

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 ^a GUIBASAL(1)	2,375	,680	12,205	1	,000	,093
Constant	-3,106	,590	27,703	1	,000	22,333
Step 2 ^b Edad	,161	,070	5,218	1	,022	,851
GUIBASAL(1)	2,170	,697	9,686	1	,002	,114
Constant	-14,165	5,007	8,005	1	,005	1418754,473

a. Variable(s) entered on step 1: GUIBASAL.

b. Variable(s) entered on step 2: Edad.

Tabla 32. Regresión logística multivariante para la “Impotencia” 1 mes tras el tratamiento radioterápico.

- Para la “Impotencia 6 meses tras la finalización del tratamiento radioterápico”, resultaron estadísticamente significativas (Tabla 33):
 - La “Edad”: A mayor edad, mayor riesgo de impotencia 6 meses tras la finalización del tratamiento radioterápico”. (p=0,008).
 - El “Volumen prostático”: A mayor volumen prostático, mayor riesgo de impotencia 6 meses tras la finalización del tratamiento radioterápico”. (p=0,043).

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 ^a Edad	,219	,088	6,240	1	,012	,803
Constant	-17,424	6,294	7,663	1	,006	3,692E7
Step 2 ^b Edad	,229	,086	7,079	1	,008	,795
Volumen	,073	,036	4,111	1	,043	1,076
Constant	-15,927	6,128	6,756	1	,009	8260955,624

a. Variable(s) entered on step 1: Edad.

b. Variable(s) entered on step 2: Volumen.

Tabla 33. Regresión logística multivariante para la “Impotencia” 6 meses tras el tratamiento radioterápico.

- Para la “Impotencia 12 meses tras la finalización del tratamiento radioterápico”, resultaron estadísticamente significativas (Tabla 34):
 - La “Edad”: A mayor edad, mayor riesgo de impotencia 12 meses tras la finalización del tratamiento radioterápico”. (p=0,018).
 - La “Hipotermia uretral”: Los pacientes que recibieron protocolo de “hipotermia uretral”, tuvieron de manera significativa, menor

riesgo de impotencia 12 meses tras la finalización del tratamiento radioterápico (p=0,034).

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 ^a Edad	,183	,076	5,774	1	,016	,833
Constant	-14,746	5,434	7,364	1	,007	2534919,962
Step 2 ^b Edad	,190	,080	5,611	1	,018	,827
Hipotermia(1)	-1,406	,662	4,504	1	,034	4,079
Constant	-14,558	5,689	6,548	1	,010	2101478,175

a. Variable(s) entered on step 1: Edad.

b. Variable(s) entered on step 2: Hipotermia.

Tabla 34. Regresión logística multivariante para la “Impotencia” 12 meses tras el tratamiento radioterápico.

- Para la “Impotencia 18 meses tras la finalización del tratamiento radioterápico”, resultaron estadísticamente significativas (Tabla 35):

- La “Hipotermia uretral”: Los pacientes que recibieron protocolo de “hipotermia uretral”, tuvieron de manera significativa, menor riesgo de impotencia 18 meses tras la finalización del tratamiento radioterápico (p=0,016).
- La “Impotencia basal”: Los pacientes con algún tipo de sintomatología del tipo “Impotencia” previa al tratamiento radioterápico, tuvieron de manera significativa más riesgo de impotencia 18 meses tras la finalización del tratamiento radioterápico (p=0,007)

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 ^a GUIBASAL(1)	1,599	,640	6,245	1	,012	,202
Constant	-2,803	,515	29,639	1	,000	16,500

Step 2 ^b	Hipotermia(1)	-1,630	,678	5,782	1	,016	5,103
	GUIBASAL(1)	1,836	,675	7,388	1	,007	,160
	Constant	-2,156	,547	15,534	1	,000	8,638

a. Variable(s) entered on step 1: GUIBASAL.

b. Variable(s) entered on step 2: Hipotermia.

Tabla 35. Regresión logística multivariante para la “Impotencia” 18 meses tras el tratamiento radioterápico.

- Para la “Impotencia 24 meses tras la finalización del tratamiento radioterápico”, resultaron estadísticamente significativas (Tabla 36):
 - o La “Dmax a la vejiga con RTE”: A mayor dosis, mayor riesgo de impotencia a los 24 meses tras la finalización del tratamiento radioterápico (p=0,023)
 - o La “Hipotermia uretral”: Los pacientes que recibieron protocolo de “hipotermia uretral”, tuvieron de manera significativa, menor riesgo de impotencia 24 meses tras la finalización del tratamiento radioterápico (p=0,001).
 - o La “Impotencia basal”: Los pacientes con algún tipo de sintomatología del tipo “Impotencia” previa al tratamiento radioterápico, tuvieron de manera significativa más riesgo de impotencia 24 meses tras la finalización del tratamiento radioterápico (p=0,000)

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 ^a						
Hipotermia(1)	-1,837	,616	8,895	1	,003	6,276
Constant	-,802	,334	5,779	1	,016	2,231
Step 2 ^b						
Hipotermia(1)	-2,271	,691	10,791	1	,001	9,691
GUIBASAL(1)	2,193	,663	10,939	1	,001	,112
Constant	-1,702	,493	11,930	1	,001	5,486
Step 3 ^c						
Dmax.Vejiga.RTE	,015	,006	5,173	1	,023	1,015
Hipotermia(1)	-2,898	,837	11,978	1	,001	18,143
GUIBASAL(1)	2,818	,789	12,760	1	,000	,060

Constant	-67,319	30,301	4,936	1	,026	,000
----------	---------	--------	-------	---	------	------

- a. Variable(s) entered on step 1: Hipotermia.
- b. Variable(s) entered on step 2: GUIBASAL.
- c. Variable(s) entered on step 3: Dmax.Vejiga.RTE.

Tabla 36. Regresión logística multivariante para la “Impotencia” 24 meses tras el tratamiento radioterápico.

Al comparar de manera gráfica la evolución de la toxicidad del tipo “Impotencia” según el grado en ambos grupos (“Hipotermia” vs “No hipotermia”), se observa, al igual que en los resultados expuestos previamente, como de manera basal, el porcentaje de pacientes según el grado de “Impotencia” en los dos grupos (“Hipotermia” vs “No hipotermia”) eran muy similares (Gráfico 29).

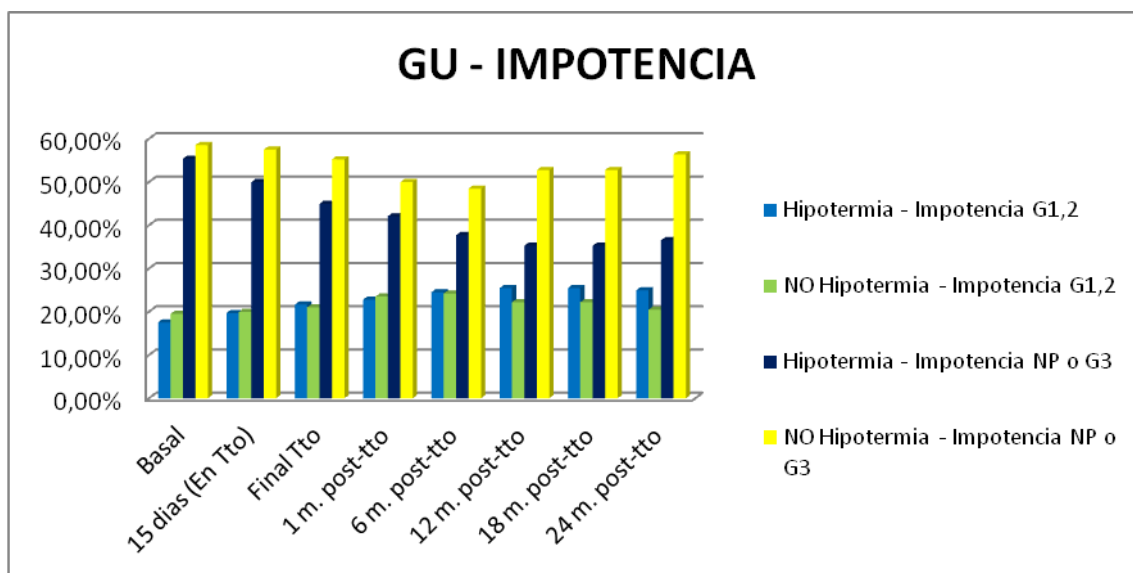


Gráfico 29. Porcentaje de pacientes con sintomatología del tipo “Impotencia” según el grado a lo largo de los 24 meses estudiados.

Sin embargo, a medida que transcurre el tiempo tras el tratamiento radioterápico, es llamativo como el grado de impotencia severa (NP o grado 3), aumenta de manera progresiva a partir de los 6 meses post-tratamiento en el grupo “No hipotermia”, mientras que en el grupo “Hipotermia”, disminuye hasta los 12 meses, y se estabiliza a partir de entonces (Gráfico 30).

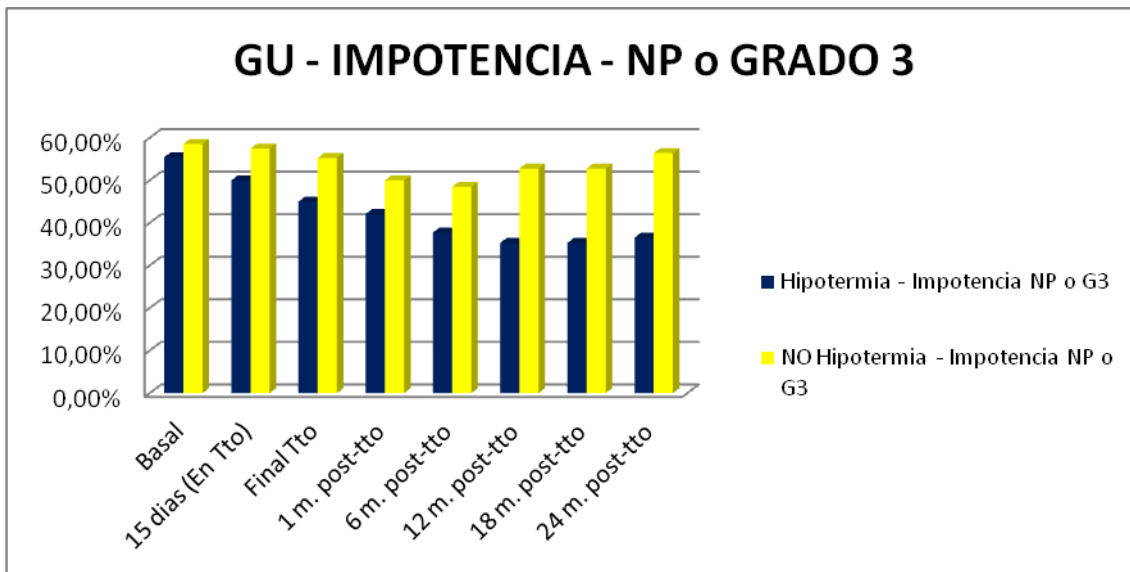


Gráfico 30. Porcentaje de pacientes con “Impotencia Grado 3” ó “Totalmente impotentes” a lo largo de los 24 meses estudiados.

La diferencia basal en el grupo de pacientes con Impotencia severa, era de 3,13% más pacientes en el grupo “No hipotermia”, y 24 meses tras la finalización del tratamiento radioterápico, esa diferencia se incrementa hasta el 19,93% (Gráfico 30).

La evolución de los pacientes con “Impotencia leve o moderada” (G1 y G2), sin embargo, no mostró grandes diferencias (Gráfico 31). Había un 2,2% más de los pacientes con Impotencia leve/moderada basal en el grupo “No hipotermia”. Una vez finalizado el tratamiento radioterápico, los pacientes de ambos grupos empeoraron ligeramente hasta los 6 meses, donde había un 0,3% más de pacientes con Impotencia leve/moderada en el grupo “No hipotermia”. A partir de este momento, el grupo “No hipotermia” comienza a mejorar levemente, mientras que el grupo “Hipotermia” muestra un ligero empeoramiento con un 4,49% más de pacientes con impotencia leve/moderada en el grupo “Hipotermia” a los 24 meses de finalizado el tratamiento radioterápico.

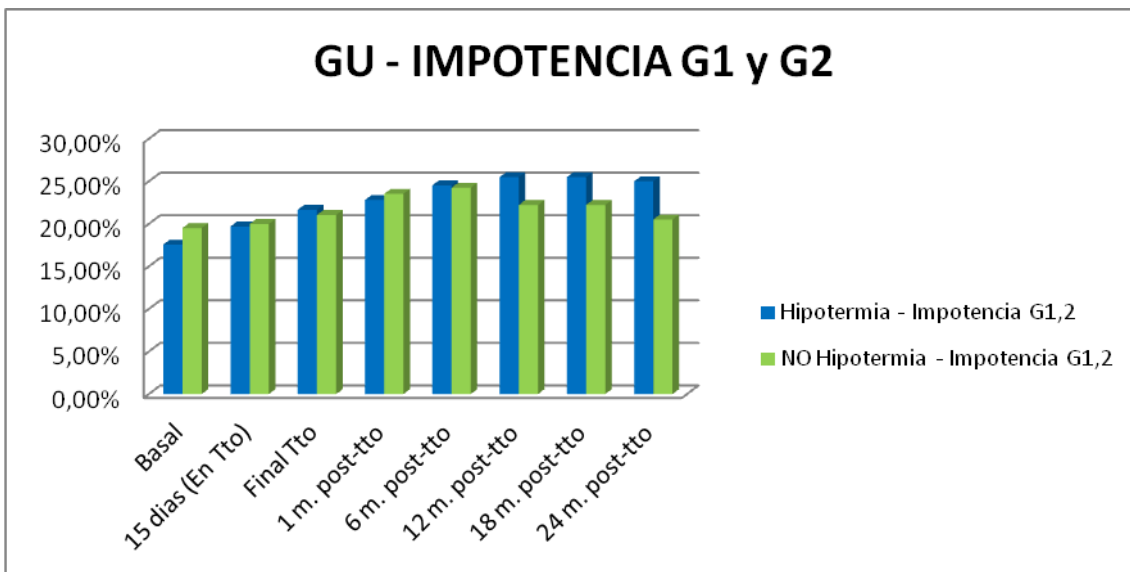


Gráfico 31. Porcentaje de pacientes con sintomatología del tipo "Impotencia Grados 1 y 2" a lo largo de los 24 meses estudiados.

5.4.2. Toxicidades digestivas

- DIARREA

Ningún paciente del grupo que recibió protección uretral con hipotermia, presentaba diarrea previa al inicio del tratamiento radioterápico vs un 7% en el grupo que no recibió protección con hipotermia.

En ambos grupos, el momento en el que mayor número de pacientes presentó diarrea fue a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico (26% grupo hipotermia vs 34% grupo no hipotermia) - Gráfico 32 -.

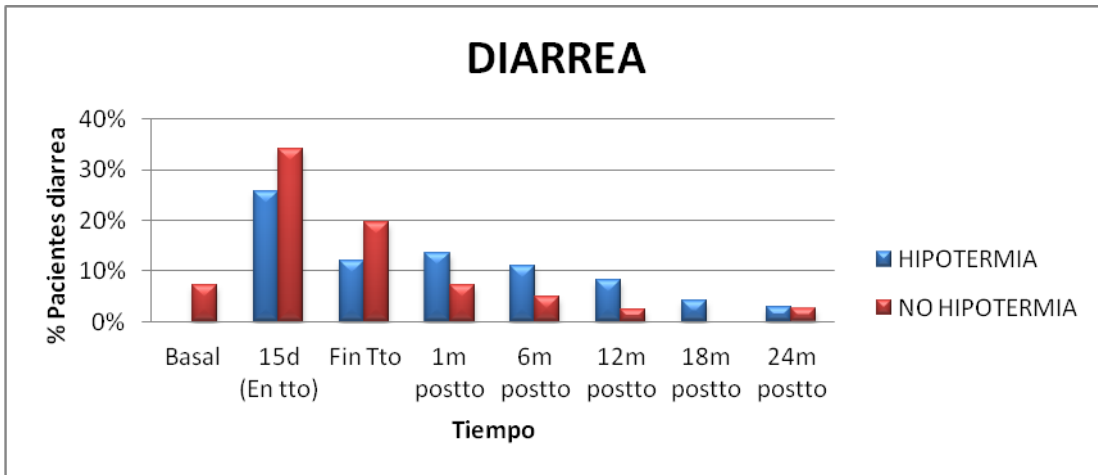


Gráfico 32. Porcentaje de pacientes con sintomatología del tipo “Diarrea” a lo largo de los 24 meses estudiados.

Tras la finalización del tratamiento radioterápico, se observa una línea de tendencia descendiente hacia la mejoría, en lo referente al porcentaje de pacientes con algún tipo de sintomatología tipo diarrea, alcanzando en ambos grupos un valor de un 3% de pacientes con diarrea a los 24 meses.

En cuanto a la evolución de la sintomatología tipo “Diarrea”, en ambos grupos (“Hipotermia” vs “No hipotermia”), el momento en el que mayor número de pacientes presentaba un empeoramiento respecto a su clínica basal, fue a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico, siendo más acusado éste en el grupo que no recibió hipotermia (23,5% grupo hipotermia vs 31,4% grupo no hipotermia) - Gráfico 33 -.

