



**UNIVERSIDAD DE OVIEDO**

**PROGRAMA DEL DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD**

**MODELO PREDICTIVO DE APARICION DE PATOLOGIA DEL  
TRACTO URINARIO INFERIOR EN PACIENTES CON CANCER  
DE PROSTATA TRATADOS CON RADIOTERAPIA**

**AUTOR**

**Francisco Javier Casas Nebra**



**UNIVERSIDAD DE OVIEDO**

**PROGRAMA DEL DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD**

**MODELO PREDICTIVO DE APARICION DE PATOLOGIA DEL  
TRACTO URINARIO INFERIOR EN PACIENTES CON CANCER  
DE PROSTATA TRATADOS CON RADIOTERAPIA**

**AUTOR**

**Francisco Javier Casas Nebra**



## RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español: Modelo predictivo de aparición de patología del tracto urinario inferior en pacientes con cáncer de próstata tratados con radioterapia	Inglés: Predictive model of appearance of lower urinary tract disease in patients with prostate cancer treated with radiotherapy
2.- Autor	
Nombre: Francisco Javier Casas Nebra	DNI/Pasaporte/NIE:
Programa de Doctorado: Ciencias de la Salud	
Órgano responsable: Universidad de Oviedo. Centro Internacional Postgrado	

### RESUMEN (en español)

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS. El cáncer de próstata es el tumor con mayor incidencia en varones en el mundo occidental con opciones terapéuticas que incluyen la prostatectomía y la radioterapia. La historia clínica junto con la exploración física, métodos de imagen y urodinamia, son los pilares para diagnosticar disfunciones en el tracto urinario inferior. Asimismo, los cuestionarios cuantifican la importancia de los síntomas y su impacto en la calidad de vida del paciente. Los factores de riesgo son bien conocidos y no tanto un modelo predictivo para la predicción de patología del tracto urinario inferior en pacientes con cáncer de próstata después de radioterapia. Luego el objetivo principal es mostrar la influencia de la radioterapia aplicada a pacientes con cáncer de próstata en relación a alteraciones urodinámicas, calidad de vida y efectos adversos en el tracto urinario inferior. Asimismo, conseguir un modelo predictivo que sea capaz de predecir toxicidad en el tracto urinario inferior postrradioterapia.

MATERIAL Y METODOLOGÍA. La muestra definitiva fueron 40 pacientes con el diagnóstico de cáncer de próstata que iban a recibir tratamiento de radioterapia en el Hospital Universitario Locus Augusti de Lugo, en el periodo de 2016 a 2019. A todos los pacientes se les realizó un examen urodinámico, de acuerdo con las recomendaciones de la International Continence Society y una ecografía. Una entrevista clínica se realizó para obtener datos de las toxicidades según el Common Terminology Criteria for Adverse Events. Además, los pacientes rellenaron el cuestionario Overactive Bladder Questionnaire-Short Form (OAB) para vejiga hiperactiva y el cuestionario IPSS para evaluar la gravedad de los síntomas del tracto urinario inferior. El tratamiento de radioterapia externa fue administrado mediante



técnica VMAT, una forma de radioterapia de intensidad modulada, empleando 2 arcos de tratamiento en la mayoría de los pacientes. La dosis prescrita fue variable, siendo el fraccionamiento más habitual de 70Gy al planning target volumen de mayor dosis a 2,5Gy/fracción. Promedio de tiempo desde la radioterapia hasta el estudio urodinámico, 126 días. La estadística descriptiva se resolvió con medidas de tendencia central y dispersión. En la analítica, se aplicó un Modelo Lineal General de medidas repetidas y para las variables no normalmente distribuidas, el test de Wilcoxon, de Mann-Whitney y la prueba de McNemar. Regresión logística para el modelo predictivo. Nivel de significación  $p < 0,05$ .

**RESULTADOS.** De los 40 pacientes, 22 pacientes prostatectomizados. Promedio de edad de 71,5 años y de 85,75 kg. Los resultados de flujometría, urodinamia antes y después de radioterapia muestran que para las variables de flujometría no hay diferencias significativas ni para la edad, prostatectomía o combinación de ambas. Para las variables urodinámicas, existe significación pre-post para volumen con deseo fuerte y volumen con urgencia miccional, sin influencia de la prostatectomía o la edad. Para las variables clínicas, los datos muestran significación para la frecuencia miccional diurna, pero sin efecto combinado con edad ni con prostatectomía. Para el resto de variables no hay significación. Para ecografía y sedimento, similar tendencia de no significación pre-post radioterapia. Asimismo, la aplicación del cuestionario IPSS muestra que tampoco hay significación pre-post para ningún ítem y lo mismo ocurre con el cuestionario OAB. En la entrevista CTCAE para valorar el grado adverso post radioterapia, la única variable significativa fue la frecuencia miccional en función de la prostatectomía radical. El tamaño muestral hace que los modelos predictivos solo detecten tendencias. Así, el modelo "CTCAE Incontinencia" tiene un porcentaje de aciertos del 85%; el modelo "CTCAE Frecuencia" del 70% y el modelo "CTCAE Urgencia" del 65%. Por consiguiente, el mejor modelo predictivo encontrado es el CTCAE incontinencia.

**CONCLUSIONES.** La aplicación de radioterapia VMAT, apenas tiene influencia significativa en la mayoría de las variables en estudio, así como por edad, prostatectomía o combinadas. Los modelos predictivos encontrados deben considerarse exploratorios siendo el modelo predictivo "CTCAE incontinencia" el mejor.



## RESUMEN (en Inglés)

**INTRODUCTION AND AIMS.** Prostate cancer is the tumor with the highest incidence in men in the Western world. Their therapeutic options include prostatectomy and radiotherapy. The medical history together with the physical examination, imaging methods and urodynamic, are the pillars to diagnose dysfunctions in the lower urinary tract. Likewise, the questionnaires quantify the importance of the symptoms and their impact on the patient quality of life. The risk factors are well known but not so much a predictive model for the prediction of lower urinary tract pathology after radiotherapy in patients with prostate cancer. Then the main objective is to show the influence of radiotherapy applied to patients with prostate cancer in the presence of urodynamic alterations, quality of life and adverse effects in the lower urinary tract. Likewise, to achieve a predictive model that is capable of predicting post-radiotherapy lower urinary tract toxicity.

**MATERIAL AND METHODOLOGY.** Definitive sample was 40 patients with a diagnosis of prostate cancer who were going to undergoing radiotherapy treatment at the Locus Augusti University Hospital in Lugo, in the period from 2016 to 2019. All patients underwent an urodynamic examination, in accordance with the recommendations of the International Continence Society, and an ultrasound. A clinical interview was conducted to obtain toxicity data according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events. In addition, patients completed the Overactive Bladder Questionnaire-Short Form (OAB) for overactive bladder and the IPSS questionnaire to assess the severity of lower urinary tract symptoms. The external radiotherapy treatment was administered using the VMAT technique, a form of intensity-modulated radiotherapy, employing 2-arc treatment in most patients. The prescribed dose was variable, being the most common fractionation of 70Gy to the planning target volume of higher dose to 2.5Gy/fraction. Average time from radiotherapy to urodynamic study was 126 days. The descriptive statistics were solved with central tendency and dispersion measures. In the analytics, a General Linear Model of repeated measures was applied and for the non-normally distributed variables the Wilcoxon's, Mann-Whitney's test and the McNemar's test were used. Logistic regression for the predictive model. Significance level  $p < 0.05$ .

**RESULTS.** Of the 40 patients, 22 were prostatectomized. Average 71.5 years old and 85.75 kg. The results of flowmetry, urodynamics before and after radiotherapy show that for flowmetry variables there are no significant differences, neither for age, prostatectomy or a combination of both. For urodynamic variables, there is pre-post significance for volume with strong desire and volume with urinary urgency without



influence of prostatectomy or age. For the clinical variables, the data show significance for daytime urination frequency, but with no combined effect with age or prostatectomy. For the rest of the variables there is no significance. For ultrasound and sediment, similar trend of no significance pre-post radiotherapy. Likewise, the application of the IPSS questionnaire shows that there is also no pre-post significance for any item and the same occurs with the OAB questionnaire. In the CTCAE interview to assess the adverse degree post radiotherapy, the only significant variable was voiding frequency as a function of radical prostatectomy. The sample size means that predictive models only detect trends. Thus, the "CTCAE Incontinence" model has a success rate of 85%; the "CTCAE Frequency" model of 70% and the "CTCAE Urgency" model of 65%. Therefore, the best predictive model found is the "CTCAE incontinence" one.

CONCLUSIONS. The application of VMAT radiotherapy has hardly any significant influence on most of the variables under study, as well as age, prostatectomy or combined. The predictive models found should be considered exploratory, with the "CTCAE incontinence" predictive model being the best.

**SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD**

*A Leticia, Guillermo y Enrique porque son el faro de mi vida.*  
*A mis padres, a quien se lo debo todo y haberme enseñado el valor del trabajo.*  
*A mis hermanos, porque gracias a ellos nunca me he sentido solo.*  
*A mi familia.*

## **AGRADECIMIENTOS**

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento a los directores Profesores Escaf Barmadah y Álvarez Arenal por su desinteresada ayuda en la realización de este proyecto de tesis Doctoral.

A la Dra. Formoso García, mi reconocimiento y gratitud por su ayuda desinteresada en el reclutamiento de pacientes.

A todos los compañeros del Servicio de Urología por su apoyo durante estos años.

A todos los pacientes piezas fundamentales de cualquier estudio.

A todos aquellos que de alguna u otra manera han contribuido al desarrollo de ésta tesis doctoral.

Oviedo, Mayo 2021

# ÍNDICE

	PAGINAS
<b>1. JUSTIFICACIÓN DE LA ELECCIÓN DEL TEMA.....</b>	<b>07</b>
<b>2. ESTADO ACTUAL.....</b>	<b>09</b>
2.1 Cáncer de próstata.....	10
2.1.1 Epidemiología.	
2.1.2 Factores de riesgo.	
2.1.3 Estadiaje.	
2.1.4 Diagnóstico.	
2.1.5 Tratamientos en enfermedad localizada.	
2.2 Radioterapia externa.....	20
2.2.1 Indicaciones.	
2.2.2 Tipos e intensidades.	
2.2.3 Toxicidades.	
2.3 Síntomas del tracto urinario inferior.....	29
2.3.1 Fisiología.	
2.3.2 Epidemiología.	
2.3.3 Diagnóstico.	
2.4 Síntomas del tracto urinario inferior tras tratamiento con radioterapia	41
2.4.1 Fisiopatología.	
2.4.1.1 Próstata.	
2.4.1.2 Vejiga.	
2.4.1.3 Ureter.	
2.4.1.4 Uretra.	
2.4.1.5 Nervios.	
2.4.2 Nomogramas de toxicidad.	
2.5 Resumen .....	46
<b>3. HIPOTESIS DEL TRABAJO.....</b>	<b>48</b>
<b>4. OBJETIVOS.....</b>	<b>50</b>
<b>5. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>53</b>
5.1 Selección de pacientes.....	54
5.2 Estudio urodinámico y ecografía.....	54
5.3 Entrevista clínica.....	57
5.4 Radioterapia.....	63
5.5 Análisis estadístico.....	64
<b>6. RESULTADOS.....</b>	<b>69</b>

6.1 De la muestra y sus características.....	70
6.2 De las características muestrales clínicas de flujometría libre y estudios urodinámicos antes y después de la radioterapia.....	74
6.3 De las características muestrales de la ecografía antes y después de la radioterapia.....	100
6.4 De las características muestrales de datos subjetivos (cuestionarios IPSS y OABq-SF) antes y después de la radioterapia.....	106
6.5 De la entrevista clínica CTCAE (grado de efecto adverso post-radioterapia).....	113
6.6 De la PSA antes y después de la aplicación de radioterapia modulada.....	115
6.7 Del modelo predictivo.....	117
<b>7. DISCUSIÓN.....</b>	<b>130</b>
7.1 De las características muestrales clínicas, de flujometría libre y estudios urodinámicos antes y después de la radioterapia.....	131
7.2 De las características muestrales de la ecografía antes y después de la radioterapia.....	135
7.3 De las características muestrales subjetivos (cuestionarios IPSS y OABq-SF) antes y después de la radioterapia.....	136
7.4 De la entrevista clínica CTCAE (grado de efecto adverso post-radioterapia).....	139
7.5 Del modelo predictivo obtenido.....	141
7.5.1 Del modelo CTCAE incontinencia.	
7.5.2 Del modelo CTCAE frecuencia miccional.	
7.5.3 Del modelo CTCAE urgencia miccional.	
7.6 Limitaciones del estudio.....	146
7.7 Perspectivas futuras.....	148
<b>8. CONCLUSIONES.....</b>	<b>149</b>
<b>9. REFERENCIAS / BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>152</b>

Conforme a lo que indica el título, el proyecto de Tesis Doctoral que presentamos está diseñado para evaluar la influencia en el tracto urinario inferior en pacientes con cáncer de próstata antes y después del tratamiento con radioterapia.

Para ello se estructura, de acuerdo con las etapas de cualquier Investigación Científica, en los apartados siguientes:

**1ª ETAPA. NIVEL CONCEPTUAL/TEÓRICO.** Se inicia con la observación de la realidad y se formulan hipótesis teóricas para intentar una explicación de lo observado. Se corresponde con apartado denominado **ESTADO ACTUAL DEL TEMA**, que permitirá formular la hipótesis y los objetivos a conseguir.

**2ª ETAPA. NIVEL METODOLÓGICO O DE DISEÑO.** En este nivel se diseña un plan y una estrategia de investigación que permita contrastar la hipótesis planteada y alcanzar los objetivos propuestos. Se corresponde con el capítulo de **MATERIAL Y METODOLOGÍA**.

**3ª ETAPA. NIVEL ANALÍTICO/ESTADÍSTICO.** En esta etapa se analizan los datos obtenidos con el fin de admitir o rechazar la hipótesis planteada y la consecución de objetivos. Si el análisis revela que es preciso descartar la hipótesis inicial, ésta se descarta y se formula una nueva. Si por el contrario el análisis de los datos no indica que la hipótesis pueda ser descartada, ésta es aceptada y se incorpora al conocimiento general. Son los capítulos titulados: **RESULTADOS, DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES**.

En resumen, comenzaremos por el nivel teórico o conceptual, plasmado en el Estado Actual del Tema, que nos permitirá la formulación de la Hipótesis de Trabajo y los Objetivos; continuaremos con el nivel del Diseño, en el capítulo dedicado a Material y Metodología, para finalizar con el análisis de los datos en Resultados, Discusión y Conclusiones. Pero antes se hará una breve justificación como aproximación al problema planteado.

## **I.- JUSTIFICACIÓN DE LA ELECCIÓN DEL TEMA**

Desde la finalización de la residencia de urología, mis dos grandes pasiones, la urología funcional y la uro-oncología, quisieron juntarse para poder intentar resolver una pregunta que los pacientes se hacían y me transmitían sin poder dar garantías en la respuesta, ¿voy a ser yo el que tenga complicaciones?

El cáncer de próstata (CaP) es el tumor con mayor incidencia en varones en el mundo occidental, llegando al 21,7%, sin embargo, la relación incidencia/mortalidad presenta cierto desequilibrio provocando tan sólo un 18% de mortalidad cáncer específica, con una supervivencia global a los 5 años del 84,7% (SEOM 2020). Las opciones terapéuticas del CaP clínicamente localizado pasan desde la observación o el seguimiento activo hasta la prostatectomía radical (PR), siendo uno de los pilares de tratamiento la radioterapia (bien externa o braquiterapia). Por todo ello, las opciones terapéuticas que se le deben de ofertar al paciente con CaP, deben consensuarse para ofrecer el mayor control oncológico con el menor deterioro posible de su calidad de vida, así como minimizar los efectos secundarios.

La historia clínica junto con la exploración física, estudios de imagen y los estudios de urodinamia (EUD), son los pilares para diagnosticar disfunciones en el tracto urinario inferior. Estas disfunciones provocan alteraciones en la dinámica del tracto urinario inferior que pueden tener consecuencias importantes en el deterioro de la función renal y en la calidad de vida. Los cuestionarios miden aspectos diferentes de los que se estudian con la clínica o los estudios urodinámicos, cuantificando la importancia de los síntomas y su impacto en la calidad de vida del paciente.

En suma, esta es la motivación principal que nos ha llevado a realizar este proyecto de Tesis Doctoral, tratando de aportar información, mediante un estudio cuasi experimental tipo ensayo clínico con un solo grupo (en el que cada sujeto actúa como su propio control y en los que la variable dependiente se mide antes y después del tratamiento), acerca de las consecuencias en pacientes diagnosticados de CaP sobre el tracto urinario inferior y otras variables antes y después del tratamiento con radioterapia.

## **II.- ESTADO ACTUAL DEL TEMA**

**2.1.- Cáncer de próstata.**

**2.2.- Radioterapia externa.**

**2.3.- Síntomas del tracto urinario inferior.**

**2.4.- Síntomas del tracto urinario inferior tras tratamiento con radioterapia.**

**2.5.- Resumen.**

## 2.1. CÁNCER DE PRÓSTATA

### 2.1.1.- EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que el CaP para el 2020 se posicione como el cáncer más frecuentemente diagnosticado en hombres en España, adelantando a los tumores colo-rectales, pulmón y vesical (**Figura 1**) (SEOM 2020)

A nivel europeo representa el 12,5% de todos los tumores y se calcula una tasa de incidencia entre 37-189 por 100.000 casos anuales en Europa, siendo las regiones del norte y oeste de Europa las más afectadas, aunque esta tasa de diagnóstica puede estar sesgada por los test de screening y diagnósticos en los diferentes países (J-Ferlay et al, 2018). (**Figura 2**). Independientemente de las técnicas usadas para el diagnóstico, en la revisión sistemática de Bell (Bell KJ et al, 2015) se analiza la tasa de incidencia de CaP detectada en autopsias, en el periodo entre 1943–2013 observándose un aumento de la prevalencia por cada década de la vida (OR 1.7) llegando al 59% en pacientes mayores de 79 años.

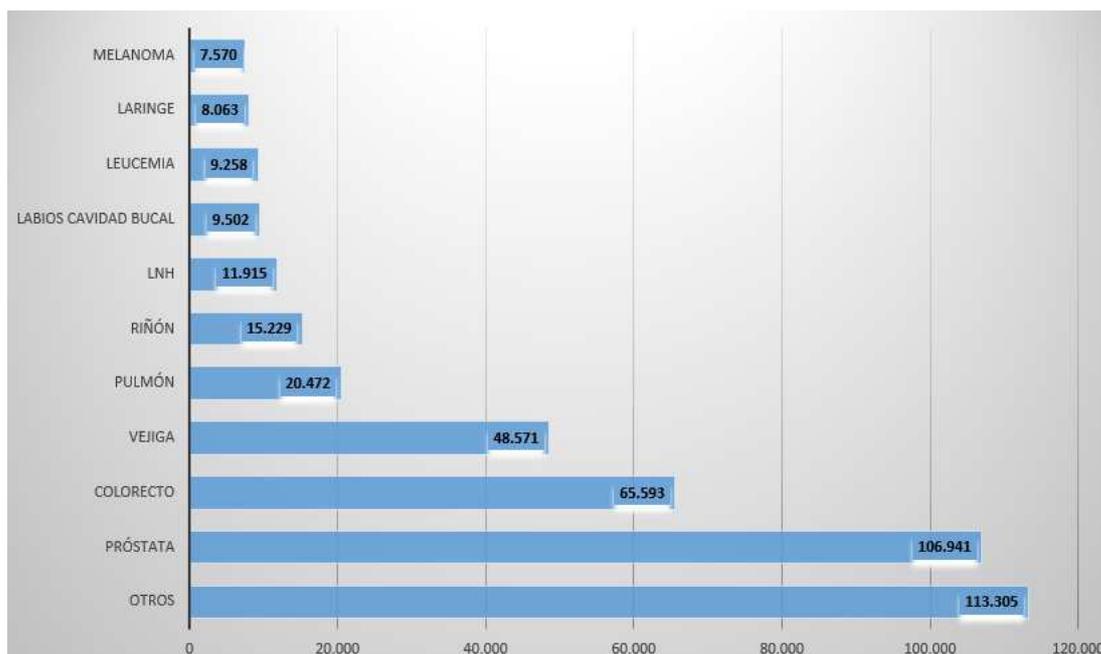
A nivel nacional, la prevalencia de los varones diagnosticados de cáncer sigue estando en primera posición (25,8%) muy por debajo los tumores colo-rectales (15,3%) y el vesical (11,7%). Sin embargo, la mortalidad ha disminuido, situándose en tercera posición tras el cáncer de pulmón y el colo-rectal (SEOM 2020) (**Figura 3**).

**Figura 1:** Estimación del número de nuevos casos de cáncer en varones en España para el año 2020 (excluidos los tumores cutáneos no melanoma)

TIPO TUMORAL	N
Cavidad Oral y Faringe	6.049
Esófago	1.908
Estómago	4.703
Colon y recto	26.044
Colon	17.433
Recto	8.611
Hígado	4.971
Vesícula biliar	1.521
Páncreas	4.384
Laringe	2.825
Pulmón	21.847
Melanoma de piel	2.507
Próstata	35.126
Testículo	1.310
Riñón (sin pelvis)	5.109
Vejiga urinaria	18.071
Encéfalo y sistema nervioso	2.263
Tiroides	1.124
Linfoma de Hodgkin	854
Linfomas no hodgkinianos	4.932
Mieloma	1.861
Leucemias	3.575
Otros	9.215
Todos excepto piel no melanoma	160.198

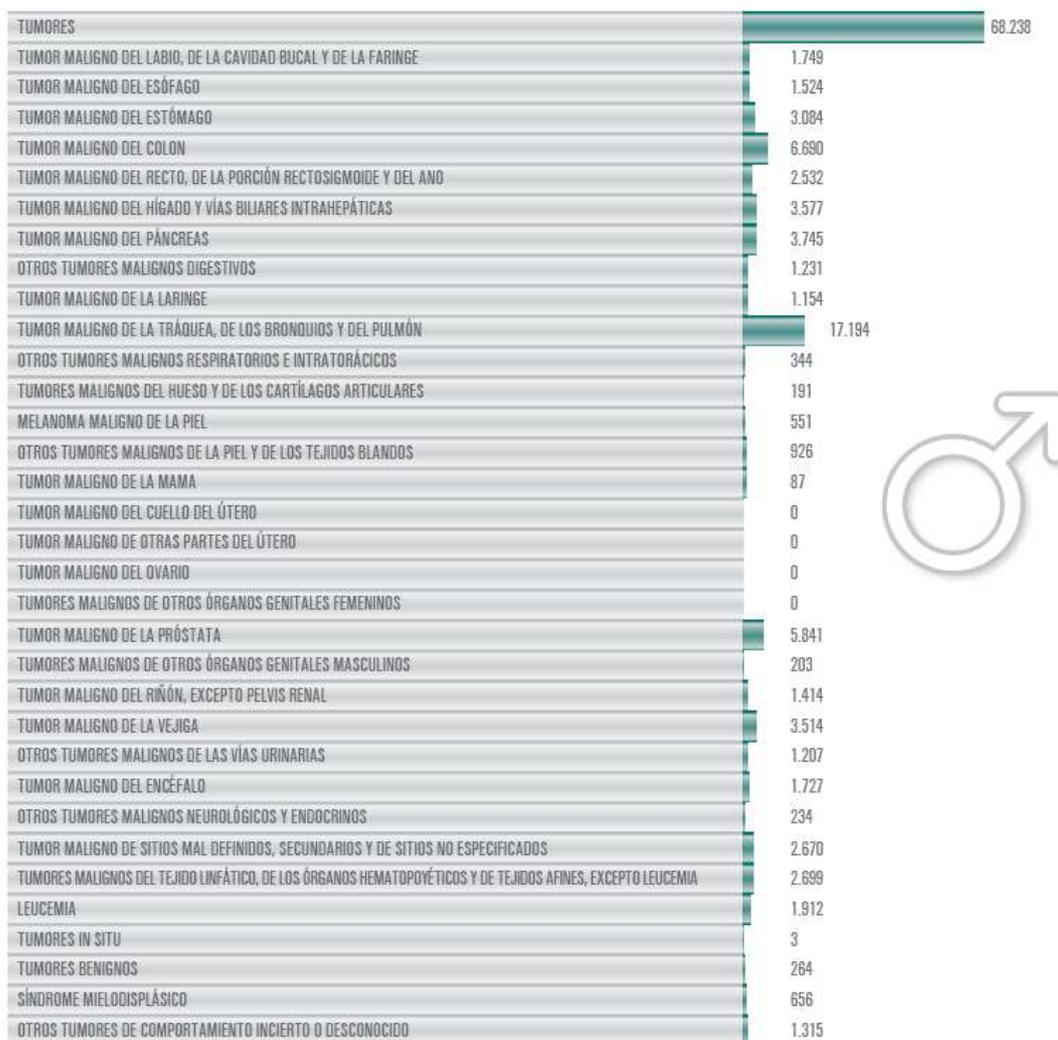
**Fuente:** Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN)

**Figura 2:** Estimación de la prevalencia de tumores en varones en España para el año 2018 (prevalencia a los 5 años)



**Fuente:** GLOBOCAN 2018

Figura 3: Fallecimientos por tumores en España para el año 2018, varones.