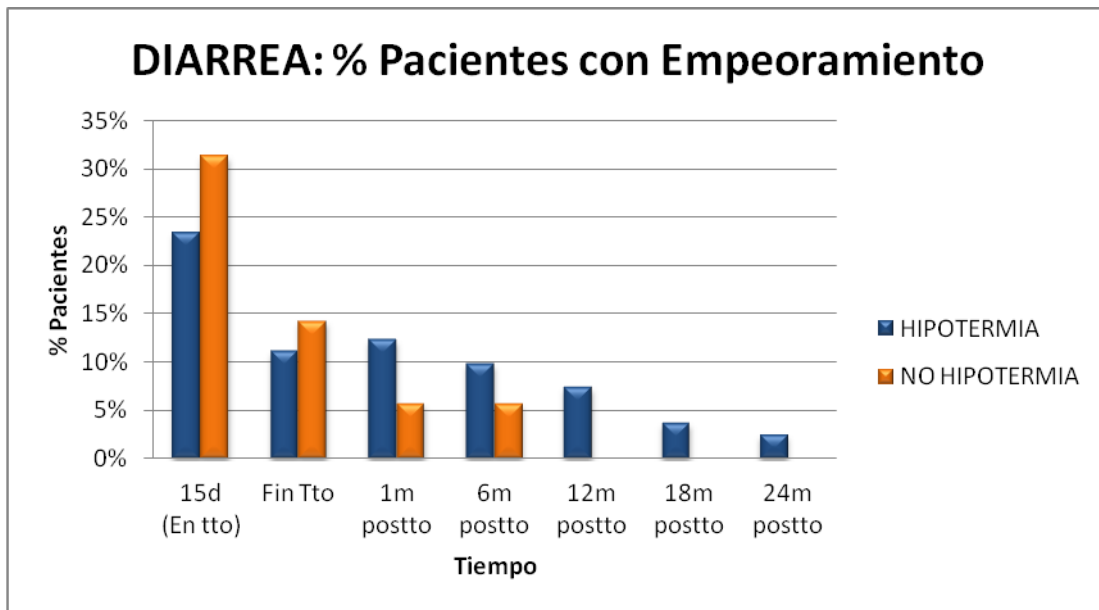


Gráfico 33. Porcentaje de pacientes con empeoramiento de la sintomatología del tipo “Diarrea” a lo largo de los 24 meses estudiados.

Una vez finalizado el tratamiento radioterápico, en ambos grupos se observó una tendencia hacia la mejoría (2,5% de los pacientes en el grupo “hipotermia” con empeoramiento de su sintomatología tipo diarrea a los 24 meses tras la finalización del tratamiento radioterápico vs 0% en el grupo no hipotermia) - Gráfico 33 -.

En el análisis estadístico de regresión logística multivariante:

- Para la sintomatología del tipo “Diarrea” a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico, resultaron estadísticamente significativas (Tabla 37):
 - o El Grupo de Riesgo ($p=0,033$): Los pacientes con un grupo de riesgo más alto tuvieron más riesgo de diarrea a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico.
 - o La Dmax al recto con RTE ($p=0,023$): A mayor Dmax al recto con RTE, mayor riesgo de diarrea los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico.

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 ^a Grupo.Riesgo(1)	2,595	1,118	5,390	1	,020	13,393
Constant	-,985	,221	19,793	1	,000	,373
Step 2 ^b Grupo.Riesgo(1)	2,446	1,141	4,595	1	,032	11,538
DDBASAL(1)	21,723	21250,538	,000	1	,999	2,718E9
Constant	-1,059	,228	21,668	1	,000	,347
Step 3 ^c Grupo.Riesgo(1)	2,452	1,151	4,536	1	,033	11,613
Dmax.Recto.RTE	,006	,003	5,157	1	,023	1,006
DDBASAL(1)	21,961	20204,936	,000	1	,999	3,448E9
Constant	-31,013	13,218	5,505	1	,019	,000

a. Variable(s) entered on step 1: Grupo.Riesgo.

b. Variable(s) entered on step 2: DDBASAL.

c. Variable(s) entered on step 3: Dmax.Recto.RTE.

Tabla 37. Regresión logística multivariante para la "Diarrea" a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico.

- Para la sintomatología del tipo "Diarrea" a la finalización del tratamiento radioterápico, 1 mes, 6 meses, 12 meses y 18 meses tras la finalización del mismo, ninguna de las variables analizadas resultó estadísticamente significativa.
- Para la sintomatología del tipo "Diarrea" a los 24 meses tras la finalización del tratamiento radioterápico (Tabla 38):
 - o La "Diarrea basal" (p=0,024): Los pacientes con algún tipo de sintomatología del tipo diarrea previa al inicio del tratamiento radioterápico, tuvieron más riesgo de desarrollar diarrea 24 meses tras la finalización del mismo.

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 ^a DDBASAL(1)	3,209	1,418	5,122	1	,024	24,750
Constant	-3,902	,714	29,848	1	,000	,020

a. Variable(s) entered on step 1: DDBASAL.

Tabla 38. Regresión logística multivariante para la "Diarrea" a los 24 meses tras el tratamiento radioterápico.

La toxicidad tipo “Diarrea” fue fundamentalmente “Grado 1” (Gráfico 34).

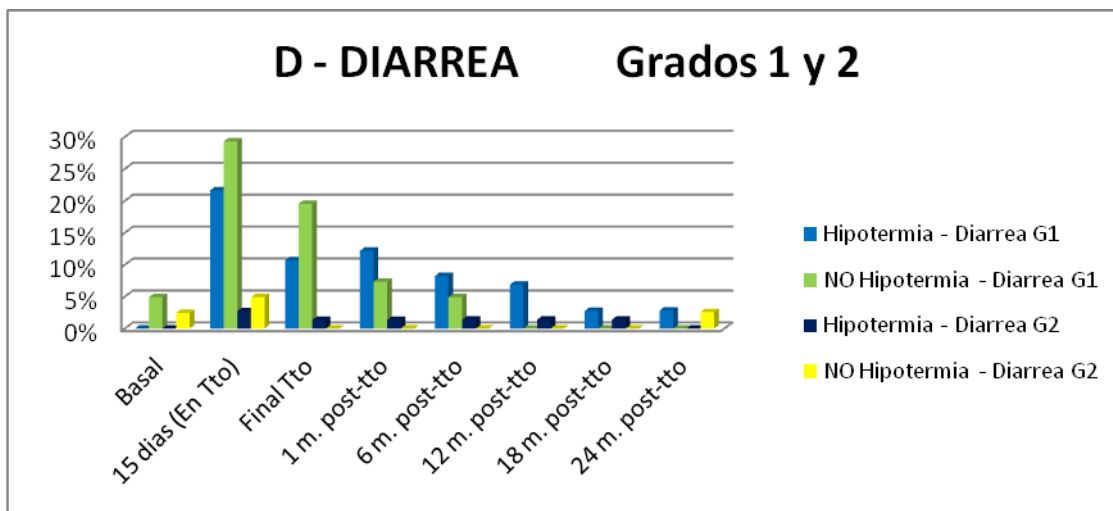


Gráfico 34. Porcentaje de pacientes con sintomatología del tipo “Diarrea Grados 1 y 2” a lo largo de los 24 meses estudiados.

105

(“Hipotermia” vs “No hipotermia”) fue “Grado 3” y se dio sólo en algunos momentos puntuales en ambos grupos (Gráfico 35).

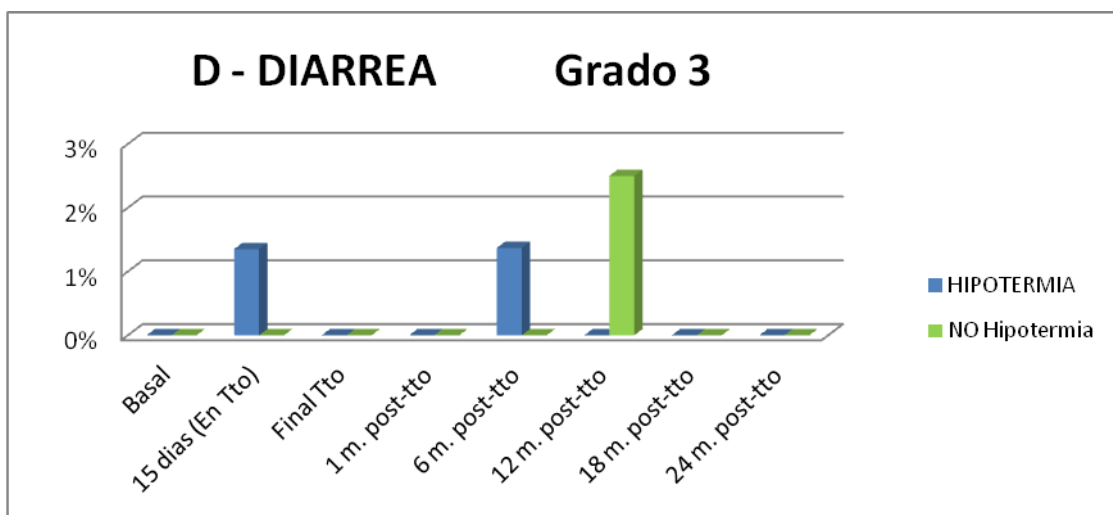


Gráfico 35. Porcentaje de pacientes con sintomatología del tipo “Diarrea Grado 3” a lo largo de los 24 meses estudiados.

En el grupo “Hipotermia”, un 1,35% y un 1,37% de los pacientes presentó “Diarrea grado 3”, a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico y 6 meses tras la finalización del mismo, mientras que en el grupo “No hipotermia” la “Diarrea grado 3” apareció únicamente a los 12 meses tras la finalización del tratamiento radioterápico en un 2,50% de los pacientes.

- **PROCTITIS**

Ninguno de los pacientes del grupo “Hipotermia” presentaba “Proctitis” basal, mientras que en el grupo “No hipotermia”, la presentaba un 5% de los pacientes (Gráfico 36).

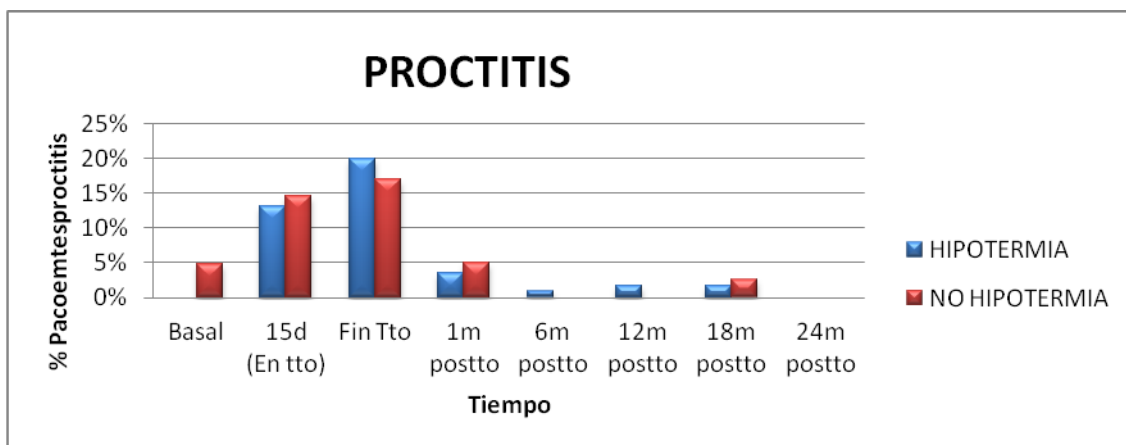


Gráfico 36. Porcentaje de pacientes con sintomatología del tipo “Proctitis” a lo largo de los 24 meses estudiados.

A los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico, y especialmente a la finalización del mismo, se observa un incremento en el porcentaje de pacientes con “Proctitis” (+13% grupo “Hipotermia” vs +10% grupo “No hipotermia” a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico y +20% grupo “Hipotermia” vs +12% grupo “No hipotermia” a la finalización del mismo). Un mes tras la finalización del tratamiento radioterápico, se observa una clara mejoría en el número de pacientes con “Proctitis”, llegando a niveles prácticamente iguales a los basales en ambos grupos, y alcanzando finalmente a los 24 meses tras la finalización del tratamiento radioterápico, la desaparición de la sintomatología tipo “Proctitis” en los pacientes de los dos grupos.

Se observa el mismo patrón evolutivo en cuanto a la evolución de la sintomatología del tipo “Proctitis” (porcentaje de pacientes que empeoran), encontrándose los porcentajes más altos de pacientes con empeoramiento, a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico, y especialmente a la finalización del mismo (19,8% de los pacientes en el grupo con “Hipotermia”

presentaba empeoramiento de la “Proctitis” a la finalización del tratamiento radioterápico vs 14,3% del grupo “No hipotermia”) - Gráfico 37 -.

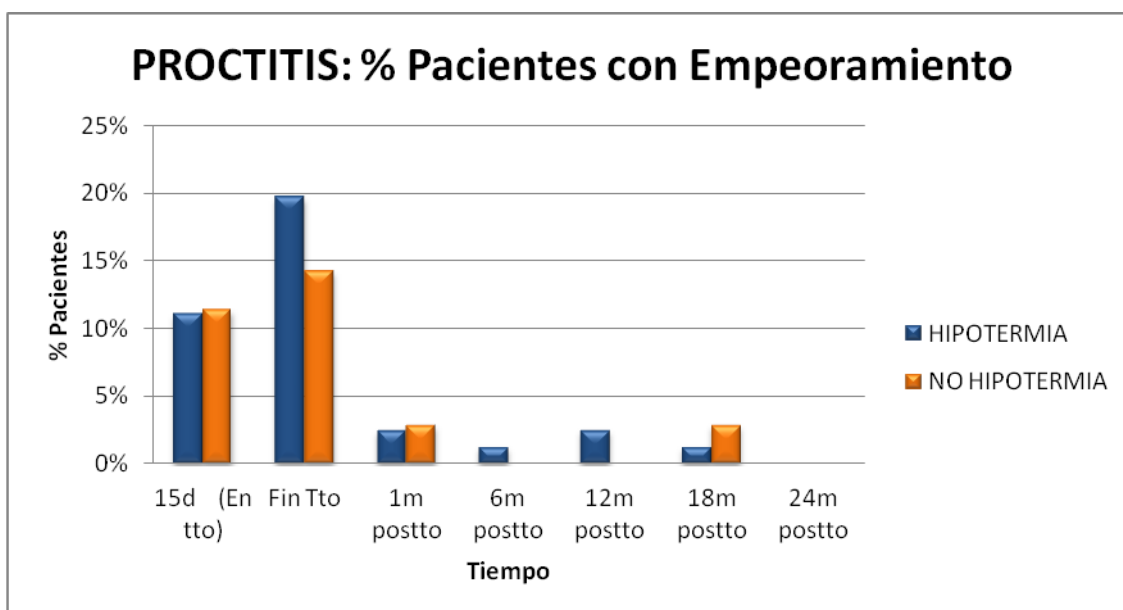


Gráfico 37. Porcentaje de pacientes con empeoramiento de la sintomatología del tipo “Proctitis” a lo largo de los 24 meses estudiados.

A los 24 meses ningún paciente de ninguno de los dos grupos presentaba ningún tipo de sintomatología del tipo “Proctitis”.

En el análisis estadístico de regresión logística multivariante:

- Para la sintomatología del tipo “Proctitis” a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico, resultó estadísticamente significativo (Tabla 39):
 - o El uso de “Acido Hialurónico” ($p=0,038$): Los pacientes a los que se les inyectó ácido hialurónico para disminuir la dosis de radiación rectal, tuvieron menos riesgo de proctitis a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico.

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 ^a DPBASAL(1)	23,272	28420,722	,000	1	,999	1,279E10

Constant	-2,069	,306	45,607	1	,000	,126
Step 2 ^b Hialuronico(1)	-2,208	1,065	4,301	1	,038	,110
DPBASAL(1)	24,964	28420,722	,000	1	,999	6,947E10
Constant	-1,553	,332	21,908	1	,000	,212

a. Variable(s) entered on step 1: DPBASAL.

b. Variable(s) entered on step 2: Hialuronico.

Tabla 39. Regresión logística multivariante para la "Proctitis" a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico.

- Para la sintomatología del tipo "Proctitis a la finalización del tratamiento radioterápico, resultó estadísticamente significativa (Tabla 40):
 - o La "Dosis total de BT" (p=0,015): A mayor dosis de BT, mayor riesgo de proctitis a la finalización del tratamiento radioterápico.

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 ^a DPBASAL(1)	22,673	28420,722	,000	1	,999	7,027E9
Constant	-1,470	,248	35,148	1	,000	,230
Step 2 ^b Dosis.Total.BT	,006	,003	5,924	1	,015	,994
DPBASAL(1)	22,516	27514,611	,000	1	,999	6,008E9
Constant	12,969	5,910	4,815	1	,028	428723,887

a. Variable(s) entered on step 1: DPBASAL.

b. Variable(s) entered on step 2: Dosis.Total.BT.

Tabla 40. Regresión logística multivariante para la "Proctitis" a la finalización del tratamiento radioterápico.

- Un mes tras la finalización del tratamiento radioterápico, resultaron estadísticamente significativas (Tabla 41):
 - o La "Edad" (p=0,024): A mayor edad, mayor riesgo de proctitis 1 mes tras la finalización de tratamiento radioterápico.

- La “Dosis media recibida por el recto con el tratamiento BT” ($p=0,041$): A mayor dosis máxima, mayor riesgo de proctitis 1 mes tras la finalización del tratamiento radioterápico.
- La “Proctitis Basal” ($p=0,025$): Los pacientes con algún tipo de sintomatología del tipo proctitis, tuvieron más riesgo de proctitis 1 mes tras la finalización del tratamiento radioterápico.