Fuente: INE

## 2.1.2.- FACTORES DE RIESGO

### GENÉTICO

Se ha demostrado que el CaP tiene una predisposición genética, aunque únicamente el 5-10% es debido a una enfermedad hereditaria, además de estar íntimamente relacionado con la edad de diagnóstico y el número de familiares afectados, Sin embargo, en algunos estudios se ha objetivado una heterogeneidad genómica implicando múltiples regiones (Johns LE et al, 2003), tanto es así que hay que apoyarse en criterios clínicos para definir esta agregación familiar (Hemminki K et al, 2012; Randazzo M et al, 2016), los cuales son: tres parientes en primer grado afectados de CaP, presencia de CaP en tres generaciones de la familia y

dos casos de CaP diagnosticados antes de los 55 años en parientes de 1º o 2º grado.

#### EDAD

La incidencia y prevalencia del CaP se incrementa con la edad. La incidencia anual es del 0,1, el 0,6 y el 1% en pacientes en la quinta, la sexta y la séptima década de la vida, respectivamente (Hankey BF et al, 1999) incrementándose la prevalencia desde un 5% a los 30 años hasta 59% con 79 años teniendo un riesgo de aparición, odds ratio de 1,71 por cada década de la vida (Bell KJ et al, 2015).

#### RAZA

En el conjunto de las diferentes razas, la de menor riesgo de padecer CaP es la japonesa, aumentando la prevalencia en países situados más hacia occidente (California) por la acción quizás de factores potenciadores como la dieta y el entorno (Breslow N et al, 1977). Sin embargo, la población afro-americana tiene más riesgo de padecer CaP y con una mayor agresividad debido a una menor edad de presentación, mayor índice de antígeno prostático específico (PSA), peor índice Gleason y estadios más avanzados de la enfermedad (Hoffman RM et al, 2001).

#### DIETA

Aunque se describen múltiples factores alimentarios que interaccionan para una mayor probabilidad de aparición de CaP, aún no se ha llegado a un consenso para la creación de una dieta específica o una suplementación con vitaminas, como la E o el selenio. La mayor evidencia mostrada, es el beneficio de llevar una vida saludable sin consumo de tabaco, obesidad o hipertensión, los cuales están asociados a un aumento del CaP (Exposito K et al, 2013). Entre los alimentos que tienen una acción protectora se encuentran: la soja, asociado con una reducción en la incidencia de CaP, pero con un mayor riesgo de CaP avanzado (Applegate CC et al, 2018); los tomates, licopenos/carotenos, en especial los tomates cocinados con los licopenos (Rowles JL et al, 2018); y los fitoestrógenos, tal como se ha relatado en un reciente metaanálisis. (Zhang M et al, 2016). Por el contrario, otros alimentos como el alcohol, la leche y la vitamina D muestran una acción potenciadora. El consumo excesivo de alcohol, siendo

dosis dependiente se relaciona con aumento de la prevalencia de CaP, pero a su vez la abstención se relacionada con un aumento de la mortalidad cáncer-específica (Dickerman BA et al, 2016). En cuanto a la leche se ha relatado una leve correlación con la toma de leche o derivados (Key TJ et al, 2014). Respecto a la Vitamina D, tanto el exceso como su carencia está asociado con un aumento del CaP agresivo (Kristal AR et al, 2014).

## HORMONAS

Es bien conocida la asociación de ciertos niveles de hormonas sexuales con el CaP. La enzima inhibidora de la 5 alfa reductasa (5-ARI) se postuló como tratamiento de quimioprevención, pero, aunque redujo un 25% los ISUP 1 de la International Society of Urological Pathology (ISUP) había una tendencia en el incremento de tumores de alto riesgo (Andriole GL et al, 2010). En estudios observacionales, los bajos niveles de testosterona libre se asociaron con un menor riesgo de CaP (Watts EL et al, 2018). Asimismo, un aumento de la concentración de los inhibidores de crecimiento de insulina se relacionó con un incremento en el riesgo de padecer un CaP (Roddam AW et al, 2008).

## PROFESIÓN

Al igual que en otros tumores, las profesiones que se encuentran expuestas a la manipulación de pesticidas, como por ejemplo agricultores, tienen casi el doble de riesgo de CaP comparado a las que no están en contacto (Ragin C et al, 2013)

## INFECCIONES

La asociación de infección de transmisión sexual (sífilis) y de prostatitis sugiere un posible mecanismo de desarrollo de CaP (Riesgo Relativo 2,3) (Dennis LK et al, 2002).

### **2.1.3.- ESTADIAJE**

El objetivo de la estadificación clínica es intentar diferenciar con los métodos diagnósticos disponibles, a cada uno de los pacientes lo máximo posible para poder ofrecer las alternativas terapéuticas más adecuadas.

En la actualidad se emplea el sistema de clasificación TNM (tumor-node-metastases) adoptado por el American Joint Committee on Cancer (Amin MB et al, 2017) en donde la estadificación T representa la situación a nivel del órgano diana, pudiendo estar localizada en la próstata o localmente avanzada a órganos vecinos. La estadificación N señala si los ganglios linfáticos regionales están invadidos por el CaP y por último la estadificación M representa la infiltración de los órganos a distancia o ganglios linfáticos no regionales. **(Tabla 1).**

En aras de perfilar mejor al paciente, las distintas sociedades científicas han establecido clasificaciones pronósticas según el valor analítico del PSA, la clasificación TNM y el grado histopatológico de Gleason, siendo este último un predictor potente del pronóstico del CaP. Debido a la discordancia interobservador, la ISUP fue elaborando cambios sustanciales en el sistema de gradación Gleason, siendo en la conferencia del 2005 cuando quedan plasmados. En 2013 la Johns Hopkins University propuso una adaptación basada en la recidiva bioquímica según la gradación Gleason, clasificandola del 1-5, un año después, en 2014 la ISUP termina de definir los 5 grado histopatológicos de Gleason unificados con el riesgo de recidiva bioquímica.

En 1998 se publica la clasificación de riesgo de D'Amico (D'Amico AV et al,1998) siendo el punto de partida de las diversas sociedades, ISUP, European Association of Urology (EAU), National Comprehensive Cancer Network (NCCN) para realizar sus grupos pronósticos. Como se describe en la siguiente tabla comparativa se recoge la equivalencia entre las distintas sociedades **(Tabla 2).**

**Tabla 1:** Sistema de clasificación TNM (tumor-nodo-metastases) adoptado por el American Joint Committee on Cancer

<p><b>Estadio clínico T (cT)</b></p> <p>Tx: tumor primario que no puede ser evaluado</p> <p>T0: no hay evidencia de tumor primario</p> <p>T1: tumor no aparente, no palpable, ni visible mediante imágenes T1a: hallazgo histológico incidental del tumor en el 5% o menos del tejido reseado T1b: hallazgo histológico incidental del tumor en más del 5% del tejido reseado T1c: tumor identificado por biopsia de aguja en uno o ambos lóbulos, pero no palpable</p> <p>T2: tumor palpable y confinado dentro de 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</p> <p>T3: el tumor se extiende a través de la cápsula prostática, pero no está fijo o no invade estructuras adyacentes T3a: extensión extracapsular (uni o bilateral) T3b: el tumor invade la(s) vesícula(s) seminal(es)</p> <p>T4: el tumor está fijo o invade estructuras adyacentes distintas a las vesículas seminales, como el esfínter externo, el recto, la vejiga, los músculos elevadores y/o la pared de la pelvis</p> <p><b>Estadio N (cN)</b></p> <p>Nx: Ganglios linfáticos regionales no evaluados</p> <p>N0: No existe metástasis ganglionar linfática regional</p> <p>N1: Metástasis en ganglio(s) linfático(s) regional(es)</p> <p><b>Estadio M (cM)</b></p> <p>M0: No hay metástasis a distancia</p> <p>M1: Metástasis a distancia M1a: Ganglio(s) linfático(s) no regional(es) M1b: Hueso(s) M1c: Otro(s) sitio(s) con o sin enfermedad ósea</p>
---

**Fuente:** American Joint Committee on Cancer

**Tabla 2:** Comparativa de grupos pronósticos de diferentes sociedades científicas

	Muy bajo	Bajo	Intermedio	Alto	Muy alto	Metastásico
<b>D'Amico</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≤ T2a</li> <li>• PSA &lt; 10 ng/mL</li> <li>• Gleason ≤ 6</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T2b</li> <li>• PSA 10-20 ng/mL</li> <li>• Gleason 7</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ T2c</li> <li>• PSA &gt; 20 ng/mL</li> <li>• Gleason ≥ 8</li> </ul>		
<b>ISUP</b>		1	2 y 3	4 y 5		
<b>EAU</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• PSA &lt; 10 ng/mL</li> <li>• Gleason &lt; 7 (grado 1 de la ISUP)</li> <li>• cT1-2a</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PSA 10-20 ng/mL</li> <li>• Gleason 7 (grado 2/3 de la ISUP)</li> <li>• cT2b</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PSA &gt; 20 ng/mL</li> <li>• Gleason &gt; 7 (grado 4/5 de la ISUP)</li> <li>• cT2c</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cualquier PSA</li> <li>• Cualquier Gleason</li> <li>• cT3-4 o cN+</li> <li>• Cualquier grado de la ISUP</li> </ul>	
<b>NCCN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T1c</li> <li>• Puntuación Gleason ≤ 6/Grado Gleason grupo 1</li> <li>• PSA &lt; 10 ng/mL</li> <li>• Menos de 3 cilindros biopsia positivos, ≤ 50% de cáncer de cada cilindro</li> <li>• Densidad PSA &lt; 0,15 ng/mL/g</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T1-T2a</li> <li>• Puntuación Gleason ≤ 6/Grado Gleason grupo 1</li> <li>• PSA &lt; 10 ng/mL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T2b-T2c o Puntuación Gleason 3 + 4 = 7/Grado Gleason grupo 2 o Puntuación Gleason 4 + 3 = 7/Grado Gleason grupo 3</li> <li>• PSA &lt; 10 ng/mL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T3a o Puntuación Gleason 8/Grado Gleason grupo 4 o Puntuación Gleason 9-10/Grado Gleason grupo 5</li> <li>• PSA &gt; 20 ng/mL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T3b-T4 o Patrón primario Gleason 5/Grado Gleason grupo 5 o &gt; 4 cilindros con puntuación Gleason grupo 4 o 5</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cualquier T, N1 o</li> <li>• Cualquier T, cualquier N, M1</li> </ul>

## 2.1.4.- DIAGNÓSTICO

El CaP en estadios localizados suele ser asintomático, siendo la clínica miccional asociada que los pacientes refieren, atribuible a un crecimiento hiperplásico de la glándula con la que coexiste el tumor. La clínica con la que se presenta puede ser la uropatía obstructiva, hematuria, hemospermia o dolor óseo. Todo ello puede orientar a un estadio avanzado de la enfermedad.

No obstante, el procedimiento de diagnóstico clásico es mediante una biopsia de próstata ecodirigida sistemática, obteniendo 10-12 cilindros de material prostático para analizar histológicamente. El arsenal diagnóstico disponible para indicar la biopsia, entre otros, es la exploración clínica con el tacto rectal como estandarte, el PSA y la ecografía. Con ello, se asume una tasa de falsos negativos entre 21-28% y de infraestadificación de 14-17%

(Litwin Mark S et al, 2017). Como consecuencia, en los últimos años, se ha intensificado el uso de nuevas herramientas para optimizar los resultados del diagnóstico. En esta línea, hay múltiples biomarcadores que ayudan a identificar aquellos potenciales falsos negativos llegando a tener en algunos casos un valor predictivo negativo del 95%. Se comercializan biomarcadores a nivel sérico (PHI, 4K-score, NADiA ProVue), a nivel urinario (Progensa, Prostarix, SelectMDx, ExoDx prostate intelliscore) y con el material histológico (ProMark, Oncotype Dx, Prolaris, Decipher, ConfirmMDx) (Zapala Piotr et al, 2018).