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 ^a DPBASAL(1)	3,546	1,531	5,366	1	,021	34,667
Constant	-3,546	,586	36,660	1	,000	,029
Step 2 ^b Edad	,167	,076	4,865	1	,027	,846
DPBASAL(1)	5,537	1,968	7,918	1	,005	253,810
Constant	6,974	4,493	2,409	1	,121	1068,412
Step 3 ^c Edad	,208	,092	5,122	1	,024	,812
Dmedia.Recto.BT	,016	,008	4,172	1	,041	,984
DPBASAL(1)	5,745	2,570	4,996	1	,025	312,498
Constant	19,299	8,307	5,397	1	,020	2,406E8

a. Variable(s) entered on step 1: DPBASAL.

b. Variable(s) entered on step 2: Edad.

c. Variable(s) entered on step 3: Dmax.media.Recto.BT.

Tabla 41. Regresión logística multivariante para la “Proctitis” 1 mes tras la finalización del tratamiento radioterápico.

- A los 6 y 12 meses tras la finalización del tratamiento radioterápico, ninguna de las variables analizadas resultó estadísticamente significativa.
- A los 18 meses tras la finalización del tratamiento radioterápico, resultó estadísticamente significativas (Tabla 42):
 - o La “Dosis máxima recibida por el recto con RTE” ($p=0,039$): A mayor Dmax, mayor riesgo de proctitis.

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 ^a Dmax.Recto.RTE	,027	,013	4,242	1	,039	1,028
Constant	-134,754	64,321	4,389	1	,036	,000

a. Variable(s) entered on step 1: Dmax.Recto.RTE.

Tabla 42. Regresión logística multivariante para la “Proctitis” 18 meses tras la finalización del tratamiento radioterápico.

- A los 24 meses tras la finalización del tratamiento radioterápico, ningún paciente de ninguno de los 2 grupos (Hipotermia uretral/no “hipotermia uretral”), tuvo sintomatología del tipo proctitis, por lo que no se realizó ningún análisis estadístico.

En el caso de la toxicidad tipo “Proctitis”, fue fundamentalmente “Grado 1” en los dos grupos (Gráfico 38).

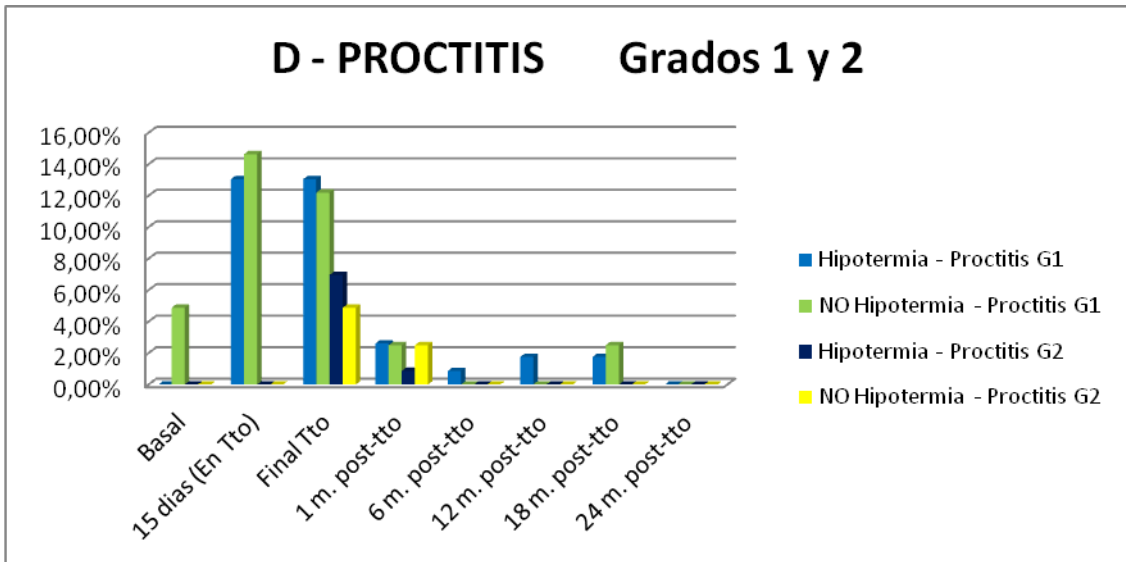


Gráfico 38. Porcentaje de pacientes con sintomatología del tipo "Proctitis Grados 1 y 2" a lo largo de los 24 meses estudiados.

La máxima incidencia de este tipo fue grado 2, y apareció en ambos grupos únicamente a la finalización del tratamiento radioterápico y un mes tras la finalización de este.

- FÍSTULA RECTAL

Ningún paciente del grupo "Hipotermia uretral", presentó "Fístula Rectal" de manera basal, ni en ninguno de los momentos temporales analizados.

En el grupo "No hipotermia", un 5% de los pacientes presentaba algún tipo de sintomatología basal del tipo "Fístula Rectal" (Gráfico 39).

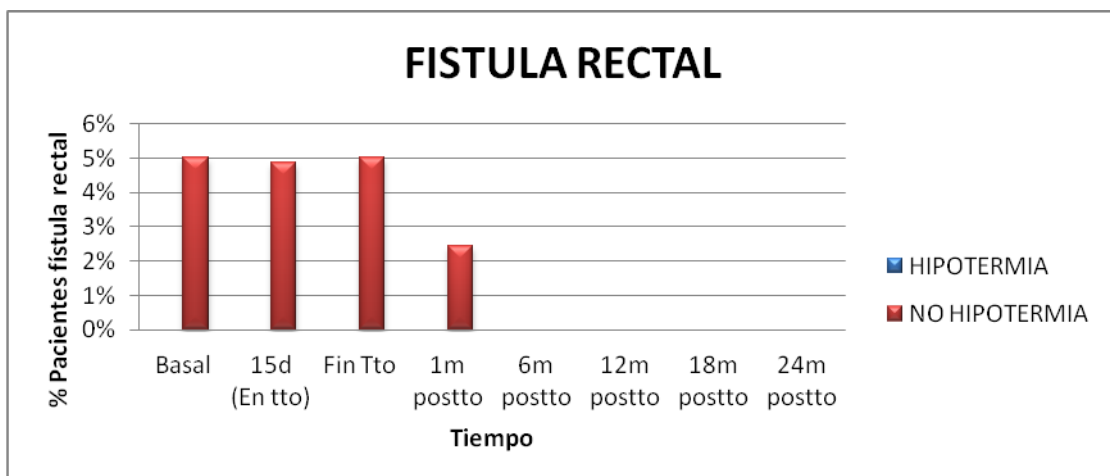


Gráfico 39. Porcentaje de pacientes con sintomatología del tipo "Fistula rectal" a lo largo de los 24 meses estudiados.

Estos pacientes que experimentaban algún grado de “Fístula Rectal” basal, no experimentaron ningún tipo de empeoramiento de esta sintomatología durante el tratamiento, mejorando un mes tras la finalización del mismo (2% de los pacientes del grupo “No hipotermia” con “Fístula rectal” al mes de finalizado el tratamiento radioterápico vs 5% de los pacientes con “Fístula rectal” basal) y llegando a curarse la “Fístula rectal” en todos los pacientes a los 6 meses de finalizado el tratamiento radioterápico.

En el análisis estadístico de regresión logística multivariante para la sintomatología del tipo “Fistula Rectal”:

- No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las variables analizadas a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico, a la finalización del mismo, ni 1 mes después.
- No se realizaron comparaciones a partir de los 6 meses de tratamiento entre los dos grupos (Hipotermia vs No Hipotermia), dado que no hubo ningún caso en ninguno de los dos grupos.

En el caso de esta toxicidad tipo “Fístula rectal”, la máxima toxicidad en el grupo “No hipotermia” fue “Grado 1”. En el grupo “Hipotermia” ningún paciente presentó toxicidad tipo “Fístula rectal” (Gráfico 40).

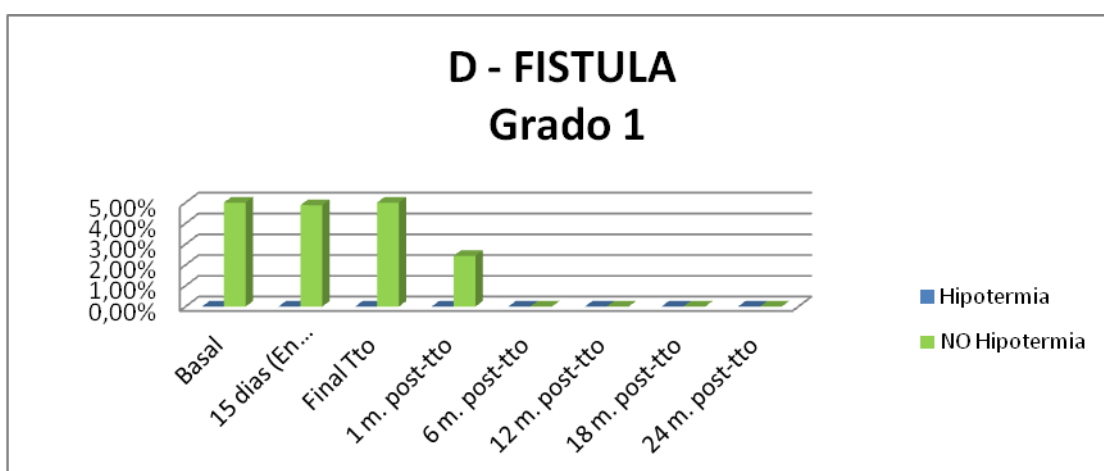


Gráfico 40. Porcentaje de pacientes con sintomatología del tipo “Fistula rectal Grado 1” a lo largo de los 24 meses estudiados.

- RECTORRAGIA

En cuanto a la sintomatología del tipo “Rectorragia”, un 1% de los pacientes del grupo “Hipotermia uretral” vs un 5% del grupo “No hipotermia” presentaba algún tipo de “Rectorragia” basal (Gráfico 41).

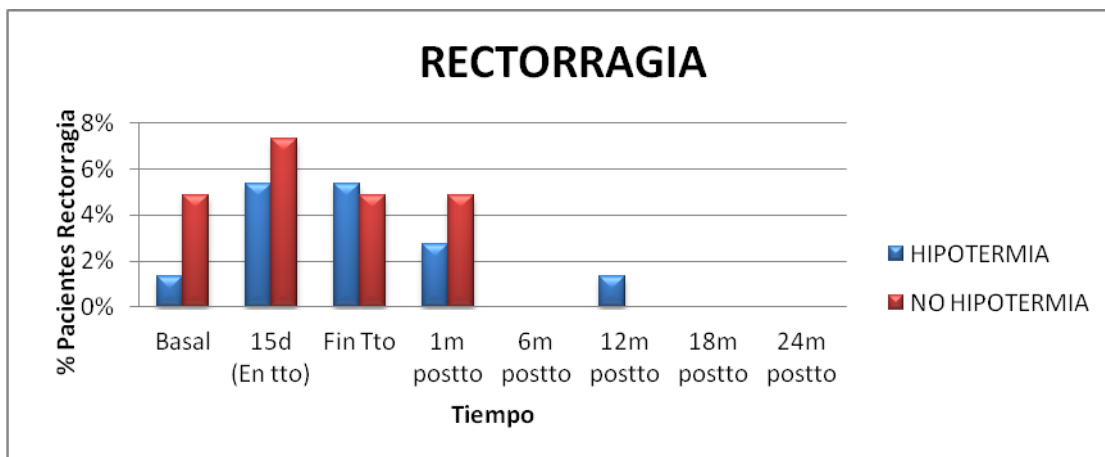


Gráfico 41. Porcentaje de pacientes con sintomatología del tipo “Rectorragia” a lo largo de los 24 meses estudiados.

Este porcentaje se incrementó una vez iniciado el tratamiento radioterápico (+4% grupo “Hipotermia” vs +2% grupo “No hipotermia”, a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico).

Al mes de finalizado el tratamiento radioterápico, el porcentaje de pacientes con sintomatología del tipo “Rectorragia” comenzó a mejorar en el grupo “No hipotermia” (3% de los pacientes con “Rectorragia” al mes de finalizado el tratamiento radioterápico vs 5% a la finalización del mismo), y se mantuvo estable en el grupo de pacientes del grupo “Hipotermia” (5% de los pacientes con “Rectorragia” al mes de finalizado el tratamiento radioterápico vs 5% a la finalización del mismo).

A los 6, 18 y 24 meses tras la finalización del tratamiento radioterápico, ningún paciente de ninguno de los dos grupos presentó sintomatología del tipo “Rectorragia”.

A los 12 meses, un 1% de los pacientes del grupo “Hipotermia” presentaba algún grado de “Rectorragia” (mismos niveles a los basales) vs un 0% del grupo “No hipotermia”.

El mismo patrón evolutivo se observa en cuanto al porcentaje de pacientes con empeoramiento de su sintomatología del tipo “Rectorragia”.

El mayor empeoramiento se observa en los dos grupos una vez comenzado el tratamiento radioterápico (4,9% de los pacientes del grupo “Hipotermia” presentaron empeoramiento de su sintomatología del tipo “Rectorragia” a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico y a la finalización de este vs 2,9% del grupo “No hipotermia” a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico y un 0% del grupo “No hipotermia” a la finalización del mismo) - Gráfico 42 -.

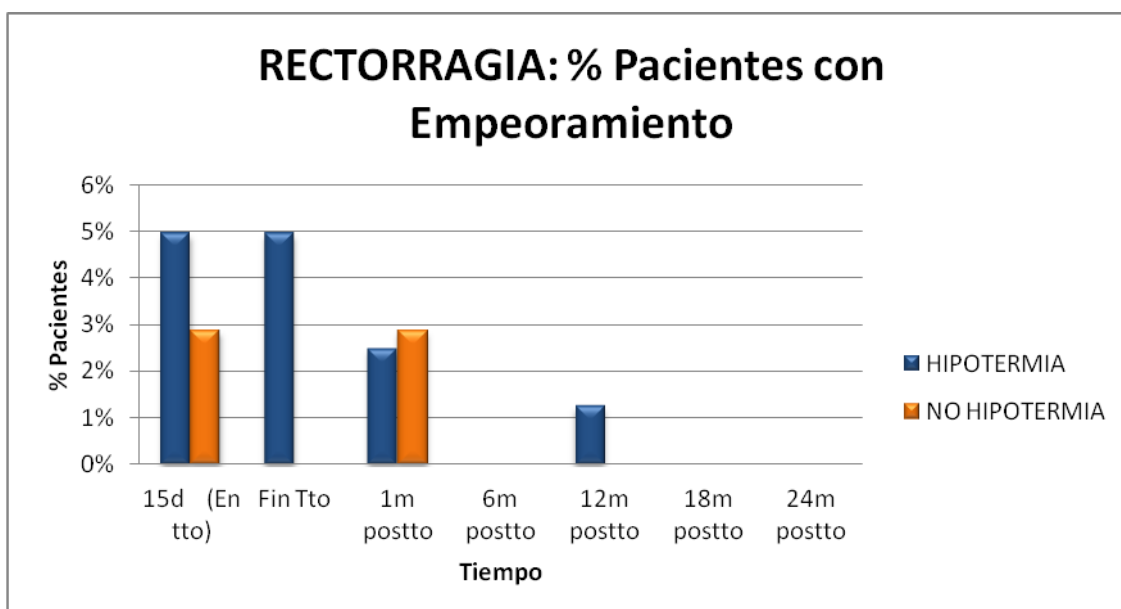


Gráfico 42. Porcentaje de pacientes con empeoramiento de la sintomatología del tipo “Rectorragia” a lo largo de los 24 meses estudiados.

Al mes de finalizado el tratamiento radioterápico, un 2,5% de los pacientes presentaban empeoramiento de su sintomatología tipo “Rectorragia” en el grupo “Hipotermia” vs un 2,9% en el grupo “No hipotermia”.

Tal y como se reflejó anteriormente ningún paciente de ninguno de los dos grupos presentó rectorragias a los 6, 18 y 24 meses de finalizado del tratamiento radioterápico.

A los 12 meses de finalizado el tratamiento radioterápico, ningún paciente del grupo “No hipotermia” presentó ningún tipo de sintomatología tipo “Rectorragia” mientras que en el grupo “Hipotermia”, un 1,2% de los pacientes si presentó empeoramiento de este tipo de sintomatología (Gráfico 42).

En el análisis estadístico de regresión logística multivariante:

- Para la sintomatología del tipo “Rectorragia” a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico, resultaron estadísticamente significativas (Tabla 43):
 - o La “Rectorragia basal” (p=0,005): Los pacientes que tenían algún tipo de sintomatología del tipo rectorragia, previa al inicio del tratamiento radioterápico, tuvieron más riesgo de sufrir rectorragias a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico.

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 ^a DHBASAL(1)	3,709	1,308	8,044	1	,005	40,800
Constant	-3,016	,458	43,343	1	,000	,049
Step 2 ^b Hialuronico(1)	2,320	1,205	3,707	1	,054	10,176
DHBASAL(1)	3,832	1,536	6,226	1	,013	46,150
Constant	-4,535	1,132	16,058	1	,000	,011

a. Variable(s) entered on step 1: DHBASAL.

b. Variable(s) entered on step 2: Hialuronico.

Tabla 43. Regresión logística multivariante para la “Rectorragia” a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico.

- A la finalización del tratamiento radioterápico, resultó estadísticamente significativa (Tabla 44):
 - o La “Rectorragia basal” (p=0,003): Los pacientes que tenían algún tipo de sintomatología del tipo rectorragia, previa al inicio del

tratamiento radioterápico, tuvieron más riesgo de sufrir rectorragias a la finalización del tratamiento radioterápico.

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 ^a DHBASAL(1)	3,942	1,327	8,829	1	,003	51,500
Constant	-3,248	,510	40,631	1	,000	,039

a. Variable(s) entered on step 1: DHBASAL.

Tabla 44. Regresión logística multivariante para la "Rectorragia" a la finalización del tratamiento radioterápico.

- Un mes tras la finalización del tratamiento radioterápico, resultó estadísticamente significativa (Tabla 45):
 - o La "Rectorragia basal" (p=0,035): Los pacientes que tenían algún tipo de sintomatología del tipo rectorragia, previa al inicio del tratamiento radioterápico, tuvieron más riesgo de sufrir rectorragias 1 mes tras la finalización del mismo.

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1a DHBASAL(1)	3,942	1,327	8,829	1	,003	51,500
Constant	-3,248	,510	40,631	1	,000	,035

a. Variable(s) entered on step 1: DHBASAL.

Tabla 45. Regresión logística multivariante para la "Rectorragia" 1 mes tras la finalización del tratamiento radioterápico.

- A los 6, 18 y 24 meses tras la finalización del tratamiento radioterápico, no hubo casos de rectorragias por lo que no se realizó ningún análisis estadístico.

- A los 12 meses tras la finalización del tratamiento radioterápico, no se encontraron resultados estadísticamente significativos para ninguna de las variables analizadas.

En cuanto a la toxicidad tipo “Rectorragia”, fue fundamentalmente “Grado 1” (Gráfico 43).

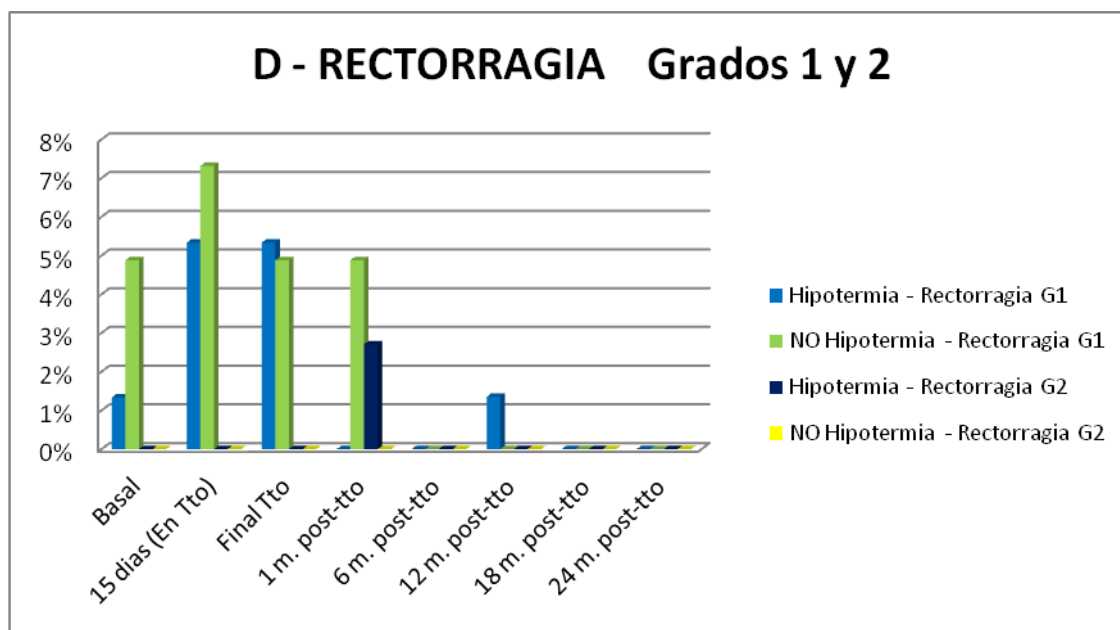


Gráfico 43. Porcentaje de pacientes con sintomatología del tipo “Rectorragia Grados 1 y 2” a lo largo de los 24 meses estudiados.

Sólo apareció el “Grado 2” al mes de la finalización del tratamiento radioterápico, en el grupo “Hipotermia”. Cabe destacar, que en este grupo, ningún paciente presentó “Rectorragias Grado 1”.

Ningún paciente de ninguno de los dos grupos, presentó toxicidad tipo “Rectorragias Grado 3, 4 ó 5”.

- **DOLOR/TENESMO RECTAL**

Previo al inicio del tratamiento radioterápico, un 3% de los pacientes del grupo “Hipotermia” vs un 7% del grupo “No hipotermia” presentaba algún tipo de sintomatología del tipo “Dolor/Tenesmo rectal” (Gráfico 44).

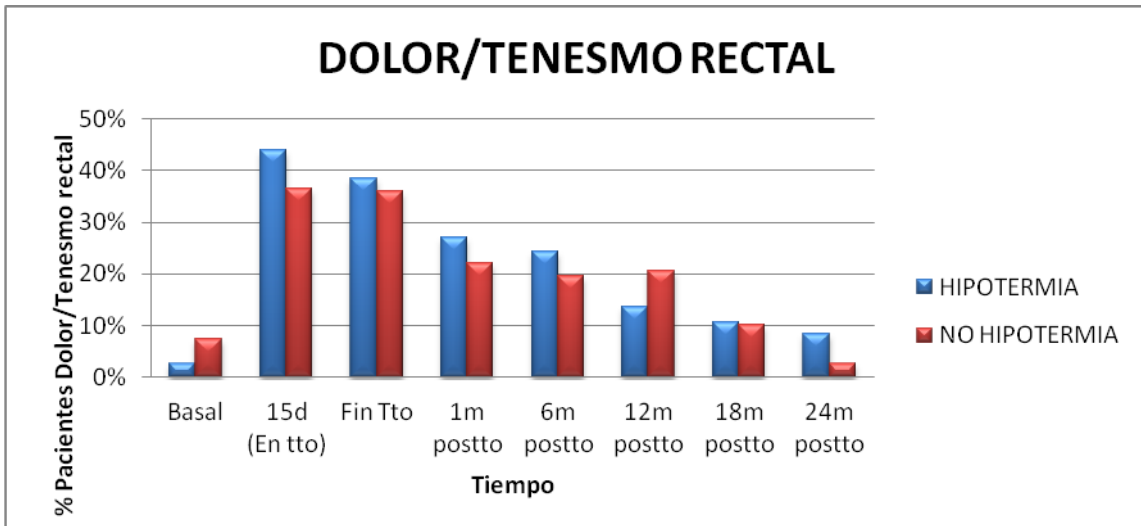


Gráfico 44. Porcentaje de pacientes con sintomatología del tipo “Dolor/Tenesmo rectal” a lo largo de los 24 meses estudiados.

Este porcentaje de pacientes con “Dolor/Tenesmo rectal” alcanzó en ambos grupos su máximo a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico (44% de los pacientes con algún tipo de “Dolor/Tenesmo rectal” en el grupo “Hipotermia” vs 37% en el grupo “No hipotermia”). A partir de este momento, el porcentaje de pacientes con esta sintomatología comienza a disminuir de manera progresiva en ambos grupos llegándose a alcanzar valores de 8% de los pacientes con “Dolor/Tenesmo rectal” en el grupo “Hipotermia” y 3% en el grupo “No hipotermia” a los 24 meses de iniciado el tratamiento radioterápico, lo que supone un +5% y un -4% respectivamente, respecto al porcentaje de pacientes con “Dolor/Tenesmo rectal” basal.

El mismo patrón evolutivo se observa en cuanto al porcentaje de pacientes con empeoramiento del “Dolor/Tenesmo rectal”, alcanzándose las cifras más altas de empeoramiento a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico (39,5% de los pacientes del grupo “Hipotermia” presentó empeoramiento del “Dolor/Tenesmo Rectal” a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico vs un 34,3% de los pacientes del grupo “No hipotermia”) - Gráfico 45 -.

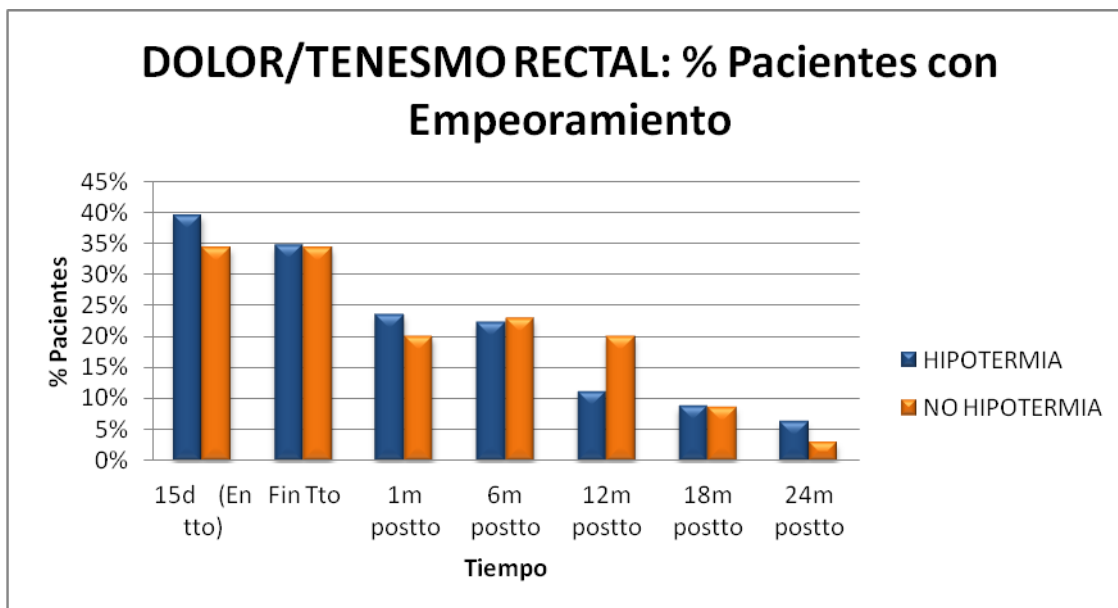


Gráfico 45. Porcentaje de pacientes con empeoramiento de la sintomatología del tipo “Dolor/Tenesmo rectal” a lo largo de los 24 meses estudiados.

A partir de este momento, en ambos grupos, comienza a disminuir el porcentaje de pacientes con empeoramiento del Dolor/Tenesmo rectal, mejorando progresivamente hasta los 24 meses (6,2% de los pacientes con empeoramiento de su “Dolor/Tenesmo rectal” a los 24 meses de finalizado el tratamiento radioterápico en el grupo “Hipotermia” vs un 2,9% en el grupo “No hipotermia”).

En el análisis estadístico de regresión logística multivariante:

- Para la variable: “Dolor/Tenesmo rectal” a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico, a la finalización del mismo, 1 mes y 6 meses tras la finalización de este, ninguna de las variables analizadas resultó estadísticamente significativa.
- Para la variable: “Dolor/Tenesmo rectal” a los 12 meses tras la finalización del tratamiento radioterápico, resultaron estadísticamente significativos (Tabla 46):
 - o El “Volumen prostático” ($p=0,015$): A mayor volumen prostático, mayor riesgo de dolor/tenesmo rectal.

- La “Dosis media recibida por el recto con BT” (p=0,045): A mayor dosis máxima, mayor riesgo de dolor/tenesmo rectal.

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 ^a Volumen	-,047	,025	3,608	1	,057	,954
Constant	-,278	,761	,134	1	,714	,757
Step 2 ^b Volumen	,070	,029	5,942	1	,015	,932
Dmedia.Recto.BT	,008	,004	4,023	1	,045	1,008
Constant	-5,246	2,683	3,823	1	,051	,005

a. Variable(s) entered on step 1: Volumen.

b. Variable(s) entered on step 2: Dmax.media.Recto.BT.

Tabla 46. Regresión logística multivariante para el “Dolor/Tenesmo rectal” a los 12 meses tras el tratamiento radioterápico.

- Para la variable: “Dolor/Tenesmo rectal” a los 18 y 24 meses post-tratamiento radioterápico, ninguna de las variables analizadas resultó estadísticamente significativa.

La toxicidad tipo “Dolor/Tenesmo rectal” fue fundamentalmente “Grado 1” en ambos grupos (Gráfico 46).

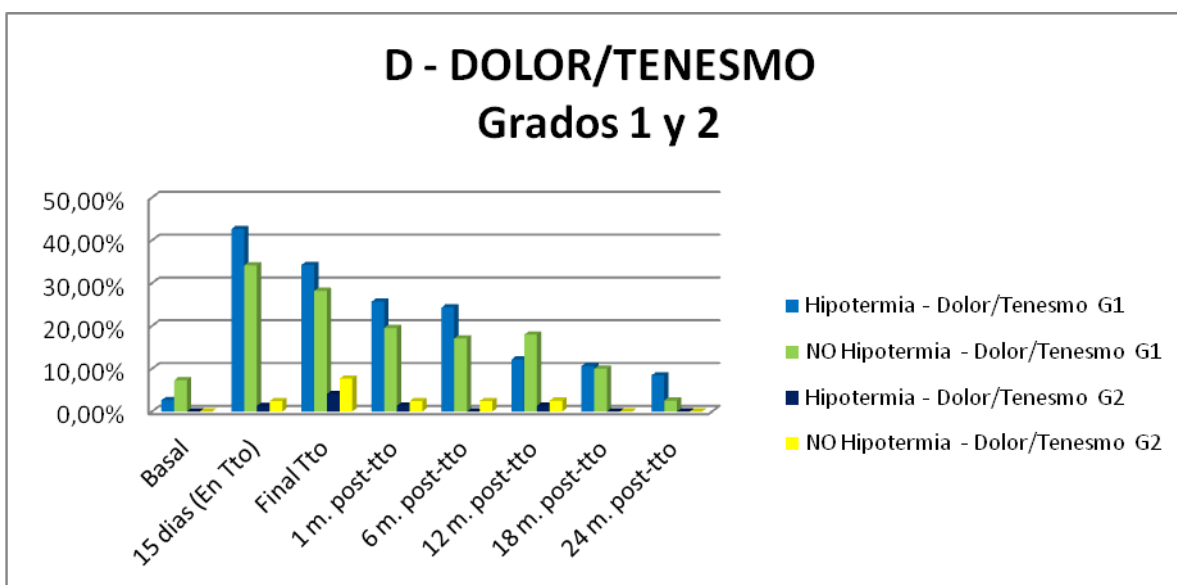


Gráfico 46. Porcentaje de pacientes con sintomatología del tipo “Dolor/Tenesmo rectal Grados 1 y 2” a lo largo de los 24 meses estudiados.

La máxima toxicidad en ambos grupos fue “Grado 2” (Gráfico 46), alcanzando su máximo a la finalización del tratamiento radioterápico (4,11% de los pacientes del grupo “Hipotermia” con toxicidad grado 2 vs 7,69% del grupo “No hipotermia”).

A partir de los 18 meses tras la finalización del tratamiento radioterápico sólo existió en ambos grupos toxicidad grado 1.

- **FISURA ANAL**

En cuanto a la sintomatología del tipo “Fisura anal”, un 1% de los pacientes la presentaba de manera basal en el grupo “Hipotermia” vs un 5% en el grupo “No hipotermia” (Gráfico 47).

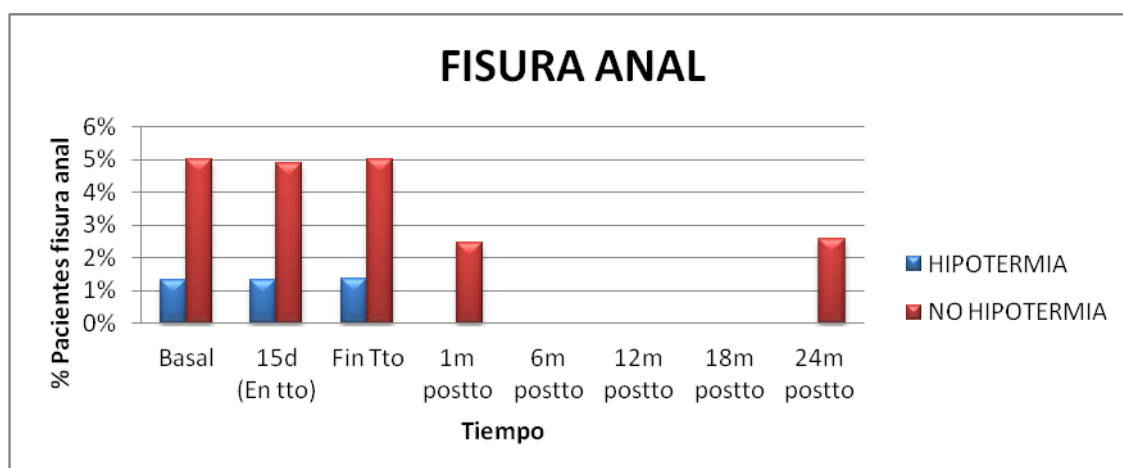


Gráfico 47. Porcentaje de pacientes con sintomatología del tipo “Fisura anal” a lo largo de los 24 meses estudiados.

Este porcentaje permaneció estable en ambos grupos, hasta la finalización del tratamiento radioterápico. Al mes de finalizado este tratamiento, ningún paciente del grupo “Hipotermia” presentaba “Fisura Anal” y no volvió a reaparecer esta clínica en ninguno de los pacientes de este grupo hasta los 24 meses tras la finalización del tratamiento radioterápico inclusive.