Asimismo, la tecnología de imágenes también se está adaptado para mejorar el rendimiento de diagnóstico. El estandarte en esta transformación es la resonancia magnética multiparamétrica (RMNmp), la cual muestra una sensibilidad de 89% y especificidad de 73% con un valor predictivo negativo del 84% (Woo S et al, 2017). En fases muy iniciales, la ecografía de alta frecuencia (29MHz), parece muy prometedora en la caracterización de los tejidos y poder así localizar las lesiones para realizar la biopsia prostática (Cornud F et al, 2020). No obstante, las pruebas diagnósticas recomendadas para la estadificación del tumor, a pesar de sus limitaciones, siguen siendo la tomografía axial computerizada (TAC), la RMNmp y la gammagrafía ósea con tecnecio 99. De igual modo, ha aumentado el interés por las técnicas funcionales con la tomografía por emisión de positrones (PET), múltiples radiotrazadores (11C-colina PET, 18F-fluciclovine PET, 18F-NaF PET o PSMA PET) que están demostrando actividad por las células del CaP llegando a sensibilidades (38%-98%) y especificidades (50%-100%) según los niveles séricos del PSA, histología del tumor y localización (Litwin Mark S et al, 2017).

#### **2.1.5.- TRATAMIENTOS EN ENFERMEDAD LOCALIZADA**

Se relatan múltiples opciones terapéuticas según los factores decisorios del estadiaje de la enfermedad como hemos explicado previamente, y a ello, se le añade las características del paciente relacionadas con su edad y expectativa de vida, las comorbilidades asociadas y las preferencias de tratamiento con sus posibles efectos secundarios.

Debido a que la prevalencia e incidencia del CaP localizado está aumentando (Descotes, 2019), se está optando por terapias conservadoras para preservar la calidad de vida lo máximo posible, evitando así un sobretatamiento con sus efectos secundarios. Así, las opciones terapéuticas disponibles actualmente son: actitud expectante, vigilancia activa, crioterapia, ultrasonidos focalizados de alta intensidad, terapia focal, tratamiento hormonal, PR, radioterapia externa y braquiterapia.

La actitud expectante es una opción a considerar en aquellos pacientes con una limitada esperanza de vida bien sea por su edad o por la elevada comorbilidad asociada. Teniendo en cuenta que la mortalidad cáncer-específica a los 10 años es aproximadamente de 6% (Lu-Yao GL et al, 2009) y la mortalidad asociada a un índice Charlson >2 a los 10 años es de 83%, se puede asumir que aquellos pacientes con una expectativa de vida menor a 10 años se pueden controlar de forma segura.

El objetivo fundamental de la vigilancia activa es retrasar o evitar la aplicación de un tratamiento con intención curativa, sin que ello afecte a la supervivencia. Para ello se revisan a los pacientes mediante pruebas preestablecidas, pudiendo objetivar de la manera más precoz posible un avance de la enfermedad y evolucionar a un tratamiento con intención curativa. En 2014 se llevó a cabo una revisión sistemática de los estudios más relevantes seleccionando 10 series, con 3550 pacientes y una media de seguimiento de 4,5 años, concluyendo que las “herramientas actuales para la selección de candidatos y el seguimiento del proceso de la enfermedad son inadecuadas e imprecisas. El desarrollo de la imagen y de nuevos marcadores tienen el potencial de mejorar significativamente en estos aspectos, sin embargo, estas deben ser probadas en ensayos prospectivos bien realizados” (Thomsen FB et al, 2014).

La PR es considerada uno de los tratamientos estándar para el tratamiento del CaP localizado de bajo e intermedio riesgo, con una tasa de mortalidad a los 10 años de 0,4% en los pacientes de bajo riesgo (Stattin P et al, 2010). En los pacientes de alto riesgo, en la mayoría de los casos, se considera como una parte de una terapia multimodal junto con radioterapia adyuvante o la radioterapia de rescate y terapia de deprivación de andrógenos (TDA). Ya que como nos expone Yossepowitch (Yossepowitch

O et al, 2007), en función del criterio de alto riesgo considerado, la supervivencia libre de progresión a los 10 años varía entre el 41 y el 74%. Pero esta opción terapéutica no está exenta de efectos adversos, que serían fundamentalmente a nivel urinario y en la esfera sexual.

La radioterapia externa, por su lado, tiene como objetivo administrar la suficiente dosis de radiación sobre los tejidos tumorales a la vez que minimizar la absorción sobre los tejidos sanos circundantes. La dosis mínima con intención curativa se ha establecido en 74Gy, sabiendo que a mayor dosis irradiada mayor probabilidad de efectos adversos. Una revisión sistemática sobre el papel de la radioterapia, informó que la supervivencia específica por cáncer a 10 años en pacientes de bajo riesgo es del 90% (Nilsson S et al, 2004). En los pacientes de alto y medio riesgo se suele asociar TDA durante un tiempo variable según los factores de riesgo.

Como técnica de radioterapia, la braquiterapia es una técnica segura y eficaz consistente en la implantación de semillas radioactivas de  $^{125}\text{I}$  o  $^{103}\text{Pd}$  de manera transperineal y bajo control ecográfico. Tiene unos criterios específicos de indicación en los pacientes de bajo e intermedio riesgo y una supervivencia cáncer específica de 97,3% en pacientes de bajo riesgo (Kittel JA et al, 2015). En los pacientes de riesgo alto se encuentra en estudio, junto la combinación con radioterapia externa y TDA.

Como tratamientos experimentales o en estudio, se encuentra la crioterapia, ultrasonidos focalizados de alta intensidad y la terapia focal. No se recomienda su uso fuera de ensayos clínicos debido a seguimientos oncológicos inmaduros y en ocasiones con una elevada morbilidad asociada (Nicolas Mottet et al, 2021).

## **2.2. RADIOTERAPIA EXTERNA**

### **2.2.1.- INDICACIONES**

La radioterapia es una de las herramientas fundamentales del tratamiento de los pacientes con cáncer. Es un tratamiento muy eficaz, que se emplea con intención radical (curativa) como única terapia o de forma adyuvante o neoadyuvante. Es decir, en combinación con cirugía y/o otros tratamientos sistémicos (quimioterapia, hormonoterapia u otras terapias

biológicas), para aumentar el control local de la enfermedad y la supervivencia. La radioterapia también tiene, en algunos pacientes, una intención paliativa para aliviar síntomas y mejorar la calidad de vida.

Este aumento de la calidad y de la precisión de los tratamientos de radioterapia, ha modificado y mejorado muchas de las indicaciones y de los esquemas de tratamiento en numerosas patologías, permitiendo escalar la dosis con seguridad, alcanzando mejores resultados clínicos con menores efectos secundarios, y en muchas ocasiones, reducir de forma significativa el número de sesiones, lo que habitualmente se denomina hipofraccionamiento. Numerosos ensayos clínicos han evaluado cuál es la dosis efectiva con la menor toxicidad asumible, ya que, con menor dosis existe un impacto significativo en la recidiva bioquímica, la aparición de metástasis y la mortalidad cáncer específica. Con esta base, la dosis mínima recomendada en la práctica clínica diaria es de  $> 74\text{Gy}$ , independientemente del grupo de riesgo en la que se establezca el paciente (Gustavo Arruda Viani et al, 2009).

Por otro lado, las indicaciones de tratamiento radioterápico según las guías europeas de urología son según el grupo de riesgo (Nicolas Mottet et al, 2021):

- Grupo de riesgo bajo: Radioterapia de intensidad modulada (IMRT) más radioterapia guiada por imágenes (IGRT) con una dosis de 74-80 Gy o hipofraccionamiento moderado (60 Gy / 20 sesiones en 4 semanas o 70 Gy / 28 sesiones en 6 semanas), sin TDA.

- Grupo de riesgo intermedio: IMRT más IGRT, con una dosis total de 76-78 Gy o hipofraccionamiento moderado (60 Gy / 20 sesiones en 4 semanas o 70 Gy / 28 sesiones en 6 semanas), en combinación con TDA a corto plazo (4 a 6 meses). En pacientes que no estén dispuestos a someterse a TDA se puede hacer una combinación con braquiterapia.

- Grupo de riesgo alto: IMRT más IGRT, con 76 a 78 Gy en combinación con TDA durante 2 a 3 años. Se puede utilizar un refuerzo de braquiterapia, ya sea tasa de dosis alta o tasa de dosis baja.



El ITV o Internal Target Volume, es el margen de tejido alrededor del CTV para cubrir los movimientos y deformidades del volumen blanco.

El PTV o Planning Target Volume, es el margen de seguridad alrededor del ITV para cubrir los errores sistemáticos de posicionamiento.

Los OAR o Organs At Risk, son tejidos críticos normales, que en caso de ser irradiados, podrían sufrir una morbilidad significativa y eso podría influir en la planificación del tratamiento y/o la dosis de prescripción.

En la planificación 3D convencional, la planificación se optimiza de forma manual, es decir, el físico o dosimetrista elige todos los parámetros de los campos (número de campos, dirección, forma peso, etc.) y el ordenador calcula la distribución de dosis resultante. En el caso de la IMRT, la distribución de la dosis se determina de forma inversa, es decir, el físico o dosimetrista define una serie de parámetros objetivo (dosis al volumen de tratamiento, dosis de los OAR, importancia de cada objetivo) y una vez establecidos, el ordenador calcula los parámetros de los campos que producirán la distribución de dosis deseada al PTV, CTV, GTV, dosis máximas, mínimas, así como las prioridades de cara a los requerimientos (por ejemplo, se puede solicitar que es más importante no sobrepasar la dosis en localizaciones cuya toxicidad sea inasumible) (M. Schlachter et al, 2019).

La IMRT, es una técnica en la que además de conformar los haces de radiación, se modula la intensidad de radiación de cada haz. Esto significa dividir el haz en unidades más pequeñas llamadas segmentos y asignarles intensidades diferentes; por lo que ya no tendremos haces de intensidad homogénea. Modular la intensidad de los haces, permite que la dosis prescrita se ciña a volúmenes con concavidades, y con ello, evitar órganos rodeados por volúmenes de tratamiento: recto o vejiga con la próstata. Para la administración del tratamiento se pueden diferenciar 2 tipos, con campos fijos y con arcoterapia.

La técnica de arcos fijos, utiliza colimadores multiláminas que pueden ser fijos, es decir, el colimador permanece estático mientras se administra el tratamiento y, una vez finalizado, se restablece la forma del

campo para el tratamiento del siguiente campo; o dinámicos en donde el colimador se mueve durante el tratamiento.

En la técnica con arcoterapia, el tratamiento se realiza mediante múltiples arcos que permiten administrar el tratamiento mientras se produce el movimiento del gantry y del colimador. Se puede variar la dosis y la velocidad del movimiento del gantry y, a su vez, el movimiento del colimador durante el tratamiento para crear diferentes formas de campo (Yu CX et al, 1995). Utiliza un haz rotatorio en el acelerador con un colimador multiláminas binario (Kapatoes JM et al, 1999).

En los últimos años, con la evolución de la tecnología, ha ido desarrollándose una técnica que permite localizar la próstata con una gran precisión, debido a la adquisición de imágenes hasta de forma diaria, tanto de la próstata como de los OAR, mediante ecografía transrectal o TAC. De esta forma, se puede localizar la próstata con precisión previamente al tratamiento y poder adaptar estos cambios de localización de la próstata debidos al llenado de la vejiga o el recto. Con ello, se consigue reducir los márgenes del ITV y del PTV, y así proteger más los OAR. La utilización de IMRT en la planificación y la imagen guiada durante el tratamiento, IGRT, ha supuesto una gran mejoría en los tratamientos, sobre todo en la toxicidad, permitiendo hacer escalada de dosis e hipofraccionamiento gracias a la distribución de la dosis y a la precisión del tratamiento (De Crevoisier R et al, 2018).

No obstante, la técnica más novedosa, en la que no existen estudios aleatorizados, si no únicamente estudios observacionales, sería el tratamiento con protones en vez de un haz de fotones. Admite la administración de dosis altas y se produce una rápida caída de dosis que permite proteger los OAR (Yu JB et al, 2013).

Por otro lado, los estudios de radiobiología, han mostrado que el CaP localizado es particularmente sensible a dosis altas de radiación por fracción (Royce T.J. et al, 2020). Así, el fraccionamiento de la dosis total permite aumentar la eficacia en tumores rápidamente proliferativos. Asimismo, el hipofraccionamiento es un esquema de tratamiento que administra altas dosis de radiación utilizando menos sesiones en comparación a los esquemas convencionales. Además, la radioterapia

externa en esquema hipofraccionado para el CaP localizado utiliza dosis mayor a 2 Gy por fracción y se administra en tiempos de tratamiento más cortos. Cuando la dosis aumenta entonces el efecto biológico aumenta y la supervivencia celular disminuye, porque muchas partículas generan eventos que ocurren más cerca, en el mismo espacio y tiempo, actuando como daño letal (Brenner D.J. et al., 2002; Matta R. et al, 2019).