Ninguno de los pacientes del grupo “Hipotermia uretral” presentó empeoramiento de su sintomatología tipo “Fisura Anal” en ninguno de los momentos temporales analizados (Gráfico 48).

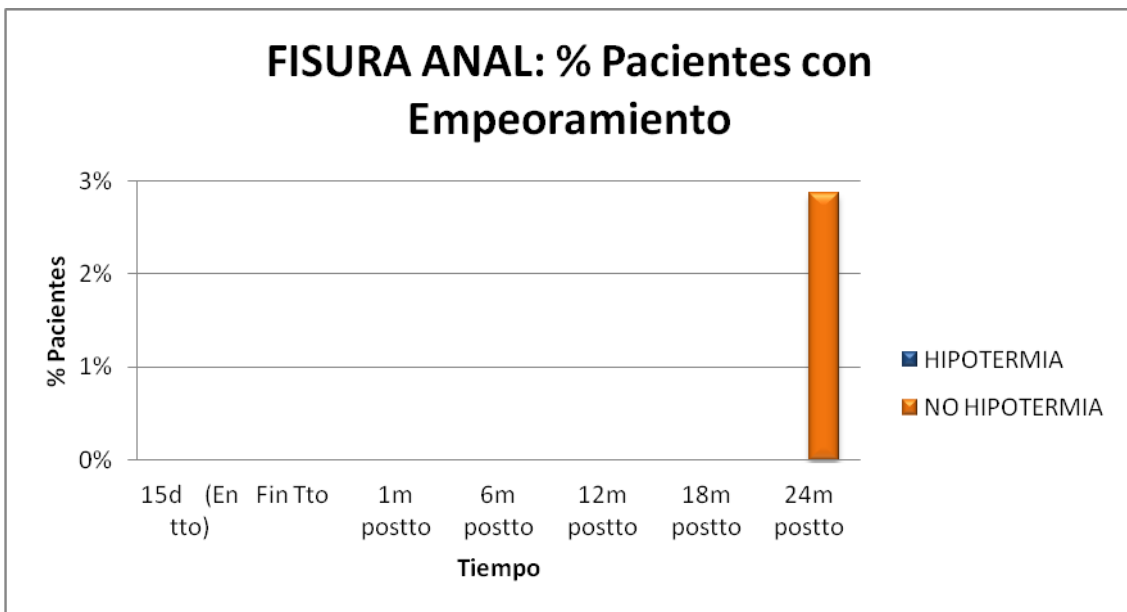


Gráfico 48. Porcentaje de pacientes con empeoramiento de la sintomatología del tipo “Fisura anal” a lo largo de los 24 meses estudiados.

En el caso del grupo “No hipotermia”, sólo presentaron empeoramiento de esta sintomatología un 2,9% de los pacientes a los 24 meses de finalizado el tratamiento radioterápico.

En el análisis estadístico de regresión logística multivariante:

- Para la variable “Fisura Anal”:
 - Ninguna de las variables analizadas a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico, a la finalización del mismo, 1 y 24 meses tras la finalización del mismo resultaron estadísticamente significativas.
 - Ningún paciente de ninguno de los dos grupos presentó fisura anal a los 6,12 y 18 meses post-tratamiento.

En el caso de esta sintomatología tipo “Fisura” la máxima toxicidad presentada por los pacientes de los dos grupos fue “Grado 1” y fue algo más acusada en el grupo que no recibió el protocolo de hipotermia uretral (Gráfico 49).

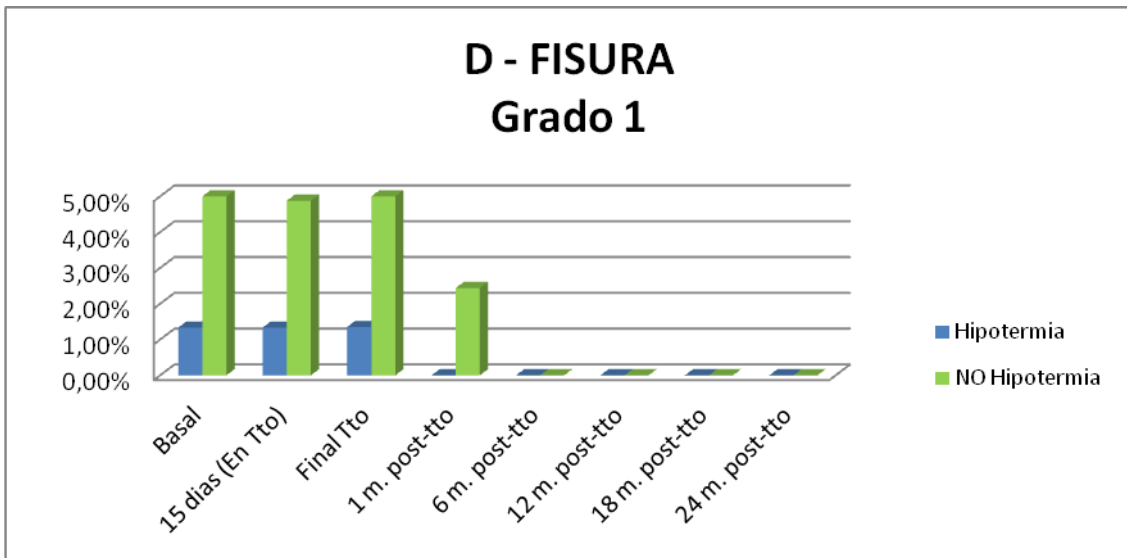


Gráfico 49. Porcentaje de pacientes con sintomatología del tipo “Fisura Grado 1” a lo largo de los 24 meses estudiados.

5.4.3. Calidad de vida

Respecto a la calidad de vida de los pacientes, esta se representa en los resultados, con una escala de 1 a 5, siendo el “1” una calidad de vida mala, el “2” regular, el “3” normal, “4” buena y 5 “muy buena”.

Como se observa en el gráfico 50, sobre la evolución de las cuestiones relativas a la “Calidad de Vida” de los pacientes, existe un punto de inflexión para al menos 5 de las 7 cuestiones encuestadas, una vez finalizado el tratamiento radioterápico.

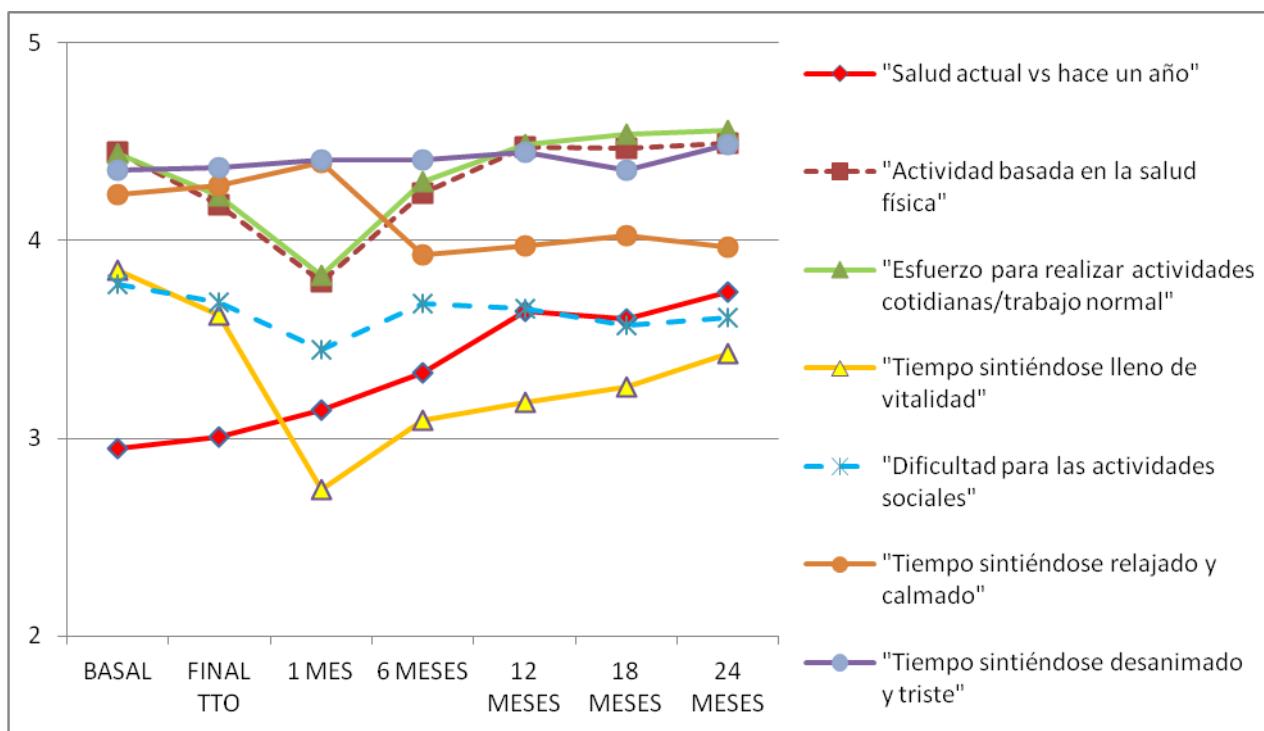


Gráfico 50. Evolución de la calidad de vida basada en las encuestas realizadas a los pacientes. El número 2 representa una calidad de vida regular, el 3: normal, el 4: buena y el número 5: muy buena. No se indica el número 1: mala, ya que no hubo ningún paciente que expresase así ninguna de las cuestiones encuestadas sobre calidad de vida.

nivel de “Esfuerzo para hacer las actividades normales/cotidianas diarias” (línea 3 del gráfico 50), y el “Tiempo sintiéndose lleno de vitalidad” (línea 4 del gráfico 50), fueron los aspectos más claramente afectados tras el tratamiento, comenzando a decaer al final del tratamiento, y alcanzando sus niveles más bajos 1 mes tras el tratamiento (-15%, -30% y -14% respectivamente comparado con el estatus basal).

Por otro lado, las cuestiones relativas a la “Dificultad del paciente para realizar actividades sociales” (línea 5 del gráfico 50), muestran una tendencia progresiva al empeoramiento hasta 1 mes tras la finalización del tratamiento radioterápico, volviendo, a los 6 meses tras el tratamiento, a niveles similares a los basales con una tendencia bastante lineal.

En cambio, el “Tiempo que el paciente se siente calmado y relajado” (línea 6 del gráfico 50), muestra una tendencia opuesta a esta cuestión 5 hasta los 6 meses de la finalización del tratamiento radioterápico, con una tendencia progresiva hacia la mejoría hasta 1 mes tras la finalización del tratamiento radioterápico, y empeorando a los 6 meses tras la finalización del mismo, hasta

valores ligeramente peores a los basales, y manteniendo desde entonces una tendencia bastante lineal.

Respecto a la cuestión “Tiempo que el paciente se siente desanimado y triste”, muestra una tendencia prácticamente plana, sin cambios significativos.

Resulta llamativo, que en la cuestión “Compare su salud actual respecto a la de hace un año”, los pacientes valoraron su salud de manera cada vez más positiva tras comenzar el tratamiento radioterápico. Es la única de las cuestiones analizadas que presentó una evolución siempre positiva hacia la mejoría, incrementándose a los 24 meses de finalizado el tratamiento radioterápico en 0,8 puntos, lo que representa una mejoría del 27% respecto a los niveles basales.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos comparados (“Hipotermia” vs “No hipotermia”) en las cuestiones analizadas referentes a la calidad de vida.

6. DISCUSIÓN

6.1. Justificación

El tratamiento radioterápico, constituye un estándar a día de hoy como estrategia curativa en el carcinoma de próstata de riesgo alto e intermedio. Este tratamiento, salvo contraindicaciones, consiste de manera habitual en un tratamiento de radioterapia externa, junto con un “boost” con 2 implantes de braquiterapia.

La muerte celular inducida por la radioterapia, produce la destrucción de las células tumorales pero también puede producir efectos adversos en los tejidos y órganos sanos adyacentes al tumor.

En el caso del cáncer de próstata, las mayores toxicidades derivadas del tratamiento radioterápico, se producen a nivel digestivo y muy especialmente genitourinario, debido a la proximidad de órganos como vejiga, uretra y recto a la próstata.

Teniendo en cuenta que la uretra tiene una porción intraprostática, ésta estructura es una de las que tiene mayor riesgo de verse afectada de manera negativa por la radiación.

La braquiterapia, por sus características de ser un tipo de radiación que se aplica “internamente”, tiene las ventajas de poder aplicar dosis de radiación muy altas, minimizando las dosis que llegan a los tejidos sanos circundantes. Es precisamente en este tipo de tratamiento braquiterápico, donde estructuras como la uretra, tanto por su localización, como por la prescripción de dosis elevadas al volumen prostático, tienen más riesgo de sufrir efectos adversos.

Por todo lo referido anteriormente, con el objetivo de minimizar los efectos secundarios producidos a nivel de la uretra, que son los que dan a lugar a la mayor parte de la toxicidad urinaria experimentada por el paciente, se postula la hipótesis de aplicar frío local a este nivel, para producir así una

vasoconstricción local que disminuya el flujo sanguíneo y por tanto la aportación de oxígeno a dicha zona, que generará una radioresistencia del tejido uretral.

Al aplicarse un frío muy localizado, este no tendría repercusión a nivel prostático y no afectaría al control de la enfermedad.

6.2. Aspectos clínicos

6.2.1. Temperatura uretral

La medición de las temperaturas uretrales registradas reveló una gran variabilidad inter-individual.

Lo que también se observó, es una “consistencia” en la medición de las temperaturas uretrales. Los pacientes, de manera individual, durante las 4 mediciones de la temperatura uretral que se realizaron (previamente a la irradiación en cada implante de braquiterapia y una vez finalizada ésta), mostraron siempre temperaturas uretrales similares (con variaciones de 2 ó 3°C). Esto da una idea de que no se trata de errores de medición de la temperatura, sino de una variabilidad real en la temperatura uretral entre los pacientes. La influencia de esta diferente temperatura “basal” entre los pacientes, en los resultados tanto de toxicidad como de curación del carcinoma prostático, podría resultar interesante para estudios futuros.

En todos los pacientes, se registró un aumento en la temperatura uretral tras la irradiación prostática, probablemente debida a los fenómenos de inflamación que se producen durante el tratamiento. La temperatura final, nada más finalizar la irradiación, fue mayor que la inicial, registrada en el momento justo previo al inicio de la irradiación, incluso en aquellos pacientes a los que se aplicó el protocolo de “frío” uretral.

Lo que destaca, es que ese incremento de temperatura, fue de menor magnitud en el grupo de pacientes al que se aplicó el protocolo de “frío” uretral (0,5°C menos en ambos implantes).

6.2.2. Hipotermia uretral

Los pacientes que recibieron hipotermia uretral, no presentaron de manera significativa mayores toxicidades que los que no la recibieron. Muy al contrario, la hipotermia uretral resultó significativamente beneficiosa para algunas de las variables analizadas, como fueron:

- La **“Incontinencia urinaria” a los 15 días** de iniciado el tratamiento radioterápico: Los pacientes sometidos a hipotermia uretral, tuvieron significativamente menos riesgo de presentar incontinencia urinaria a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico ($p=0,028$), que los que no recibieron el protocolo de hipotermia uretral.
- La **“Estenosis uretral” a los 15 días** de iniciado el tratamiento radioterápico: Los pacientes que recibieron hipotermia uretral, tuvieron significativamente menos riesgo de estenosis uretral a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico ($p=0,021$), que los que no se sometieron a este protocolo de hipotermia uretral.
- La **“Impotencia”**:
 - **A la finalización del tratamiento** radioterápico: Los pacientes que recibieron protocolo de hipotermia uretral, tuvieron de manera significativa, menor riesgo de impotencia a la finalización del tratamiento radioterápico ($p=0,042$).
 - **12 meses tras la finalización** del tratamiento radioterápico: Los pacientes que recibieron protocolo de hipotermia uretral, tuvieron de manera significativa, menor riesgo de impotencia 12 meses tras la finalización del tratamiento radioterápico ($p=0,034$).
 - **18 meses tras la finalización** del tratamiento radioterápico: Los pacientes que recibieron protocolo de hipotermia uretral, tuvieron

de manera significativa, menor riesgo de impotencia 18 meses tras la finalización del tratamiento radioterápico ($p=0,016$).

- **24 meses tras la finalización del tratamiento** radioterápico: Los pacientes que recibieron protocolo de hipotermia uretral, tuvieron de manera significativa, menor riesgo de impotencia 24 meses tras la finalización del tratamiento radioterápico ($p=0,001$).

La hipotermia uretral podría tener así, especial impacto positivo en las toxicidades del esfínter uretral secundarias al tratamiento radioterápico, ya que las principales variables para las que presentó resultados beneficiosos con significación estadística, fueron las directamente relacionadas con alteraciones de este esfínter uretral, como son la “Incontinencia urinaria” y la “Estenosis uretral”.

El hecho de que estos resultados beneficiosos sólo alcanzasen la significación estadística al ser evaluados a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico (lo que representa aproximadamente la mitad del tratamiento, habiendo recibido una aplicación de braquiterapia HDR, y unas 10 sesiones de radioterapia externa), y en ningún otro momento temporal más, parece apuntar a una relación con la dosis total de radioterapia recibida por los pacientes, que a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico, era aproximadamente la mitad de la dosis total final recibida.

Teniendo en cuenta, que es bien conocido que la toxicidad de los tratamientos uretrales es dosis dependiente, el efecto beneficioso de la hipotermia uretral en la toxicidad podría ser también dosis dependiente, según los resultados alentadores del presente análisis.