**Tabla 3:** Manejo terapéutico en radioterapia

MANEJO TERAPEÚTICO EN RADIOTERAPIA				
Grupo de riesgo de cáncer de próstata	Modalidad	Fraccionamiento	Dosis/Fracción (Gy)	Total dosis (Gy)
<b>Riesgo bajo</b>				
	EBRT	Fraccionamiento convencional	1.8–2	76–80
		Hipofraccionamiento moderado	2.1–3.5	52–73
		Hipofraccionamiento extremo (SBRT)	3.5–15	
	LDR BT			115–145
<b>Riesgo intermedio</b>				
Intermedio-favorable	HDR BT		8.5–13	26–38
	LDR BT			115–145
Intermedio- desfavorable	EBRT + HDR BT boost ± ADT		EBRT: 1.8–2.75(HDR)	EBRT: 35.7–46 (HDR)
	EBRT + LDR BT boost ± ADT		1.8–2.0 (LDR)	45–50.4 (LDR)
			HDR BT: 5–15	HDR BT: 11–22
				LDR BT 85–115
<b>Riesgo alto</b>				
	EBRT + HDR BT boost + ADT		EBRT: 1.8–2.75 (HDR)	EBRT: 35.7–46 (HDR)
	EBRT + LDR BT boost +ADT		1.8–2.0 (LDR)	45–50.4 (LDR)
			HDR BT: 5–15	HDR BT: 11–22
				LDR BT 85–115
ADT = terapia deprivación de andrógenos; BT = braquiterapia; EBRT = radioterapia de haz externo; Gy= Gray; HDR = tasa de alta densidad; LDR = tasa de baja densidad; SBRT = radioterapia corporal estereotáctica				

Fuente: Matta R et al, 2019

### 2.2.3.- TOXICIDADES

El objetivo de estos tratamientos de radioterapia externa en CaP localizado, es administrar dosis tumorocidas sobre la glándula prostática (en función del grupo de riesgo, a veces también sobre las vesículas seminales o sobre los ganglios pélvicos), minimizando la dosis sobre los órganos sanos localizados en la proximidad anatómica y que deben ser protegidos para evitar toxicidades gastrointestinales o genitourinarias (Zhu Z et al, 2014).

Así, los nuevos sistemas de planificación disponen de módulos de contorno y sistemas de registro de fusión de imágenes de TAC con imágenes de RMNmp y/o PET, que permiten definir con precisión el volumen tumoral a irradiar (volumen prostático, vesículas seminales y en ocasiones

ganglios pélvicos) y a los órganos críticos a proteger (recto, vejiga, intestino, bulbo peneano y cabezas femorales). Estos planificadores también cuentan con módulos de cálculo dosimétrico que permiten en los aceleradores lineales de última generación, equipados con colimadores multiláminas, distribuir mejor las dosis de irradiación (máxima dosis a tumor y mínima a los tejidos sanos) modulando el haz de irradiación, como sucede con las nuevas técnicas de IMRT (Zamboglou C. et al, 2018). Además, la simulación con TAC con sistemas de inmovilización, aseguran la reproductibilidad del tratamiento al inmovilizar adecuadamente la pelvis y las extremidades inferiores (Lee J.A. et al, 2014) o la interposición de sustancias entre el órgano diana y los OAR para aumentar la distancia disminuyendo la dosis en tejido sano (Velde B.L et al, 2019).

Dado que el criterio del tiempo para denominar toxicidad aguda o crónica no está definido, los antiguos criterios del grupo de oncología radioterápica (RTOG) y el instituto nacional del cáncer (NCI) publicados en la guía de criterios de toxicidad (CTC) consideran como toxicidad aguda todas aquellas alteraciones ocurridas en los primeros 90 días tras la finalización del tratamiento y toxicidad crónica las acaecidas tras los 90 días (Cox JD et al, 1995). No obstante, en años posteriores, se debatió el criterio de la aleatoriedad de los 90 días, ya que los procesos son cada vez más dados a la multimodalidad, concluyendo que los propios investigadores son los que deberían establecer los criterios temporales (Trotti A et al, 2003).

No obstante, para poder unificar y cuantificar con el mismo criterio los efectos secundarios, ya en 1982 el NCI desarrolló los CTC con el propósito de valorar la toxicidad de la quimioterapia en los ensayos clínicos. Sin embargo, hasta el 2003, no se publica la CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events versión 3.0) (Trotti et al., 2003) que engloba no solo tratamientos sistémicos, si no también otros tratamientos como la cirugía o la radioterapia. Asimismo, para dar esa unidad en la terminología, clasifica los efectos adversos en 5 grados: grado 1 efecto adverso leve, grado 2 efecto adverso moderado, grado 3 efecto adverso severo, grado 4 efecto adverso que compromete la vida y grado 5 muerte relacionada con el efecto adverso.

También en 1983 se publicaron los criterios de la toxicidad de la radioterapia elaborados por la RTOG y La EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) que diferencian entre toxicidad aguda y toxicidad crónica. La diferencia con CTCAE es que evalúa los efectos secundarios según el órgano afectado, se gradúan de 0 a 5 de forma similar a los CTCAE y en la práctica clínica en Oncología Radioterápica son los que más aceptación tienen (Cox JD et al,1995).

En 1995, durante la conferencia de consenso de efectos tardíos en tejidos normales, se introdujo una nueva escala de toxicidad tardía desarrollada también por la RTOG y la EORTC denominada SOMA/LENT (Subjective, Objective, Management and Analytic/ The Late Effects on Normal Tissues) (No authors listed, 1995). El objetivo principal de esta nueva escala era conseguir un sistema de clasificación de la toxicidad tardía de los órganos vitales como resultado del tratamiento multidisciplinario del cáncer, es decir, considerando la toxicidad producida por radioterapia, quimioterapia y cirugía. Para valorar correctamente la escala, era necesario disponer de la puntuación basal y se valoraban en cada órgano incluido en el campo de irradiación 4 aspectos: a nivel subjetivo, a nivel objetivo con la exploración, el manejo realizado y las pruebas complementarias realizadas. Se graduaba en 5 grados de manera similar al CTCAE.

Dado que los efectos secundarios son dosis dependientes y técnica dependiente, se dividirá el análisis según fraccionamiento convencional o hipofraccionamiento y en la técnica con protones. No se comentarán las técnicas combinadas con la braquiterapia, ni las toxicidades gastrointestinales, las cuales, son el otro gran bloque de efectos secundarios en pacientes tratados con radioterapia pélvica.

En los pacientes sometidos a fraccionamiento convencional, es decir, como máximo 2Gy por sesión, la toxicidad aguda G2 o superior es del 17% siendo un 20% aproximadamente G1 sin que se observan diferencias significativas en la dosis aplicada (70,2 Gy o 79,2 Gy). Por el contrario, la toxicidad tardía casi desaparece en los G1 siendo 2-3% pero en los G2 o mayor se observa una persistencia mayor significativa en los pacientes con dosis de 79,2 Gy, 12% comparado con 7% en los que se sometieron a 70,2Gy (Michalski J.M. et al, 2018). Estos resultados de toxicidad tardía

difieren en el reporte de toxicidad G1 llegando a 21%, pero son comparables en los G2 o superiores con 10% en pacientes sometidos a 70Gy y 17,5% en 80Gy. Siendo principalmente los efectos secundarios, la cistitis (15% vs 19%, respectivamente), hematuria (10% vs 14%, respectivamente) y la obstrucción urinaria baja (6% vs 9%, respectivamente) (Beckendorf V. et al, 2011). Si se compara la técnica aplicada, radioterapia 3D convencional con respecto a IMRT, en las publicaciones de meta-análisis se objetiva un aumento de la toxicidad aguda en los pacientes sometidos a IMRT, pero sin existir de manera significativa toxicidad tardía (Yu T et al, 2016). Con el uso de hidrogel interpuesto en el recto o con marcadores fiduciales, la toxicidad aguda en los pacientes sometidos a IMRT se invierte siendo significativamente menor que las técnicas convencionales (Zapatero A et al, 2017; Mariados N et al, 2015).

En los pacientes con un fraccionamiento mayor a 2Gy por sesión, la toxicidad aguda en hipofraccionamientos hasta 3,5Gy era de 62% en todos los grados, pero únicamente un 27% eran G2 o superior (Lee W.R. et al, 2016). A destacar que esta toxicidad fluctúa a lo largo del tiempo o es tiempo dependiente, siendo máxima entre la 3<sup>o</sup> y 6<sup>o</sup> semana post tratamiento, descendiendo hasta un 10% a las 18 semanas en las toxicidades G2 o superior (Dearnaley D et al, 2016). En un estudio retrospectivo en vida real de la base de datos estadounidense y tras 5 años de seguimiento no se manifestaron cambios significativos entre los brazos de hipofraccionamiento, siendo 9,1% para el grupo de 74 Gy, 11,7% para el grupo de 60 Gy y 6,6% para el grupo de 57 Gy. En cambio, si se aumenta la dosis de fraccionamiento hasta los 6,5Gy, ocurre una mayor toxicidad a los 6 meses (15,6% en SBRT versus 12,6% en IMRT) y 24 meses (43,9% SBRT frente a 36,3% IMRT), siendo los efectos secundarios más frecuentes la uretritis, incontinencia urinaria y obstrucción (Yu JB et al, 2014).

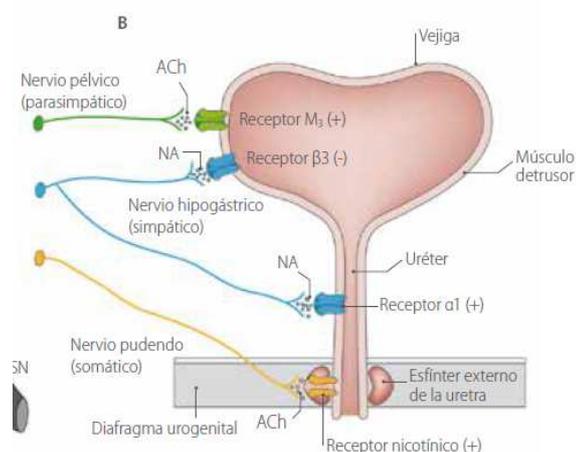
Los datos de toxicidad con radioterapia con protones son prometedores. Bryant (Bryant C et al, 2016) en un estudio prospectivo publicado en 2016 con una muestra de 1327 hombres que recibieron radioterapia con protones a 78 GyE, relató que las tasas a 5 años de toxicidad GU tardía G3 o superior fueron del 2.9%.

## 2.3. SINTOMAS DEL TRACTO URINARIO INFERIOR

### 2.3.1.- FISIOLOGÍA

Es bien conocido por todos que el tracto urinario inferior es el encargado de almacenar y eliminar la orina producida por los riñones de manera periódica. Los actores de este entramado son la vejiga, la uretra proximal y los esfínteres urinarios interno y externo. Todos estos elementos se compenentran de forma sinérgica, a la vez que son orquestados a través de las terminaciones nerviosas del nervio pudendo, responsable de la contracción voluntaria del músculo estriado del esfínter uretral externo o rabdoesfínter. Además de una inervación vegetativa vehiculizada por el nervio hipogástrico (sistema nervioso simpático) y el nervio pélvico (sistema nervioso parasimpático), responsable de la contractilidad involuntaria de la musculatura lisa de la pared vesical, esfínter uretral interno y uretra proximal (**figura 5**) (Fowler CJ et al, 2008).

**Figura 5:** Inervación del tracto urinario inferior

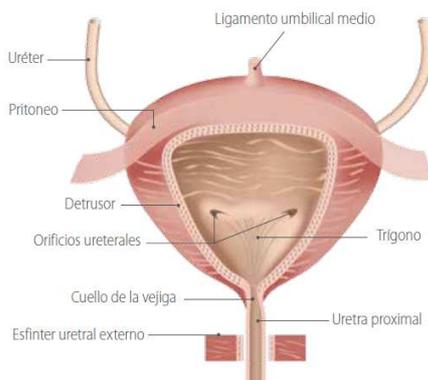


**Fuente:** Fowler CJ et al, 2008

La vejiga se divide en 2 partes, el cuerpo vesical localizada en la parte superior y que aumenta de volumen con el llenado de orina, y la base vesical en donde desembocan los uréteres y se continúa con la uretra

próximo. El conjunto presenta una forma en triángulo invertido, motivo por lo que esta zona se llame triángulo vesical (**figura 6**).

**Figura 6:** Elementos anatómicos del tracto urinario inferior



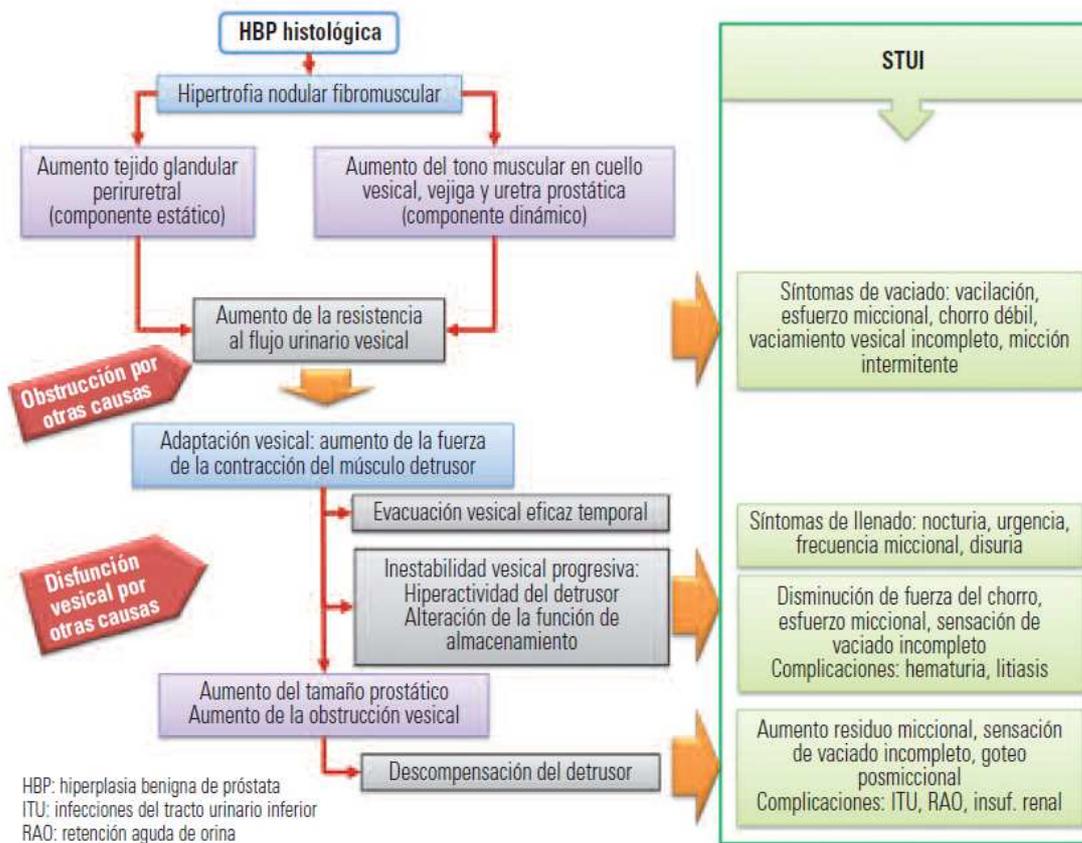
**Fuente:** Fowler CJ et al, 2008

Toda la vía urinaria (uréteres, vejiga y parte de la uretra) se encuentra internamente recubierta por un epitelio de transición urinario (también llamado urotelio) que es un epitelio estratificado de hasta ocho capas de células. El urotelio, tiene una función de barrera, reduciendo la permeabilidad de compuestos como la urea, agua, lípidos o protones, gracias a las “células en paraguas” (Andersson KE, 2002) por lo que factores locales como el pH, traumatismos mecánicos y químicos o las infecciones bacterianas, pueden alterar esta función de barrera, provocando el paso de agua, urea y sustancias tóxicas a los tejidos subyacentes, y la consiguiente liberación de sustancias que dan lugar a cambios en la sensibilidad nerviosa, produciendo urgencia, aumento de la frecuencia y dolor en la micción (Birder L et al, 2013).

El origen de los síntomas del tracto urinario inferior (STUI) no solo está relacionado con el envejecimiento de los órganos implicados en el ciclo miccional, si no también con los cambios de la fisiología normal así como en la vasculatura e inervación de toda la pelvis. Una de esas cascadas adaptativas es la provocada por la hiperplasia benigna de próstata, donde se puede observar como van apareciendo de forma paulatina los STUI y los cambios que van sufriendo la vejiga, uretra prostática y la propia próstata (**figura 7**) (Molero García JM, 2019). Al comienzo existe un crecimiento prostático con desarrollo de los lóbulos laterales y zona transicional

provocando a nivel uretral una disminución del diámetro antero-posterior y una exageración de la curvatura posterior de la uretra prostática. Todo ello va provocando una adaptación a nivel vesical, con una hipertrofia compensatoria del detrusor, disminuyendo la distensibilidad. Con el tiempo, todo esto provoca una mayor inestabilidad a nivel vesical provocando clínica de llenado debido a la denervación progresiva, hasta que existe la descompensación del detrusor por una afectación en la contractilidad de sus fibras y en unos casos, hasta la atonía muscular.

**Figura 7:** Cascada fisiopatológica de la hiperplasia benigna de próstata



Fuente: Molero García JM, 2019

### 2.3.2.- EPIDEMIOLOGÍA

El tracto urinario inferior es considerado como una unidad, siendo la vejiga uno de los actores principales en la aparición de los síntomas, en donde clásicamente se culpaba a la próstata. En apoyo de esta severación,

se ha informado que la prevalencia de los STUI es similar en hombres que en mujeres (**tabla 4**) (Irwin DE et al, 2006).

**Tabla 4:** Prevalencia de los STUI

<b>PREVALENCIA DE STUI EN EL ESTUDIO EPIC</b>		
	<b>Varón (%)</b>	<b>Mujer (%)</b>
<b>STUI de llenado</b>		
Cualquiera (nocturia $\geq 1$ )	51,3	59,2
Nocturia $\geq 1$	48,6	54,5
Nocturia $\geq 2$	20,9	24
Urgencia	10,8	12,8
Frecuencia	6,8	7,4
IU urgencia	1,2	1,5
IU mixta	0,6	2,4
IU esfuerzo	0,6	6,4
IU otro tipo	2,9	2,8
<b>STUI de vaciado</b>		
Cualquiera	25,7	19,5
Chorro débil	8,9	6,4
Chorro intermitente	8,5	7,2
Retardo	6,7	4
Goteo terminal	14,2	9,9
<b>STUI posmiccionales</b>		
Cualquiera	16,9	14,2
Vaciado incompleto	13,5	12,3
Goteo posmiccional	5,5	3,1
<b>Cualquier STUI</b>		
Si nocturia (nocturia $\geq 1$ )	62,5	66,6
STUI: Síntomas del tracto urinario inferior; IU: Incontinencia de orina		

En el referido estudio trasversal realizado en 2005 (Irwin DE et al, 2006), se describe que los STUI son un problema que se encuentra en más de la mitad de la población (62,5% en varones y 66,6% en mujeres), siendo los síntomas de llenado los más prevalentes con la nocturia como principal exponente (48,6% en varones y 54,5% en mujeres) seguido de la urgencia (10,8% en varones y 12,8% en mujeres).

No obstante, la presencia del síntoma no significa que sea molesto, y ello provoque una merma en la calidad de vida. En un estudio llevado a cabo por Coyne y colaboradores (Coyne KS et al, 2009), asociaron la prevalencia del síntoma con las molestias que le ocasionaban al paciente, lo cual es útil para indicar a los clínicos, qué síntomas deben ser especialmente seguidos y tratados, no por su frecuencia de aparición, sino por el grado de molestias que producen. En esa asociación encontraron que el síntoma más prevalente fue el goteo terminal además del más molesto (19,6% en varones), seguido de urgencia, incontinencia postmiccional y chorro miccional débil en un 14% de los varones. En esta línea, el estudio trasversal realizado en 291 consultas de urología de España (Cambronero J et al, 2016), intenta poner luz en los pacientes con STUI, sobre el perfil sintomático y su impacto en la calidad de vida. Concluyó, que la edad es un factor favorecedor para la gravedad de los síntomas. Además, relataron que los síntomas de frecuencia miccional, urgencia y nocturia eran los que más incidían en la calidad de vida del paciente. A su vez, los cuestionarios de International Prostate Symptom Score (IPSS) y Overactive Bladder symptom and health-related quality of life questionnaire in its short version (OABq-SF), demostraron ser predictores de la gravedad de los STUI, mostrando una vez más la estrecha asociación entre urgencia y calidad de vida.

### **2.3.3.- DIAGNÓSTICO**

Independientemente del origen de la clínica de los STUI, clásicamente se ha relacionado con la próstata, pero actualmente se esta asentando la idea del origen multifactorial, centrada en la importancia de

diferenciar y poder catalogar aquellos pacientes con riesgo de progresión clínica y por lo tanto que precisen especial vigilancia. Para conseguir este objetivo, lo primero es comenzar con la exploración física de los genitales externos, área hipogástrica, región perineal y miembros inferiores para continuar con el tacto rectal, con la salvedad que es bastante impreciso para próstatas mayores de 50 cc (Bosch JL et al, 2004). Posteriormente, se hace una valoración neurológica básica (sensibilidad perineal, tono anal, reflejo bulbocavernoso) para así ayudar a sospechar o descartar orígenes neurológicos.

Por otro lado, las diferentes guías de consenso en el manejo de los síntomas en el tracto urinario inferior, recomiendan el uso de cuestionarios validados con un sistema de puntuación que pueda cuantificar la gravedad, y que identifique los síntomas predominantes (Gratzke C et al, 2015). Existen múltiples cuestionarios validados en la literatura que se centran en el diagnóstico, seguimiento o respuesta al tratamiento. Esta multitud y variedad, obliga a centrarse en los dos cuestionarios más utilizados en el trabajo, el IPSS y el OABq-SF.

El IPSS (Badía X et al, 1998) se basa en la respuesta a siete preguntas relacionadas con los síntomas urinarios. Cada pregunta tiene un rango de cinco respuestas, que indican el grado de incremento de los síntomas, asignándoles puntuaciones entre 0 y 5. Así, la valoración total puede variar entre 0 y 35, habiéndose estratificado los resultados en leves (0-7), moderados (8-19) y severos (20-35). Los ítems 2, 4 y 7 evalúan la sintomatología de llenado y los ítems 1, 3, 5 y 6 evalúan la sintomatología de vaciado. La estimación de la calidad de vida se hace con una simple pregunta cuya respuesta abarca de 0 a 6. Los inconvenientes es la mala evaluación de la incontinencia y que no discrimina los síntomas secundarios a hiperplasia benigna de próstata de otras disfunciones (**figura 8**).

El OABq-SF (Arlandis S et al, 2012) es un cuestionario con 19 ítems, autoadministrado, específico de la enfermedad de vejiga hiperactiva (VH), desarrollado para evaluar la molestia por síntomas (6 ítems) y calidad de vida (13 ítems). Las subescalas son sumadas y transformadas en escalas de 0-100 en donde una puntuación alta de molestias por síntomas indica una mayor gravedad de los síntomas y una puntuación alta en la escala calidad

de vida indica un menor deterioro, siendo estructurada en cuatro dimensiones: afrontamiento o habilidades para enfrentarse a la vejiga hiperactiva, preocupación, sueño e interacción social (**figura 9**).

Por otro lado, dentro de la batería de pruebas iniciales para una correcta valoración de los STUI, se encuentra una valoración analítica sanguínea y de orina para descartar alteraciones de la función renal, a través del cálculo del filtrado glomerular (Lee JH et al, 2013). Asimismo, evaluación de la glucemia, ya que las hiperglucemias podrían asociarse con una poliuria. También la determinación del PSA, que además del óbvio papel que tiene en el diagnóstico y seguimiento del CaP, se ha relacionado como un predictor del tamaño prostático, demostrado que niveles por encima de 1,5ng/ml podría predecir un tamaño prostático de más de 30cc con un valor predictivo positivo del 78% (Kayikci A et al, 2012), también se ha relacionado como una herramienta para la valoración de la progresión clínica, prediciendo riesgo de retención aguda de orina como de la posibilidad de realización de una cirugía prostática (Djavan B et al, 2004). Y también sería recomendable la realización de un sedimento de orina para descartar microhematuria, infección urinaria o diabetes (Gratzke C et al, 2015).

**Figura 8: Cuestionario IPSS versión española**

**ESCALA INTERNACIONAL DE SÍNTOMAS PROSTÁTICOS (IPSS)**

El IPSS es un cuestionario validado utilizado para evaluar la gravedad de los síntomas del tracto urinario inferior (STUI) asociados a la hiperplasia benigna de próstata (HBP) en los hombres.

Lea los enunciados y seleccione la puntuación que mejor represente los síntomas que padece. Escriba su puntuación en la columna de la derecha.