Estos hallazgos, plantean interesantes vías de análisis futuro, para evaluar si estos efectos beneficiosos de la hipotermia uretral, podrían conseguirse no sólo a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico, sino también tras la finalización del mismo, aumentando el grado de hipotermia uretral, con la hipótesis:

“Si con un grado de hipotermia leve, (diferencia de $-0,5^{\circ}\text{C}$ en la temperatura uretral final), se consiguen efectos beneficiosos con la mitad de la dosis total de irradiación prescrita recibida por el paciente, con un grado de hipotermia mayor, podrían conseguirse efectos beneficiosos significativos, una vez recibida la dosis total de irradiación prescrita”.

Cabe destacar, que **en ambas aplicaciones el incremento de temperatura** derivado de la irradiación, **fue menor en el grupo “Hipotermia”** (Un incremento de temperatura de $0,5^{\circ}\text{C}$ menos en la primera aplicación de braquiterapia y $0,55^{\circ}\text{C}$ menos en la segunda aplicación, en el grupo “Hipotermia” vs “No hipotermia”) y que únicamente, se consiguieron temperaturas uretrales $<17^{\circ}\text{C}$ en el grupo “Hipotermia” en la primera aplicación de braquiterapia ($16,6^{\circ}\text{C}$), lo que podría tener relación con esa falta de significación estadística en los efectos beneficiosos de la aplicación de hipotermia uretral tras la segunda aplicación de braquiterapia, a la finalización del tratamiento radioterápico.

Tal vez influya, no sólo la diferencia en la variación de temperaturas tras el tratamiento, sino también el valor absoluto de la temperatura final, siendo en los pacientes que finalizan con temperaturas uretrales sustancialmente menores comparados con aquellos con temperaturas uretrales más altas, en los que se comprueba un efecto significativo beneficioso de la hipotermia uretral en la minimización del riesgo de toxicidades derivadas del tratamiento.

Cabría así plantearse para análisis futuros, no solo la hipótesis de que a mayor dosis recibida por la próstata y uretra, mayor grado de hipotermia uretral sería necesario para minimizar las toxicidades genito-urinarias de manera significativa, sino también, cuál es el límite para determinar qué “grado de hipotermia” uretral es necesario para obtener resultados beneficiosos. Sería interesante analizar si para la segunda aplicación de braquiterapia HDR, debería intensificarse el protocolo de hipotermia, para intentar conseguir temperaturas uretrales finales menores, con el objetivo de analizar si los resultados de toxicidad genito-urinaria mejoran, sin poner en riesgo el control de la enfermedad.

Por otro lado, resulta muy destacable el impacto significativo beneficioso de la “Hipotermia uretral” en la toxicidad del tipo “Impotencia”. Los pacientes sometidos al protocolo de hipotermia uretral, tuvieron significativamente menor riesgo de impotencia a la finalización del tratamiento radioterápico, y a partir de 12 meses de la finalización de este.

Esto se corresponde con los análisis del porcentaje de pacientes con empeoramiento de su sintomatología basal del tipo impotencia reflejado en los resultados. Parece que la aplicación de hipotermia uretral, produce un efecto “protector” sobre el riesgo de Impotencia, a la finalización del tratamiento radioterápico (4,2% más de pacientes con empeoramiento de su sintomatología relativa a problemas de impotencia en el grupo “No hipotermia” vs el grupo “Hipotermia”), pero especialmente a largo plazo, donde el porcentaje de pacientes que empeoran respecto a esta sintomatología en el grupo “No hipotermia” es mucho mayor que en el grupo “Hipotermia” (9,2% más a los 12 meses, 23,4% más a los 18 meses, y 14% más a los 24 meses).

Estos resultados coinciden además, con los datos de pacientes que teniendo de manera basal un grado de impotencia menor o igual a moderado (grado 2), empeoran hasta una impotencia severa que les impide tener relaciones sexuales de manera completa (grado 3 o NP). En este caso, el porcentaje de pacientes que vio empeorada su función sexual hasta una impotencia severa comparando ambos grupos (“Hipotermia” vs “No hipotermia”), fue de 12,66% más pacientes a los 12 meses, 7,40% más a los 18 meses y 4,28% más a los 24 meses, en el grupo “No hipotermia”.

Respecto a la “seguridad” del tratamiento de hipotermia uretral, además de no existir toxicidades atribuibles al mismo, tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en lo referente al control bioquímico, metástasis a distancia, supervivencia causa específica ni supervivencia global entre los dos grupos estudiados (“Hipotermia uretral” vs “No hipotermia uretral”).

Así el protocolo de hipotermia uretral, puede considerarse seguro no sólo en lo referente a la toxicidad genito-urinaria y digestiva, tal y como ya se reflejó previamente, sino también al control de la enfermedad.

6.2.3. Ácido hialurónico

El uso de ácido hialurónico para protección rectal en el tratamiento braquiterápico del cáncer de próstata, ha demostrado su efecto beneficioso en diversos estudios. El uso de esta técnica, fue publicada por primera vez en el año 2007 por Prada et al ⁽¹⁷⁵⁾.

Posteriormente, el mismo autor, publicó un análisis donde estudiaba el efecto del uso de ácido hialurónico en el riesgo de daño a la mucosa rectal y el de sangrado rectal en pacientes tratados con braquiterapia de baja tasa de dosis. Se incluyeron 69 pacientes en el estudio. Los pacientes tratados con protección rectal con ácido hialurónico, tuvieron significativamente menos riesgo de daño a la mucosa rectal en los exámenes proctoscópicos realizados (5% vs. 36%, $p=0.002$) y no tuvieron sangrado rectal macroscópico (0% vs. 12%, $p=0.047$) comparados con aquellos que no recibieron la protección rectal. No se observaron toxicidades secundarias a la inyección de ácido hialurónico.

En el presente estudio, un 40% de los pacientes del grupo “Hipotermia” y un 43% del grupo “No hipotermia”, recibió protección rectal con ácido hialurónico (se aplicó a los casos donde por la anatomía/enfermedad/colocación de agujas, el riesgo de toxicidad rectal era mayor, indistintamente de si los pacientes recibirían o no el protocolo de hipotermia uretral).

El uso de ácido hialurónico, mostró un impacto beneficioso significativo en el riesgo de “Proctitis” a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico. Estos resultados beneficiosos concuerdan con otros análisis sobre el efectos beneficioso en el tratamiento del cáncer de próstata con braquiterapia ^(176,177).

6.3. Resultados oncológicos

Recidiva bioquímica y Metástasis a distancia

Ninguna variable mostró resultados estadísticamente significativos para el riesgo de recidiva bioquímica. En cuanto al riesgo de metástasis a distancia, la única variable que mostró un impacto estadísticamente significativo fue el Gleason, en el análisis univariante ($p=0,015$), pero no en el multivariante. El riesgo relativo de metástasis a distancia, fue 18 veces superior en los pacientes con Gleason ≥ 8 comparado con los pacientes con Gleason <8 (16,7% de los pacientes con Gleason ≥ 8 tuvieron metástasis a distancia vs 0,93% de los pacientes con Gleason <8).

Supervivencia:

Tras una media de 7,4 años de seguimiento, la mortalidad global fue del 4,3% de los pacientes, y la causa específica del 3,4%. Además, un 11,4% habían tenido algún tipo de recidiva de la enfermedad (un 11,4% habían tenido una recidiva bioquímica, de los cuales un 1,8% tuvieron además una recidiva a distancia)

La supervivencia global media fue de 6,93 años y la supervivencia libre de enfermedad media de 6,85 años.

Ninguna de las variables analizadas para la supervivencia, tanto en el análisis univariante Kaplan-Meier como en el multivariante de regresión de Cox, resultó estadísticamente significativa. Esta falta de significación en el análisis, podría deberse a que la muestra de pacientes es demasiado pequeña para mostrar un impacto en la supervivencia.

6.4. Complicaciones

Toxicidades urinarias

En ambos grupos (“Hipotermia” vs “No Hipotermia”), las toxicidades urinarias más frecuentes fueron “Grado 1” y “Grado 2”. Así mismo, la máxima toxicidad urinaria registrada fue “Grado 3”.

Como era de esperar, las toxicidades urinarias aumentaron una vez iniciado el tratamiento radioterápico, alcanzando su máximo en todos los casos durante el tratamiento radioterápico o justo al finalizar este, disminuyendo posteriormente, hasta niveles similares o incluso más bajos a los basales a los 24 meses.

Para las toxicidades urinarias las variables que resultaron estadísticamente significativas fueron:

- La toxicidad “basal” (previa al inicio del tratamiento radioterápico) que presentaba el paciente para las variables:
 - o “Retención urinaria” a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico ($p=0,002$), y a la finalización de este ($p=0,000$).
 - o “Hematuria” 1 mes tras la finalización del tratamiento radioterápico ($p=0,020$).
 - o “Incontinencia urinaria” a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico ($p=0,015$), a la finalización del mismo ($p=0,000$), y a los 24 meses tras la finalización de este ($p=0,021$).
- La “Edad”: Los pacientes de mayor edad, presentaron más riesgo de “Disuria” al final del tratamiento radioterápico ($p=0,011$) y 1 mes tras la finalización de este ($p=0,015$).
- El “Volumen prostático”: A mayor volumen prostático, mayor riesgo de “Hematuria” a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico ($p=0,009$) y mayor riesgo de disuria al final del mismo ($p=0,015$).

- La “Dosis máxima de RTE a Vejiga”: A mayor dosis máxima de RTE a la vejiga, mayor riesgo de disuria a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico ($p=0,024$) y mayor riesgo de “Estenosis uretral” a la finalización de este ($p=0,045$).
- La “D90 a la próstata con RTE”: A mayor D90, mayor riesgo de “Retención urinaria” a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico ($p=0,032$) y de “Disuria” 1 mes tras la finalización del mismo.
- La “Hipotermia uretral”: Los pacientes que recibieron el protocolo de hipotermia uretral, presentaron menos riesgo de “Incontinencia urinaria” y de “Estenosis uretral ”a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico ($p=0,028$ y $p=0,021$, respectivamente).
- La “Dosis total de braquiterapia”, no resultó estadísticamente significativa, pero sí alcanzo un valor muy próximo a la significación estadística ($p=0,051$) para la “Incontinencia urinaria” a los 24 meses tras la finalización del tratamiento radioterápico.

Toxicidades digestivas

Al igual que ocurrió con las toxicidades de tipo urinario, las toxicidades digestivas fueron en ambos grupos (“Hipotermia” vs “No Hipotermia”) fundamentalmente “Grado 1” y “Grado 2”. Únicamente se observó toxicidad digestiva “Grado 3” para la variable “Diarrea” que apareció en menos del 3% de los pacientes.

Las toxicidades digestivas, presentaron además una pauta evolutiva muy similar a las urinarias, alcanzando su máximo en todos los casos durante el tratamiento radioterápico o justo a la finalización de este, disminuyendo posteriormente, hasta niveles más bajos/similares a los basales a los 24 meses.

Para las toxicidades digestivas, únicamente mostraron un impacto estadísticamente significativo las siguientes variables:

- El “Grupo de Riesgo”: Los pacientes de grupo de riesgo “alto” tuvieron más probabilidad de tener “Diarrea” a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico ($p=0,033$).
- La “Dosis máxima recibida por el recto” con RTE: A mayor dosis, mayor riesgo de “Diarrea” a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico ($p=0,023$) y de “Proctitis” a los 18 meses tras la finalización de este ($p=0,039$).
- La “Dosis media recibida por el recto” con RTE: A mayor dosis, mayor riesgo de “Proctitis” 1 mes tras la finalización del tratamiento radioterápico ($p=0,041$) y de “Dolor/Tenesmo rectal” a los 12 meses de la finalización de este ($p=0,045$).
- La presencia de algún tipo de sintomatología del tipo “Diarrea” basal (previa al inicio del tratamiento radioterápico): Los pacientes con algún tipo de sintomatología de este tipo, tuvieron mayor riesgo de “Diarrea” a los 24 meses tras la finalización del tratamiento radioterápico ($p=0,024$).
- El uso de “Acido hialurónico”: Los pacientes a los que se inyectó ácido hialurónico, tuvieron menos riesgo de “Proctitis” a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico ($p=0,038$).
- La “Dosis total de braquiterapia”: Los pacientes que recibieron mayor dosis, tuvieron mayor riesgo de “Proctitis” a la finalización del tratamiento radioterápico ($p=0,015$).
- La “Edad”: A mayor edad, mayor riesgo de “Proctitis” 1 mes tras la finalización del tratamiento radioterápico ($p=0,024$).
- La presencia del algún tipo de sintomatología del tipo “Proctitis” basal tuvo un impacto estadísticamente significativo aumentando el riesgo de “Proctitis” 1 mes tras la finalización del tratamiento radioterápico ($p=0,025$).

- Los pacientes con algún tipo de sintomatología del tipo “Rectorragia” basal, tuvieron mayor riesgo de “Rectorragia” a los 15 días de iniciado el tratamiento radioterápico ($p=0,005$), y a la finalización del mismo ($p=0,035$).
- El “Volumen prostático”: A mayor volumen prostático, mayor riesgo de Dolor/Tenesmo a los 12 meses de finalizado el tratamiento radioterápico ($p=0,015$).

Tal y como es bien conocido, y como muestran los resultados de este análisis, la dosis de radiación recibida por los llamados “órganos de riesgo” (tejidos y órganos sanos), tiene un impacto directo en el riesgo de desarrollar toxicidades.

Otras variables, como los factores individuales de cada paciente, el padecer algún tipo de sintomatología “basal”, la edad, el volumen prostático, etc, también tuvieron un impacto significativo en el riesgo de desarrollar toxicidades con el tratamiento radioterápico.

6.5. Calidad de vida

El tratamiento combinado del cáncer de próstata con radioterapia externa y braquiterapia de alta tasa de dosis, no conllevó una afectación importante en la calidad de vida de los pacientes.

Es conocido que los tratamientos oncológicos con radioterapia, producen con frecuencia sensación de fatiga en los pacientes, que se acentúa hacia la finalización del mismo, y poco tiempo después, comenzando a mejorar entre 4 y 6 semanas tras la finalización del tratamiento.

Así se explica, que de las cuestiones analizadas sobre calidad de vida, las relacionadas con el nivel de vitalidad y energía de los pacientes: “Esfuerzo para realizar actividades cotidianas”, “Actividad basada en la salud física”, “Dificultad para actividades sociales” y “Tiempo sintiéndose lleno de vitalidad”,

mostraron un empeoramiento que fue más acusado 1 mes tras la finalización del tratamiento radioterápico, comenzando a mejorar a partir de este momento de manera progresiva, y llegando a alcanzar unos valores similares a los basales, a los 24 meses de finalizado el tratamiento radioterápico.

Por otro lado, el tratamiento radioterápico, parece tener un efecto positivo sobre la cuestión “Tiempo sintiéndose calmado y relajado”, que se vio mejorada progresivamente hasta 1 mes tras la finalización del tratamiento radioterápico. En cambio, 6 meses tras la finalización de este, se observa un descenso brusco, de aproximadamente medio punto, en la valoración de esta cuestión, que a partir de este momento se mantiene estable. Esto encaja con el hecho de que muchos pacientes oncológicos, una vez finalizado el tratamiento del cáncer que padecen, comienzan a sentirse nerviosos y preocupados, por el temor que les genera no estar recibiendo ningún tratamiento más para luchar contra su enfermedad, y el riesgo de tener una recidiva por sentirse de alguna forma “desprotegidos”.

En cuanto al estado de ánimo (“Tiempo desanimado y triste”), prácticamente no sufrió variaciones desde los valores basales hasta las encuestas realizadas 2 años tras la finalización del tratamiento radioterápico, por lo que parece que el tratamiento no afectó a esta cuestión.

Lo que resulta más llamativo, es que a pesar de las “molestias” que puede generar el tratamiento radioterápico en los pacientes, que no está exento de toxicidades aunque sean leves, los pacientes desde que comenzaron el tratamiento, consideraron que su salud había mejorado respecto a su salud un año antes, y ésta mejora se vio además incrementada de manera progresiva hasta los 24 meses, cuando los pacientes percibieron una mejora respecto a esta cuestión (“¿Cómo considera su salud respecto a un año antes?”) del 27% comparado con sus niveles basales.

En ningún caso los pacientes consideraron ninguna de las cuestiones preguntadas sobre su calidad de vida como “mala o muy mala”.

7. CONCLUSIONES

- El tratamiento curativo del cáncer de próstata de riesgo intermedio y alto con radioterapia externa y braquiterapia de alta de dosis con ^{192}Ir , consigue excelentes porcentajes de control local de la enfermedad, sin toxicidades ni afectación de la calidad de vida importantes.
- Los pacientes a los que se les asocia “Hipotermia uretral” durante el tiempo de la administración de la irradiación en el tratamiento de braquiterapia, presentan menor toxicidad urinaria del tipo retención uretral, incontinencia urinaria e impotencia sexual, que aquellos que no reciben hipotermia.
- La hipotermia uretral durante el tiempo de la administración de la irradiación en el tratamiento de braquiterapia, no presenta complicaciones urinarias ni digestivas.
- La hipotermia uretral, consigue resultados beneficiosos en lo referente a la toxicidad provocada por el tratamiento radioterápico, sin afectar al control bioquímico, locoregional o a distancia, frente al grupo de pacientes que no reciben hipotermia uretral.
- Los pacientes tratados con hipotermia uretral no presentan complicaciones causada por la propia hipotermia.
- Sería interesante estudiar el efecto de grados “mayores” de hipotermia uretral que los conseguidos en el presente estudio, para evaluar si con ellos, los beneficios obtenidos en lo referente a la toxicidad mejoran, sin poner en riesgo el control de la enfermedad.