	Ninguna	Menos de 1 vez de cada 5	Menos de la mitad de las veces	Aproximadamente la mitad de las veces	Más de la mitad de las veces	Casi siempre	SU PUNTUACIÓN
<b>Vaciado incompleto:</b> Durante el último mes, ¿cuántas veces ha tenido la sensación de no vaciar completamente la vejiga al terminar de orinar?	0	1	2	3	4	5	
<b>Frecuencia:</b> Durante el último mes, ¿cuántas veces ha tenido que volver a orinar antes de dos horas después de haber orinado?	0	1	2	3	4	5	
<b>Intermitencia:</b> Durante el último mes, ¿cuántas veces ha notado que, al orinar, paraba y comenzaba de nuevo varias veces?	0	1	2	3	4	5	
<b>Urgencia:</b> Durante el último mes, ¿cuántas veces ha tenido dificultad para aguantarse las ganas de orinar?	0	1	2	3	4	5	
<b>Chorro débil:</b> Durante el último mes, ¿cuántas veces ha observado que el chorro de orina es débil?	0	1	2	3	4	5	
<b>Esfuerzo:</b> Durante el último mes, ¿cuántas veces ha tenido que apretar o hacer fuerza para comenzar a orinar?	0	1	2	3	4	5	
	Ninguna	1 vez	2 veces	3 veces	4 veces	5 veces o +	SU PUNTUACIÓN
<b>Nicturia:</b> Durante el último mes, ¿cuántas veces ha tenido que levantarse a orinar durante la noche, desde que se ha acostado hasta levantarse por la mañana?	0	1	2	3	4	5	

PUNTUACIÓN TOTAL DEL IPSS.....

Sume las puntuaciones y escriba el total en el recuadro de la derecha.

1 a 7 = Sintomatología leve  
8 a 19 = Sintomatología moderada  
20 a 35 = Sintomatología grave

	Encantado	Muy satisfecho	Más bien satisfecho	Tan satisfecho como insatisfecho	Más bien insatisfecho	Muy insatisfecho	Fatal
<b>Vaciado incompleto:</b> Durante el último mes, ¿cuántas veces ha tenido la sensación de no vaciar completamente la vejiga al terminar de orinar?	0	1	2	3	4	5	6

Su puntuación a la pregunta de "calidad de vida" no debería añadirse a su puntuación total del IPSS. Una vez completado, entregue este formulario al médico para comentar los resultados.

**Fuente:** Badía X et al, 1998

**Figura 9:** Cuestionario OABq-SF en español

Número de identificación del paciente: \_\_\_\_\_

Iniciales del paciente: \_\_\_\_\_

**Cuestionario sobre vejiga hiperactiva**

En este cuestionario encontrará preguntas sobre cuánto le han molestado determinados síntomas de la vejiga durante las últimas 4 semanas. Marque una **✓** o **✗** en la casilla que mejor describa cuánto le molestó cada síntoma durante las últimas 4 semanas. No hay respuestas correctas ni incorrectas. Asegúrese de responder a todas las preguntas.

Durante las últimas 4 semanas, ¿cuánto le molestó...	Nada	Un poco	Algo	Bas-tante	Mucho	Muchí-simo
1. Tener deseos molestos de orinar?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
2. Tener deseos repentinos de orinar con poco o ningún aviso?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
3. Tener pérdida accidental de pequeñas cantidades de orina?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
4. Tener que orinar por la noche?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
5. Despertarse por la noche porque tenía que orinar?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
6. Tener pérdida de orina asociada con un fuerte deseo de orinar?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

Número de identificación del paciente: \_\_\_\_\_

Iniciales del paciente: \_\_\_\_\_

En las siguientes preguntas, piense sobre los síntomas generales de su vejiga durante las últimas 4 semanas y el efecto que han tenido en su vida. Responda a cada pregunta lo mejor posible indicando la frecuencia en que se ha sentido así. Marque una  $\checkmark$  o  $\times$  en la casilla que mejor responda a cada pregunta.

Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia sus síntomas de la vejiga...	Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Muchas veces	Casi siempre	Siempre
1. Le hicieron planear "rutas de escape" hacia el baño en lugares públicos?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
2. Le hicieron sentir que tenía algo que no estaba bien?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
3. Interfirieron con su capacidad de descansar por la noche?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
4. Le hicieron sentirse frustrado(a) o irritado(a) por la cantidad de tiempo que pasa en el baño?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
5. Le hicieron evitar actividades lejos de baños (como caminar, correr, hacer excursiones)?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
6. Lo/La despertaron mientras dormía?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
7. Le hicieron disminuir las actividades físicas (ejercicio, deportes, etc.)?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
8. Le causaron problemas con su pareja o cónyuge?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
9. Le hicieron sentirse incómodo(a) al viajar con otras personas porque necesitaba parar para ir al baño?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
10. Influyeron en sus relaciones con familiares y amigos?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
11. Le dificultaron obtener la cantidad de sueño que necesitaba?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
12. Le dieron vergüenza?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
13. Le hicieron ubicar el baño más cercano en cuanto llegaba a un lugar en el que no había estado antes?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

© Copyright 2004 Pfizer. All rights reserved.

Spanish OAB-q SF, ver 1.0, 2004

2

Fuente: Arlandis S et al, 2012

La ecografía urológica está recomendada su indicación para una correcta medicación del volumen prostático, residuo postmiccional, descartar complicaciones a nivel renal o vesical y poder hacer un diagnóstico diferencial en pacientes con hematuria, historia de litiasis o con un residuo postmiccional significativo (Gratzke C et al, 2015). Asimismo, con el paso de los años, se está poniendo en valor la relación anatómica con los síntomas

funcionales, y así poder tener mayor información para personalizar el tratamiento más adecuado en cada momento de la enfermedad. Como consecuencia, se han especificado diversos parámetros que pueden estar correlacionados con un mayor grado de obstrucción de salida como son: peso estimado vesical (con un punto de corte de 35 gramos, se relata una concordancia de 86% de valor predictivo positivo de obstrucción de salida vesical, siendo independiente el volumen de llenado para realizar la medición (Oelke M, 2010). Grosor de la pared vesical (es necesario un mínimo de 150ml intravesical para una correcta medicación, los valores normales se encuentran entre 3,3mm  $\pm$  0,08mm, siendo el punto de corte de 5mm para definir con una sensibilidad de 54% y especificidad de 92% de obstrucción del tracto inferior (Belal M et al, 2010). Grosor del detrusor (el volumen vesical adecuado es a partir de 250cc o más del 50% de la capacidad vesical, con valores de corte de grosor del detrusor de 2, 2,5 o 2,9 mm en pacientes con STUI son capaces de identificar obstrucción del tracto urinario inferior en el 81, 89 y 100%, respectivamente (Kessler TM et al, 2006). La protusión intraprostática (es necesario un mínimo de 100cc de volumen intravesical, se correlaciona bien con la obstrucción de origen prostático en el EUD, con un valor de corte de 8,5 mm tiene un valor predictivo positivo del 94% y un valor predictivo negativo del 79% (Chia SJ et al, 2003) y el ángulo uretro-prostático (está inversamente relacionado con el flujo máximo, con un punto de corte de 51° (Shim M et al, 2020).

La flujometría es una exploración urodinámica no invasiva, ampliamente utilizada en la práctica clínica, que evalúa el funcionalismo del tracto urinario inferior. Consiste en la medida del volumen de orina evacuado por unidad de tiempo. A partir de la curva de flujo, se pueden obtener una serie de parámetros, como son: volumen miccional (volumen de orina eliminado por la uretra (ml), flujo miccional máximo (valor máximo que alcanza el flujo urinario (ml/s), flujo medio (relación entre el volumen miccional y el tiempo de flujo (ml/s), tiempo hasta flujo máximo (tiempo transcurrido desde el inicio del flujo hasta llegar al flujo máximo (s), tiempo de flujo (tiempo durante el cual se produce el flujo urinario (s).

Asimismo, la capacidad contráctil vesical, la resistencia de salida y el volumen urinario son las variables de influencia o de las cuales depende el

flujo urinario (Griffiths J, 1973). Por consiguiente, ante un flujo miccional disminuido son necesarias otras técnicas diagnósticas para diferenciar entre obstrucción de salida o disminución de la contractilidad vesical ya que el patrón flujométrico es indistinguible. Sin embargo, para algunos autores, la asociación de un flujo máximo disminuido, la presencia de síntomas de vaciamiento y/o de almacenamiento en hiperplasia benigna de próstata es muy significativo de obstrucción urinaria y pudiera ser indicación de tratamiento de obstrucción del tracto urinario inferior (Haylen B et al, 1989).

Por otro lado, los EUD tienen como principal objetivo explorar los mecanismos fisiopatológicos de los STUI e identificar factores de riesgo. Así, existen diversas técnicas para evaluar el ciclo miccional, como son la cistomanometría, el estudio de presión/flujo, electromiografía y video-urodinamia (Abrams P, 2006). En cuanto a la cistomanometría, que es el registro del comportamiento del detrusor durante el llenado de la vejiga, midiendo la relación de la presión con el volumen vesical, proporciona información sobre 3 parámetros principalmente: la capacidad vesical (entendida como el volumen miccional con grandes deseos miccionales y debe ser mayor de 300 ml); la acomodación vesical (entendida como la propiedad de la pared vesical para admitir incrementos de volumen sin elevación proporcional de la presión), a su vez esta propiedad depende de las características biomecánicas de la pared vesical, que a su vez dependen de su propia composición y de la integridad de la innervación del detrusor; valores por debajo de 20 ml/cmH<sub>2</sub>O se podrían considerar claramente como de baja acomodación (Gilmour RE et al, 1993). Y, por último, la presencia de contracciones involuntarias del detrusor (referida a toda actividad fásica del detrusor no voluntaria, independientemente de su amplitud, que se produce durante la fase de llenado vesical).

En esta línea, el estudio de presión/flujo estudia la fase de vaciado y evalúa la relación entre la presión del detrusor y el flujo urinario durante la fase de eliminación. Esta técnica proporciona una serie de parámetros que pueden ser de utilidad para su interpretación, como son: presión de apertura (entendida como la presión del detrusor al inicio del flujo urinario); presión máxima del detrusor (es el máximo valor de presión del detrusor durante la micción); presión a flujo máximo (es la presión del detrusor cuando el flujo

urinario es máximo); flujo máximo (es el máximo valor del flujo urinario alcanzado); flujo a presión máxima (es el valor del flujo urinario cuando la presión del detrusor es máxima); presión de cierre (es la presión del detrusor a la que finaliza el flujo urinario). No obstante, la interpretación de estos datos puede llevarse a cabo mediante diversos métodos como pueden ser: Nomograma de Abrams y Griffiths (Abrams P, 1999), Método de Schaeffer (Schaeffer W, 1993) y Método de Rollema y Van Mastricht (Rollema HJ et al, 1992).

La electromiografía perineal valora la actividad conjunta del esfínter, esto es, la comprobación de si el músculo está contraído o relajado en un momento dado. Esta clase de información se obtiene habitualmente mediante electrodos de contacto, pero puede realizarse con electrodos de aguja, anales o montados en catéter uretral. A recordar que la micción normal se produce mediante la relajación del esfínter periuretral seguido de la contracción del detrusor a la vez que el complejo esfinteriano externo e interno deberían permanecer relajados hasta la finalización de la micción (Nitti W et al, 2015).

Y por último, la videourodinamia consiste en la visualización radiológica del tracto urinario inferior durante el llenado vesical y la micción, conjuntamente con la cistomanometría y el test de presión detrusor/flujo miccional. En este caso, el líquido de infusión es contraste radiológico en vez de suero fisiológico o aire (Nitti W et al, 2015).

## **2.4. RADIOTERAPIA Y SINTOMAS DEL TRACTO URINARIO INFERIOR**

### **2.4.1.- FISIOPATOLOGÍA**

Como se ha expuesto anteriormente, la toxicidad genitourinaria tras la realización de radioterapia va variando a lo largo del tiempo, aumentando o disminuyendo según el órgano afectado. Esta dependencia del tiempo puede ser debida, no solo al estado basal del órgano, si no, también a la técnica aplicada y a la experiencia del equipo. Para comprenderlo mejor, se desarrollarán a continuación los cambios provocados por la radioterapia, no

solo en el órgano diana de tratamiento, la próstata junto con las vesículas seminales si no también en los OAR: vejiga, ureter, uretra y nervios.