8. ACRÓNIMOS

AA: Antiandrógeno

ACTH: Hormona adrenocorticotropa

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AJCC: American Joint Committeé on Cancer

ASTRO: American Society Therapeutic Radiology and Oncology

AUA: Asociación Americana de Urología

BED: Biological Effective Dose

BT: Braquiterapia

CID: Coagulación intravascular diseminada

CP: Cáncer de próstata

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

CTV: Clinical Target Volume

EAU: Asociación Europea de Urología

EBRT: External beam radiation therapy

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer

ERSSPC: European randomized study of screening for prostate cancer

ETR: Ecografía transrectal

FDG: Fluorodesoxiglucosa

FSH: Hormona folículo estimulante

GI: Gastrointestinal

GTV: Gross Tumor Volumen

GU: Genitourinario

HBP: Hiperplasia Benigna de Próstata

HDR: High Dose Rate

HDV: Histograma Dosis-Volumen

HT: Hormonoterapia

HUCA: Hospital Universitario Central de Asturias

ICRU: International Commission on Radiation Units and Measurements

IGF: Factor de crecimiento insulínico

IGRT: Image guided radiation therapy

IMRT: Intensity Modulated Radiation Therapy

IPSS: International Prostate Symptom Score

ITV: Internal Target Volume

LDR: Low Dose Rate

LH: Hormona luteinizante

LHRH: Hormona Liberadora de Hormona Luteinizante

OMS: Organización Mundial de la Salud

PCPT: Prostate Cancer Prevention Trial

PRA: Prostatectomía radical abierta

PRL: Prostatectomía radical laparoscópica

PRR: Prostatectomía radical robótica

PRV: Planning organ at risk volume

PSA: Antígeno Prostático Específico

PTV: Planning Target Volumen

RNM: Resonancia Nuclear Magnética

RTE: Radioterapia externa

RTOG: Radiation Therapy Oncology Group

RTU: Resección transurethral

SBRT: Stereotactic body radiation therapy

TAC: Tomografía Axial Computerizada

TD: Tolerated dose

TH: Tratamiento hormonal

TLD: Dosímetro de termoluminiscencia

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

TR: Tacto rectal

TRA: Temperatura

9. BIBLIOGRAFÍA

1. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2015. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2015
2. Jemal A, Murray T, Ward A, et al. Cancer Statistics, 2005. *Ca Cancer J Clin*. 2005; 55: 10-30.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC.
4. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. J. Ferlay, E. Steliarova-Foucher, J. Lortet-Tieulent, et al. *European Journal of Cancer* (2013) 49, 1374– 1403
5. Nota de prensa del Instituto Nacional de Estadística. “Defunciones según la causa de muerte año 2013”. INE, 27 de febrero de 2015
6. Cancer incidence in five continents. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1997.
7. Aumuller G, Seitz J. “Protein secretion and secretory processes in male accessory sex glands”. *Int Rev Cytol* 1990; 121: 127-231.
8. Skandalakis JE, Gray SW, Broecker B. “The male reproductive tract”. In: Skandalakis JE, Gray SW, eds. “Embryology for surgeons: the embryological basis for the treatment of congenital anomalies”, 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994; 773-815.
9. Chao KS, Perez CA, Brady LW. “Prostate. Radiation Oncology Management Decisions”. 2ª ed. Philadelphia: LWW; 2002. p447.
10. 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*, 4th ed. Vol.1. Philadelphia: WB Saunders, 1978; 17-18
11. Keith L. Moore. “Anatomía con orientación clínica 3ª Ed”. Editorial Médica Panamericana 1993.
12. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. “Cancer statistics, 1999”. *CA Cancer J Clin* 1999; 49: 8-31.
13. http://www-dep.iarc.fr/GLOBOCAN/Table2_sel.htm., acceso el 25-10-2007.

14. Cáncer de Próstata Update 2005. "Epidemiología y cribado del cáncer de próstata".1-16.
15. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, et al. REDECAN Working Group. Cancer incidence in Spain, 2015.;. Clin Transl Oncol. 2017 Jan 16.
16. Cáncer en Asturias 2001-2004. <https://www.asturias.es/portal/site/astursalud/menuitem.2d7ff2df00b62567dbdfb51020688a0c/?vgnnextoid=11fa08834c598210VgnVCM10000097030a0aRCRD>
17. Walsh, Retik, Vaughan, Wein, CAMPBELL. " Urología 8ª Ed." Editorial médica panamericana 2004; Tomo 4.
18. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, et al. "Family history and the risk of prostate cancer". Prostate 1990; 17 (4): 337-347.
19. 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.
20. Carlson KE, Katzenellenbogen JA. "Acomparative study of the selectivity and efficiency of target tissue uptake of five tritium-labeled androgens in the rat". J Steoid Biochem 1990; 36:549-561.
21. Imperato-McGinley J, Peterson RE, Gautier T. "Primary and secondary 5 α -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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.

25. 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.
26. Romero Cagigal, I., Ferruelo Alonso, A. y Berenguer Sanchez, A. "Dieta y cáncer de próstata". *Actas Urol Esp.* 2003; 27 (6): 399-409.
27. 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
28. 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.
29. 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.
30. Boyle P, Severi G, Giles GG. "The epidemiology of prostate cancer". *Urol Clin North Am.* 2003; 30 (2): 209-217.
31. 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.
32. Gleason DF, Mellinger GT. "Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging". *J Urol* 1974; 111 (1): 58-64.
33. Gleason DF, "Histologic grading and clinical staging of prostatic carcinoma". *Urologic Pathology: The Prostate.* Philadelphia, 1977; 171-197.
34. Fry DE, Amin M, Harbrecht PJ. "Rectal obstruction secondary to carcinoma of the prostate". *Ann Surg* 1979; 189: 488-492.
35. Varkarakis MJ, Winterberg AR, Gaeta J, et al. "Lung metastases in prostatic carcinoma." *Urology* 1974; (3): 447-452.
36. 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.

37. Chao KS, Perez CA, Brady LW. "Prostate. En Radiation Oncology Management Decisions". 2^a ed. Philadelphia: LWW;2002. 448-9.
38. 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.
39. 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.
40. Cooperberg MR, Moul JW, Carroll PR. "The changing face of prostate cancer". J Clin Oncol 2005; 23: 8146.
41. Mettlin CJ, Murphy GP, Babaian RJ et al. "The results of a five years early prostate cancer detection intervention". Cancer. 1996; 77: 150-9.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. Perez CA. "Carcinoma of the prostate: a model for management under impending health care reform". Radiology 1995; 196: 309- 322.

48. Angulo JC, Sánchez-Chapado M, Ibarburen C et al. "Preoperative estimation of prostate cancer affecting the apical region by digital rectal exam, transrectal ultrasound and endorectal surface coil magnetic resonance". *Eur Urol.* 1996; 30(S2): 60A.
49. Aus G, Abbou CC, Bolla M et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol.* 2005; 48: 546-51.
50. Watanabe H, Kaiho H, Tanaka, M. et al. "Diagnostic application of ultrasonotomography to the prostate". *Invest. Urol.* 1971; 8: 548.
51. Herranz Amo F. "Ecografía transrectal de próstata". Doyma SA. Barcelona, 1998.
52. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL, et al. "Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen". *J. Urol.* 1990; 143: 1146.
53. Lee F, Torp-Pedersen ST, Siders DB. "Use of transrectal ultrasound in diagnosis, guided biopsy, staging, and screening of prostate cancer". *Urology*, 1989; 33: 7.
54. Hamper UM, Sheth S. "Prostate ultrasonography". *Semin. Roentgenol*, 1993; 28: 57.
55. Myers RP, Goellner JR, Cahill DR. "Prostate shape, external striated urethral sphincter and radical prostatectomy: The apical dissection". *J. Urol.* 1987; 138: 543.
56. Kabalin JN, Hodge KK, McNeal JE, 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.
57. Terris MK, McNeal JE, Stamey TA. "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.
58. Parra RO, Wolf RM, Huben RP. "The use of transrectal ultrasound in the detection and evaluation of local pelvic recurrences after a radical urological pelvic operation". *J. Urol.* 1990; 144: 707.
59. Blasko JC, Ragde H, Grimm PD. "Transperineal ultrasound-guided implantation of the prostate: morbidity and complications". *Scand. J. Urol. Nephrol.* 1991; 137: 113.

60. Wieder J, Schmidt JD, Casola G, et al. "Transrectal ultrasound-guided transperineal cryoablation in the treatment of prostate carcinoma: preliminary results". *J. Urol.* 1995; 154: 435.
61. Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, et al. "Treatment of prostate cancer with transrectal focused ultrasound: early clinical experience". *Eur. Urol.* 1996; 29: 174.
62. McNeal JE. "Regional morphology and pathology of the prostate". *Am. J. Clin. Pathol.* 1968; 49: 347.
63. Rifkin M. "Normal Anatomy as defined by ultrasound". En *Ultrasound of the prostate, imaging in the diagnosis and therapy of prostate disease*, 2^o ed. Philadelphia: Lippincot Raven; 1997. P 110.
64. Shinohara K, Wheeler TM, Scardino PT. "The appearance of prostate cancer on transrectal ultrasonography: correlation of imaging and pathological examinations". *J. Urol.* 1989; 142: 76.
65. Rifkin M. "Ultrasound in the evaluation of prostate cancer". En *Ultrasound of the prostate, imaging in the diagnosis and therapy of prostate disease*, 2^o ed. Philadelphia: Lippincot Raven; 1997. P 200.
66. 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.
67. Wolf JS Jr, Shinohara K, Narayan P. "Staging of prostate cancer. Accuracy of transrectal ultrasound enhanced by prostate-specific antigen". *Br. J. Urol.* 1992; 70: 534.
68. Hamper UM, Sheth S, Walsh PC, et al. "Capsular transgression of prostatic carcinoma: evaluation with transrectal US with pathologic correlation". *Radiology* 1991; 178: 791.
69. Otori M, Shinohara K, Wheeler TM, et al. "Ultrasonic detection of non-palpable seminal vesicle invasion: A clinicopathological study". *Br. J. Urol.* 1993; 72: 799.
70. Perez CA. "Prostate". In: Perez CA, Brady LW, eds. "Principles and practice of radiation oncology", 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998: 1583-1694.

71. American Joint Committee on Cancer: AJCC: Manual de diagnóstico de extensión del cáncer. 6th Ed. 2002; 347-356.
72. Jewett HJ: "The present status of radical prostatectomy for stages A and B prostatic cancer". Urol Clin North Am 1975; 2(1): 105-124.
73. Kirby RS, Brawer MK, Denis LJ. "Prostate cancer ". 1998. Health Press. Oxford.
74. 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.
75. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, et al. "Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium". Urology 2001; 58(6): 843-848.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. Aus G, Abbou CC, Bolla M, Heidenreich A, Schmid HP, van Poppel H, Wolf J, Zattoni F. "EAU guidelines on prostate cancer." Eur Urol 2005; 48 (4): 546-551.

82. Pilepich MV. "Radical prostatectomy or Radiotherapy in carcinoma of the prostate". *Urology* 1987; 30: 18.
83. Paulsen DF. "Radical Surgery versus Radiotherapy for adenocarcinoma of the prostate." *J Urol* 1982; 128: 502.
84. Perez CA, "Tumor control indefinite irradiation of localized carcinoma of the prostate". *IJROBP* 1986; 12: 523.
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. Wolkov HB et al. "Effect of a short course of neoadjuvante hormonal therapy on the response to subsequent androgen supresión in prostate cancer patients with relapse alter radiotherapy: a secondary análisis of the randomized protocol RTOG 86-10. RTOG 86-10.". *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Dec; 54(5): 1302-1310.
90. 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 unfavorable prognosis carcinoma of the prostate". *Int J Radiat Oncol Biol Phvs*. 2001; 49(4): 937-946.
91. Bolla M, Artignan X, Fourneret 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.
92. Schmidt JD, Gibbons RP, Murphy GP and Bartolucci A. "Adyuvant therapy for localized prostate cancer". *Cancer*. 1993; 71(3 suppl): 1005-1013.

93. 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.
94. Bolla M. "Adjuvant hormonal treatment with radiotherapy for locally advanced prostate cancer". *Eur Urol.* 1999; 35 (suppl 1): 23-26.
95. D'Amico A.V. "Radiation and hormonal therapy for locally advanced and clinically localized prostate cancer". *Urology* 2002; Sept; 60(Suppl 3a): 32-38.
96. 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.
97. 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.
98. Dearnaley DP, Jovic G, Syndikus I, et al. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(4):464-473.
99. Heemsbergen WD, Al-Mamgani A, Slot A, Dielwart MF, Lebesque JV. Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival. *Radiother Oncol.* 2014;110(1): 104-109.
100. Beckendorf V, Guerif S, Le Prisé E, et al. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80(4):1056-1063.

101. Zietman AL, Bae K, Slater JD, et al. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/American college of radiology 95-09. *J Clin Oncol*. 2010;28(7):1106-1111.
102. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, et al. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70(1):67-74.
103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. 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.
108. 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.
109. 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.
110. 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.

111. 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.
112. 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.
113. Young HH. "The cure of cancer of prostate by radical perineal prostatectomy (prostate-seminal vesiculectomy): History, literature and statistics of Young's operation". *J Urol.* 1945; 53:188-256.
114. Belt E, Ebert CE, Surber ACJ. "A new approach in perineal prostatectomy". *J Urol,* 1939; 41: 482-97.
115. Millin T. "Retropubic urinary surgery". Edimburg: E.S.Livingston; 1947.
116. Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC. "Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations". *Prostate.* 1983; 4: 473-485.
117. Myers RP. "Urethral sphincteric anatomy and radical prostatectomy". *Urol Clin North Am.* 1991;18:211-7.
118. Schuessler WW, Schulamn, Clayman RV, et al. "Laparoscopic radical prostatectomy: inicial short-term experience". *Urology* 1997.50: 854-7.
119. Guillonneau B, Cathelineau X, Barret E, et al. Prostatectomie radical celioscopique . Première evaluation après 28 interventions. *Presse Med* 1998; 27: 1570-4.
120. Rassweiler J, Sentker L, Seeman O, et al. "Laparoscopic radical prostatectomy with the Heilbron technique : an analysis of the first 180 cases." *J Urol* 2001; 166: 2101-5.
121. Bollens R, Vanden Bossche M, Roumequere T et al. "Extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy: results after 50 cases". *Eur Urol* 2001;40: 65-9.

122. Stolzenburg J, Do M, Rabenalt R, et al. "Endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy: inicial experience after 70 procedures". J Urol 2003; 169:2066-71.
123. Menon M, Tewari A, Baize B, Guillonneau B, Vallancien G. "Prospective comparison of radical retropubic prostatectomy and robot-assisted anatomic prostatectomy : the Wattikuti Urology Institute experience". Urology. 2002; 60(5):864-68.
124. Guillonneau B, Cathelineau X, Doublet JD, et al. "Laparoscopic radical prostatectomy: the lessons learned." J. Endourol. 2001, 15(4):441-445.
125. Martínez-Salamanca JI, Allona Almagro. "Prostatectomía radical abierta, laparoscópica, robótica: ¿en busca de un nuevo gold standard?". Actas Urol Esp 2007;3(4):316-327.
126. Romero Otero J, Martínez-Salamanca JL. "Critical comparative analysis between open, laparoscopic and robotic radical prostatectomy: urinary continence and sexual function (Part II)". Arch Esp Urol 2007;60(7):767-76.
127. Martínez-Salamanca J, Romero Otero J. "Critical comparative analysis between open, laparoscopic and robotic radical prostatectomy peroperative morbidity and oncological results (Part I)". Arch Esp Urol 2007;60(7):755-65.
128. Brown JA, Garlitz C, Gomella LG, et al. "Pathologic comparison of laparoscopic versus open radical prostatectomy specimens". Urology 2003, 62(3):481-6.
129. Walsh PC. "The discovery of the cavernous nerves and development of nerve sparing radical retropubic prostatectomy". J Urol 2007;177:1632-5
130. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, et al. "EAU guidelines on prostate cancer". Eur Urol 2008 ;53 :68-80.
131. Heidenrich A, Ohlmann CH, Polyakov S. "Anatomical extent of pelvic of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy". Eur Urol 2007;52:29-37.
132. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, et al. "Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer?". J Urol 2002; 168:514-18.

133. Allaf ME, Palapattu GS, Trock BJ, et al. "Anatomical extend of lymph node dissection: impact on men whith clinically localized prostate cancer". J Urol 2004; 172:1840-4.
134. Clark T, Parekh DJ, Cookson MS, et al. "Randomized prospective evaluation of extended versus limited lymph node dissection in patients with clinically localized prostate cancer". J Urol 2003; 169:145-7.
135. 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.
136. Thoday Jm. "The effect of ionizing radiations on the broad bean root". Br J Radiol. 1951 Nov;24(287):622-8.
137. Deschner EE, Gray LH. "Influence of oxygen tension on x-ray-induced chromosomal damage in Ehrlich ascites tumor cells irradiated in vitro and in vivo". Radiat Res. 1959 Jul;11(1):115-46.
138. Elkind MM, Swain RW, Alescio T, Sutton H, Moses WB. "Oxygen, nitrogen, recovery and radiation therapy". Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1965:442-446
139. Gray LH, Conger AD, Ebert M, Hornsey S, Scott OC. "The concentration of oxygen dissolved in tissues at the time of irradiation as a factor in radiotherapy". Br J Radiol. 1953 Dec;26(312):638-48.
140. L Revesz B Littbrand. "The efect of oxygen on cellular survival and recovery after irradiation". Br J Radiol, 42:914.
141. Boag JW. "The time scale in radiobiology". In: Nygaard Of, Adler HI, Sinclair Wk, eds. Radiation research, proceedings of 5th international congress of radiation research. New York: Academic Press, 1975;9-29.
142. Jain RK. "Barriers to drug delivery in solid tumors". Sci Am. 1994 Jul;271(1):58-65.
143. Vaupel P, Kallinowski F, Okunieff P. "Blood flow, oxygen consumption and tissue oxygenation of human tumors". Adv Exp Med Biol. 1990;277:895-905.
144. Vogel AW. "Intratumoral vascular changes with increased size of a mammary adenocarcinoma: new method and results". J Natl Cancer Inst. 1965 May;34:571-8.

145. Gatenby RA, Kessler HB, Rosenblum JS, Coia LR, Moldofsky PJ, Hartz WH, Broder GJ. "Oxygen distribution in squamous cell carcinoma metastases and its relationship to outcome of radiation therapy". *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1988 May;14(5):831-8.
146. Kallman RF. "The phenomenon of reoxygenation and its implications for fractionated radiotherapy. *Radiology*". 1972 Oct;105(1):135-42.
147. Moulder JE, Rockwell S. "Hypoxic fractions of solid tumors: experimental techniques, methods of analysis, and a survey of existing data". *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1984 May;10(5):695-712.
148. Powers WE, Tolmach LJ. "A multicomponent x-ray survival curve for mouse lymphosarcoma cells irradiated in vivo". *Nature*. 1963 Feb 16;197:710-1.
149. Suit HD, Howes AE, Hunter N. "Dependence of response of a C3H mammary carcinoma to fractionated irradiation on fractionation number and intertreatment interval". *Radiat Res*. 1977 Dec;72(3):440-54.
150. Joohee Jung "Human Tumor Xenograft Models for Preclinical Assessment of Anticancer Drug Development". *Toxicol Res*. 2014 Mar; 30(1): 1–5.
151. Thomlinson, R. H. "Reoxygenation as a function of tumor size and histopathological type". In *Proc. Carmel Symposium on Time and Dose Relationships in Radiation Biology as Applied to Radiotherapy*. Carmel, 1969. BNL 50203 (C-57), p. 242.
152. Thomlinson, R. H. & Gray, L. H. "The histological structure of some human lung cancers and the possible implications for radiotherapy". *Br. J. Cancer*, 9, 539.
153. Brown JM. "Sensitizers and protectors in radiotherapy". *Cancer*. 1985 May 1;55(9 Suppl):2222-8.
154. Brown JM. "SR 4233 (tirapazamine): a new anticancer drug exploiting hypoxia in solid tumours". *Br J Cancer*. 1993 Jun;67(6):1163-70.
155. Stratford IJ, Sheldon PW, Adams GE. "Hypoxic cell radiosensitizers". In: Steel GG, Adams GE, Peckham MJ, eds. *The biological basis of radiotherapy*. Amsterdam: Elsevier, 1983:221-223.
156. Denekamp J. "Changes in the rate of repopulation during multifraction irradiation of mouse skin". *Br J Radiol*. 1973 May;46(545):381-7.

157. Overgaard J. "Clinical evaluation of nitroimidazoles as modifiers of hypoxia in solid tumors". *Oncol Res.* 1994;6(10-11):509-18.
158. Overgaard J, Hansen HS, Overgaard M, et al. "A randomized double-blind phase III study of nimorazole as a hypoxic radiosensitizer of primary radiotherapy in supraglottic larynx and pharynx carcinoma. Results of the Danish Head and Neck Cancer Study (DAHANCA) Protocol 5-85". *Radiother Oncol.* 1998 Feb;46(2):135-46.
159. Denny WA, Wilson WR. "Tirapazamine: a bioreductive anticancer drug that exploits tumour hypoxia". *Expert Opinion on Investigational Drugs* 2000;9:2889.
160. Combrisson H, Allix S, Robain G. "Influence of temperature on urethra to bladder micturition reflex in the awake ewe". *Neurourol Urodyn.* 2007;26(2):290-5.
161. James Conklin: *Military Radiobiology.*
162. X. J. Musacchia, W. A. Volkert and R. E. Barr. "Radioresistance in Hamsters during Hypothermic Depressed Metabolism Induced with Helium and Low Temperatures²". *Radiation Research*, Vol. 46, No. 2 (May, 1971), pp. 353-361
163. Jevto M. Radulovic. "Protective Role of Hypothermia against X-Rays". XIth International Astronautical Congress Stockholm 1960.
164. Gianni Bonadonna, Georges Mathé, Sydney E. Salmon: "Adjuvant Therapies and Markers of Post-Surgical Minimal Residual Disease II" - 1979
165. C.W.P. Reutersward, A. Hjerstrand. "XIth International Astronautical Congress Stockholm 1960: Proceedings Vol I".
166. D' Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. "Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer". *JAMA* 1998;280:969e974.
167. 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.

168. Zelefsky MJ, Leible SA, 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.
169. Wu A, Lee CC, Johnson M, Brown D, Benoit R, Miler R, Cohen J, Geis P, Chen A.S.J., Kalnicki S. A new power law for determination of total 125I seed activity for ultrasound-guided prostate implants: clinical evaluations. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2000;47:1397-1403
170. Fleming I, Cooper JS, Henson DE, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 5th edn. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997.
171. Cox DR. Regression models and life-tables. *J R Stat Soc B* 1972; 34: 187.
172. *Cáncer de próstata: Enfoque multidisciplinar*. Uronc-OR.
173. Kestin L, Goldstein N, Vicini F, Yan D, Korman H, Martinez A. Treatment of prostate cancer with radiotherapy: should the entire seminal vesicles be included in the clinical target volume?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Nov 1;54(3):686-97.
174. *Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology*, Second edition. Prostate cancer
175. Prada PJ, Fernández J, Martínez AA, de la Rúa A, Gonzalez JM, Fernandez JM, Juan G. Transperineal injection of hyaluronic acid in anterior perirectal fat to decrease rectal toxicity from radiation delivered with intensity modulated brachytherapy or EBRT for prostate cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Sep 1;69(1):95-102.
176. Prada PJ, González H, Menéndez C et al. "Transperineal injection of hyaluronic acid in the anterior peri-rectal fat to decrease rectal toxicity from radiation delivered with low dose rate brachytherapy for prostate cancer patients". *Brachytherapy* 2009; 8:210-7.
177. Chapet O, Decullier E, Bin S, Faix A, Ruffion A, Jalade P, Fenoglio P, Udrescu C, Enachescu C, Azria D. Prostate hypofractionated radiation therapy with injection of hyaluronic acid: acute toxicities in a phase 2 study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015 Mar 15;91(4):730-6.
178. Vicini FA, Abner A, Baglan KL, Kestin LL, Martinez AA. "Defining a dose-response relationship with radiotherapy for prostate cancer: is more really better?" *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51 (5): 1200-1208.

179. Martínez AA, Gustafson G, González J. "Dose escalation using conformal highdose rate brachytherapy improves outcome in infavorable prostate cancer". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 316-327.
180. Joseph J, Al-Qaisieh B, Ash D, Bottomley D, Carey B. "Prostate-specific antigen relapse-free survival in patients with localized prostate cancer trated by brachytherapy". *BJU Int* 2004; 94: 1235-8.
181. Zelefsky MJ, Hollister T, Raben A, et al. "Five year biochemical outcome and toxicity with transperineal CT planned permanent iodine 125 prostate implantation for patients with localized prostate cancer". *Int J radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 1261-6.
182. Stone NS, Stock RG. "10-year biochemical and local control following real time I-125 prostate brachytherapy". *J Urol* 2003; 169 (Suppl.)
183. Radge H, Elgamal AA, Snow PB, et al. "Ten –year disease free survival after transperineal sonography-guided iodine-125-brachytherapy with or without 45-Gray external beam irradiation in the treatment of patients with clinically localized, low to high gleason grade prostate carcinoma". *Cancer* 1998; 83: 989-1001.
184. Grado GL, Larson TR, Balch CS et al. "Actuarial disease-free survival after prostate cancer brachytherapy using interactive techniques with biplane ultrasound and fluoroscopic guidance". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 289-98.
185. Ragde H, Grado GL, Nadir BS. "Brachytherapy for clinically localized prostate cancer: Thirteen-year disease-free survival of 769 consecutive prostate cancer patients treated with permanent implants alone". *Arch. Esp. Urol.*, 54, 7 (739-747),2001.
186. Ragde H, Rob L J, et al. « Modern prostate brachytherapy. Specific Antigen results in 219 patients with up to 12 years of observed follow-up". *Cancer* 2000;89:135-141.
187. Ragde H, Blasko JC, Grimm PD et al. "Brachyterapy for Clinically Localized Prostate Cancer: Results at 7 and 8 Year Follow-up". *Semin Surg Oncol* 1997; 13:438-443.

188. Ragde H, Elgamal AA, Snow PB, et al. "Ten-year disease free survival after transperineal sonography-guided iodine-125 brachytherapy with or without 45-Gray external beam irradiation in the treatment of patients with clinically localized, low to high gleason grade prostate carcinoma". *Cancer* 1998; 83:989-1001.
189. Ragde H, Korb L. "Brachytherapy for clinically localized prostate cancer". *Seminars in Radiation Oncology* 2000; 18:45-51.
190. Prestidge BR, Hoak DC, Grimm PD, Ragde H, Cavanagh W, Blasko JC. "Posttreatment biopsy results following interstitial brachytherapy in early-stage prostate cancer". *J. Radiation Oncology Biol. Phys.*1997; 37:1035-1041.
191. 150. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Consensus statement: Guidelines for PSA following radiation therapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*1997; 37:31-39.
192. Blasko JC, Grimm JE, Sylsvester JE, Cavanagh W. "The role of external beam radiotherapy with I-125/Pd-103 brachytherapy for prostate carcinoma". *Radiotherapy and Oncology*. 2000; 57:273-278.
193. Blasko JC. Prostate Brachytherapy. Comunicación personal. AUA 2002.
194. Grado GL, Larson TR, Balch CS, et al. "Actuarial disease-free survival after prostate cancer brachytherapy using interactive techniques with biplane ultrasound and fluoroscopic guidance". *Im J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:289-298.
195. Stamey T, editor. *Monographs in urology*, 6th ed. Kenilworth, NJ: Medical Directions Publishing Company, 1997. pp. 121-135.
196. Stock RG, Stove MN, Deklyngoert JK, et al. "Prostate specific antigen findings and biopsy results following interactive ultrasound guided transperineal brachytherapy for early stage prostate carcinoma". *Cancer* 77:2386-2392, 1996.
197. Stock RG, Stone MN, Dewyngoert JR. "PSA findings and biopsy results following interactive ultrasound guided transperineal brachytherapy for early stage prostate cancer". *Proceedings of the American Radium Society 78th Annual Meeting, Paris, France, 1995*,p58.

198. Stone MN, Stock RG. "Prostate Brachytherapy in patients with prostate volumen ≥ 50 cm³. Dosimetric analysis of implant quality". *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2000; 46:1199-1204.
199. Wallner K, Roy J, Harrison L. "Tumor control and morbidity following transperineal iodine 125 implatation for stage T1/T2 prostatic carcinoma". *J. Clin. Oncol.* 1999; 14:449-453.
200. Beyer DC. "Permanent prostate brachytherapy the Arizona experience". *Radiotherapy and Oncology.* 2000; 55(1):13-14.
201. Beyer DC. "Impact of PSA failure on overall and cancer specific survival following permanent prostate brachytherapy". *Brachytherapy* 2003; 2 (1):46-47.
202. Beyer DC, Priestley JB. "Biochemical disease-free survival following 125I prostate implantation". *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 37:559-563.
203. Gordon LG, Thyn r RL, Carrie S B, et al. "Actuarial disease-free survival after prostate cancer braqhytherapy using interactivetechiniques with biplane ultrasound and fluoroscopic guidance". *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998; 42:289-298.
204. Nag S. Intraoperative real-time permanent prostate brachytherapy treatment planning. 10th Internacional Brachytherapy Conference. Madrid, November 2000.
205. Kuban DA, El-mahdi AM, Schellhammer PF. I-125 interstitial implantation for prostate cancer. *Cancer* 1989; 63:2415-2420.
206. Sharkey J, Chovnick SD, Behar RJ et al.. Outpatient ultrasound-guided palladium 103 brachytherapy for localized adenocarcinoma of the prostate: a preliminary report of 434 patients. *Urology* 1998; 51:796-803.
207. Potters, L., Cha, C., Oshinsky, G., Venkatramen, E, et al.. Risk profiles to predict PSA relaps&-free suvival for patients undergoing permanent prostate brachyther- apy. *Cancør J Sei Am*, 5: 301, 1999.
208. Critz FA, Williams WH, Holladay CT, Levinson AK et al.. Post-treatment PSA ≤ 0.2 ng/ml defines disease freedom after radiotherapy for prostate cancer using modern techniques. *Urology* 1999; 54:968-971.

209. Dattoli M, Wallner K, Sorace R et al. 103Pd brachytherapy and external beam irradiation for clinically localized, high-risk prostatic carcinoma. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1996; 35:875-879.
210. Battermann JJ. 125I implantation for localized prostate cancer: the Utrecht University experience. *Radiotherapy and Oncology* 2000; 57:269-272.
211. Battermann JJ, Van Es CA. The learning curve in prostate seed implantation. *Cancer/radiother* 2000; 4 (1):119-122.
212. Martinez A, Galalae R, Gonzalez J et al. No apparent benefit at five years from a course of neoadjuvant concurrent androgen deprivation patients with prostate cancer treated with high total radiation dose. *J Urol* 2003; 170: 2296-301.
213. Potters L, Torre T, Ashley R et al. Examining the role of neoadjuvant androgen deprivation in patients undergoing prostate brachytherapy. *J Clin Oncol* 2000; 6: 1187-92.
214. Stock RG, Stone NN, Tabert et al. A dose-response study for iodine 125 prostate implants. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 101-8.
215. Alexianu M, Weiss GH. Radical prostatectomy versus brachytherapy for early-stage prostate cancer. *Journal Endourology* 2000; 14:325-328.
216. Ramos CG, Carvalhal GF, Smih DS, Mager DE, Catalona WJ. Retrospective comparison of radical retropubic prostatectomy and 125Iodine brachytherapy for localized prostate cancer. *Journal of Urology* 1999; 161:1212-1215.
217. Polascik TJ, Pound CR, Dewese TL, Walsh PC. Comparison of radical prostatectomy and iodine 125 interstitial radiotherapy for the treatment of clinically localized prostate cancer: a 7-year biochemical (PSA) progression analysis. *Urology* 1998; 51:884-890.
218. D'amico A, Whittington R, Malkowicz B, et al.. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280:969-974.
219. Amling, C.L.; Blute, M.L.; Bergstrahl, E.J. et al. Long-term hazard of progression after radical prostatectomy for clinically localized prostate

- cancer: continued risk of biochemical failure after 5 years. *J. Urol.*, 164: 101,2000.
220. Zagars, G.K. Prostate specific antigen as an outcome variable for T1 and T2 prostate carcinoma treated by radiation therapy. *J. Urol.*, 152: 1786, 1994.
221. Zietman, A.L.; Coen, J.J.; Shipley, W.V. et al. Radical radiation therapy in the management of prostate adenocarcinoma: the initial PSA value as a predictor of treatment outcome. *J. Urol.*, 151: 640, 1994.
222. Blasko J C, Radge H, Luse RW, Sylvester JE. Should brachytherapy be considered a therapeutic option in localized prostate cancer?. *Urol Clin North Am* 1996; 23:633-649.
223. Stock RG, Stone MN, et al. Sexual potency following interactive ultrasound-guided brachytherapy for prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1996; 35:267-272.
224. Stone NN, Ratnow ER, Stock RG. Prior transurethral resection does not increase morbidity following real-time ultrasound-guided prostate seed implantation. *Techniques in Urology* . 2000; 6 (2):123-127.
225. Ash DV. Management of localized carcinoma of the prostate: brachytherapy revisited. *Clinical Oncology* 1997; 9:219-221.
226. Al-booz H, Ash DV, Bottomley DM, Carey BM. *B.J.U. international.* 1999; 83:53-55.
227. Bottomley D, Ash D, Al-Qaisieh B et al. Side effects of permanent I-125 prostate implants in 667 patients treated in Leeds. *Radiother Oncol* 2007; 82: 46-9.
228. Gutman S, Merrick GS, Butler W et al. Severity categories of the International Prostate Symptom Score before and urinary morbidity after permanent brachytherapy. *BJU Int* 2006; 97: 62-8.
229. Henderson AS, Ismael AK, Cunningham M et al. Toxicity and early biochemical outcomes from iodine 125 prostate brachytherapy in the UK. A prospective study. *Clin Oncol* 2004; 16: 95-104.
230. Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW et al. Erectile function after permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 893-902.

231. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE et al. Brachytherapy related dysuria. *BJU Int* 2005; 95: 597-602
232. Ohashi T, Yorozu A, Toya K et al. Serial changes in international prostate symptom score following I-125 prostate brachytherapy; *Int J Clin Oncol* 2006; 11: 320-5.