#### **2.4.1.1.- PRÓSTATA**

En todo órgano sometido a radiación, se producen cambios citológicos e infiltrados inflamatorios. Un estudio de Bostwich (Bostwich et al, 1982) con una muestra de 40 pacientes sometidos a radioterapia prostática, encuentra a los 7-8 semanas mediante una biopsia pre y post radioterapia, los cambios siguientes: disminución de la proporción del número de glándulas tumorales, una atrofia y metaplasia escamosa de las glándulas no neoplásicas con o sin atipia, fibrosis del estroma, proliferación mio-intima con disminución de la luz arterial, células espumosas en las paredes del vaso y fibrosis y atrofia de las vesículas seminales. Relata además que los cambios perduraban en el tiempo, hasta incluso 72 meses, siendo más evidentes con la técnica de braquiterapia que con la radioterapia externa (Magi-Galluzzi C et al, 2003), pero estos cambios morfológicos sobre el CaP son dispares.

También el volumen prostático se ve afectado, con una reducción media de 11,5%, siendo mayor en glándulas de mayor tamaño basal (Frank SJ et al, 2010). Esta reducción se ve incrementada en aquellos pacientes sometidos a neoadyuvancia hormonal, debido a las características oncológicas, llegando hasta un 31% tras 3 meses de deprivación hormonal, entre los 3 y los 6 meses la reducción media fue del 9% y más allá de los 6 meses no hubo una reducción significativa (Langenhuijsen J.F et al, 2011).

#### **2.4.1.1.- VEJIGA**

En la vejiga, los cambios producidos por la radioterapia no están bien definidos, pero se sabe que son dosis dependientes, al igual que difieren en el tiempo desde la exposición. Algunos de sus efectos pueden ser daños en el DNA y daño en las células de la mucosa o del detrusor (Nicholas S et al, 2017). Puesto que los efectos pueden ser precoces o no, se narra que los precoces pueden aparecer a los días o semanas del tratamiento. En cuanto a la patogénesis, según estudios en ratones, los cambios no parecen

ser por lesión de los nervios per se, si no que parecen ser debidos a la inflamación y a la lesión de la capa de células epiteliales con aparición de una degeneración dispersa de las células, con hiperemia y ulceración (Stewart FA, 1985). Recientemente, estudios con RMNmp en pacientes sometidos a IMRT, se correlacionaba un aumento de la densidad celular con el aumento de toxicidad G2 (Abdollahi H et al, 2019).

En este orden de acontecimientos, la latencia para la aparición de efectos secundarios a nivel genitourinario es muy variable, la mayoría ocurre a los 2 ó 3 años, aunque la tasa fue en aumento por lo menos hasta los 8 años sin poder objetivar una estabilización (Cheung M.R et al 2007). Efectos caracterizados por disminución de la capacidad vesical, hematuria por telangiectasias, irritación crónica y la cistitis hemorrágica. Esta última, es una de las complicaciones más temidas, ocurre como consecuencia de endarteritis obliterante por hipoxia que causa atrofia y fibrosis de la mucosa, posteriormente una ulceración de la mucosa conduce al desarrollo de vasos sanguíneos telangiectásicos frágiles que fácilmente sangran. Una de las series más largas es la del grupo del Detroit Medical Center, en donde objetivan una tasa del 11,1% con un rango de aparición desde los 4 hasta los 230 meses (Martin S.E et al, 2019).

#### **2.4.1.1.- URETER**

La irradiación del uréter puede producir fibrosis/estenosis ureteral, pero es poco frecuente. Estas lesiones son más habituales en tratamientos combinados y tras tratamientos por cáncer de cérvix, y su aparición depende de la longitud del uréter irradiado, la presencia de tumor y la manipulación quirúrgica (Gellrich J et al, 2003; Samper Ots P.M et al, 2005). Asimismo, el reflujo vesico-ureteral está mas relacionado o es una consecuencia de la disminución de la acomodación vesical, la cual a su vez está asociada con irradiación a nivel pélvica, independientemente de la indicación de la misma (Cho S et al, 2009). No obstante, el origen de esta disminución de la acomodación no está claro, pero las posibles etiologías son la disminución del flujo sanguíneo a la vejiga o lesión bilateral del plexo del nervio pélvico.

#### **2.4.1.1.- URETRA**

La uretra es un conducto difícil de delimitar debido a que se encuentra coaptada cuando no se encuentra miccionando. La complicación más frecuente a nivel uretral es la estenosis uretral (Elliott S.P et al, 2007) apareciendo en un 1,7% de los pacientes sometidos a radioterapia externa, 8,4% tras PR y 8,2% mediante braquiterapia. Este porcentaje aumenta hasta un 15% si se han realizado intervenciones sobre la uretra prostática, mediante resección transuretral o adenomectomía, opinando los autores que se debería dejar un intervalo de 4-6 semanas entre la cirugía y la terapia ionizante. (Seymore CH et al, 1986). La explicación fisiopatológica puede estar en, que al cabo del tiempo tras la intervención quirúrgica, pueden existir daños vasculares isquémicos y lesiones celulares funcionales que pueden impedir la reparación después de la radioterapia (Kagan AR, 1989).

#### **2.4.1.1.- NERVIOS**

Los nervios periféricos y plexos nerviosos se asimilan a los OAR, provocando una disfunción de todo el órgano inervado si la radiación supera el umbral de dosis. Los mecanismos fisiopatológicos de esta neuropatía inducida son: desmielinización de las fibras nerviosas, fibrosis del tejido adyacente y alteración de la microvasculatura (Goldberg ID et al, 1982).

#### **2.4.2.- NOMOGRAMAS DE TOXICIDAD**

El nomograma es una herramienta capaz de identificar a los pacientes con probabilidad de desarrollar toxicidad, podría ser un paso crucial hacia la radioterapia personalizada con modificación de la dosis, fraccionamiento, técnicas y cuidados de apoyo. El objetivo final es reducir la morbilidad y mejorar la calidad de vida. Se sabe que los pacientes que ya tienen un deterioro miccional tienen un mayor riesgo de experimentar toxicidad urinaria aguda y tardía grave (Beckendorf V. et al, 2011).

Existen numerosos nomogramas que evalúan el riesgo de toxicidad a nivel gastrointestinal, y de toxicidad genitourinaria mediante técnicas de braquiterapia. Se detallará más adelante aquellos que evalúan la toxicidad

genitourinaria mediante radioterapia externa, independientemente de la técnica utilizada. Las primeras publicaciones vieron la luz en el año 2013 (Ahmed A.A et al, 2013), para investigar que parámetros pueden predecir toxicidad tardía grado 2, basados en diversos parámetros radioterapéuticos (histograma dosis/volumen, parámetros de contorno de la vejiga y de la pared vesical) y parámetros clínicos. En un estudio retrospectivo se analizan 503 pacientes sometidos a radioterapia 3D conformacional, concluyendo que parámetros como la edad >68 años, sintomatología urinaria pretratamiento, dosis media e histograma de contorno de la pared vesical. Estaban asociados significativamente con aparición de toxicidad. Sin embargo, hubo que esperar hasta el 2014 (Mathieu R et al, 2014), cuando aparece el primer nomograma para predecir la toxicidad tardía. En este estudio retrospectivo multicéntrico, realizado en múltiples centros franceses, se analizan 965 pacientes sometidos a múltiples técnicas de radioterapia externa a la vez que evalúan el riesgo de sufrir toxicidad mayor a G1 tras analizar múltiples parámetros del paciente, parámetros del tumor y parámetros del tratamiento. Entre sus resultados, resalta una incidencia de 24% de G2 y 7% G3 a los 10 años y la constatación de que las variables siguientes, a los 5 años aumentaron significativamente el riesgo de toxicidad urinaria global (grado 2): tratamiento anticoagulante (RR = 2,35), dosis total (RR = 1,09) y edad (RR = 1,06). Asimismo, la frecuencia urinaria se incrementó por la dosis total (RR = 1,07) y la diabetes (RR = 4). La hematuria aumentó con el tratamiento anticoagulante (RR = 2,9) y la disuria aumentó con la dosis total (RR = 1,1).

En los años posteriores, se analizó de manera prospectiva la correlación entre los factores clínicos/dosimétricos y los síntomas urinarios específicos agudos, medidos por un cuestionario autorellenado por los pacientes (IPSS) (Cozzarini C et al, 2015; Palorini F et al, 2016). Entre los resultados, resalta el tratamiento neoadyuvante con hormonoterapia como un factor protector (OR = 0,49 y 0,69). Pero los histogramas de dosis-superficie semanales a 8,5 Gy / semana y 12 Gy / semana fueron factores de riesgo, con un riesgo adicional para los pacientes que utilizan fármacos cardiovasculares (OR = 2.16) y fármacos antihipercolesterolemia (OR = 2.80). Además, como estos autores correlacionan cada parámetro con el tipo de toxicidad, encuentran que el tabaquismo fue un fuerte predictor de la

sensación de vaciamiento incompleto, de frecuencia miccional, de intermitencia, de urgencia y de necesidad de esfuerzo. Asimismo, la terapia hormonal neoadyuvante y el uso de fármacos antihipertensivos fueron factores de riesgo de intermitencia y flujo débil, respectivamente. La puntuación inicial fue un factor de predicción importante para todos los síntomas, con la excepción de la intermitencia y los histogramas de dosis-superficie semanales, se correlacionaron con un mayor riesgo de frecuencia, intermitencia, urgencia y nicturia.

Por último, en aras de llegar a una medicina de precisión y personalizada, se publicó en 2020 un estudio multinacional para intentar identificar mediante técnicas informáticas de inteligencia artificial (Deep learning), características específicas del paciente asociadas con el desarrollo de toxicidad y probar el enfoque intentando validar los factores de riesgo genéticos publicados anteriormente en 43 polimorfismos de un solo nucleótido (Massi M et al, 2020).

## **2.5. RESUMEN/COROLARIO**

A pesar de los avances en las técnicas de radioterapia, las toxicidades genitourinarias no descienden tanto como las gastrointestinales. Principalmente es debido a la dificultad para salvar la vejiga, que se incluye de manera inevitable en el volumen objetivo, así como a la clara falta de conocimiento sobre los predictores de toxicidad urinaria.

Para mejorar el potencial del tratamiento, se individualizan varios aspectos relacionados con la elección de la estrategia terapéutica, prescripción de dosis, fraccionamiento y uso de terapias de apoyo para minimizar la dosis recibida en los OAR. En este aspecto, el progreso de la tecnología es crucial, con los sistemas de guiado de imágenes (IGRT) o mediante el uso de protones en vez de haces de fotones.

Con el fin de aumentar la personalización del tratamiento, los clínicos se apoyan en las características basales del paciente, bien sea mediante entrevista clínica y/o pruebas complementarias que abarcan desde cuestionarios autorellenables por los pacientes, como pruebas mediante imagen, pruebas funcionales o analíticas. Con todo ello, se toma la decisión

consensuada con el paciente, para valorar riesgo/beneficio sobre la mejor técnica para el tratamiento de su cáncer de próstata.

Con este proyecto de tesis doctoral se intenta proporcionar herramientas para poder ser utilizadas en la práctica clínica, y así tomar las mejores decisiones en pro del paciente.

### **III.- HIPÓTESIS**

La aparición de efectos secundarios no deseados en el transcurso de un tratamiento, puede ser debidos al resultado de un conjunto de factores que abarcan desde mala indicación, iatrogenia, inherentes al propio tratamiento o predisposición del propio paciente bien sea por enfermedades concomitantes, así como factores genéticos, medioambientales, o su propia percepción ante ese problema. Todo ello puede acabar configurando la presencia de una patología. Por tanto, el estudio de estos factores antes y después del tratamiento radioterápico mediante metodologías estadísticas, nos permitirá predecir la probabilidad de eventos.

Basándonos en el análisis y valoración crítica del estado actual del tema, surgen las hipótesis de trabajo, inicial o de partida siguiente:

1. Es posible encontrar un modelo que pueda predecir efectos adversos postradioterapia en el tracto urinario inferior de pacientes con cáncer de próstata.

2. La radioterapia aplicada a pacientes con cáncer de próstata modifica significativamente los valores urodinámicos y la calidad miccional y de vida de los mismos.

## **IV.- OBJETIVOS**

## **OBJETIVO GENERAL**

Mostrar la influencia de la radioterapia aplicada a pacientes con CaP en la presencia de alteraciones urodinámicas, calidad de vida y efectos adversos en el tracto urinario inferior. Asimismo, conseguir un modelo predictivo que sea capaz de predecir toxicidad en el tracto urinario inferior postradioterapia.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS U OPERATIVOS**

Los objetivos específicos u operativos, considerados como las bases iniciales necesarias para llegar al objetivo general que pretendemos alcanzar son:

1. Medir y comparar los valores de flujometría libre y urodinámicos antes y después de la aplicación de radioterapia especificando la influencia de la edad y la ausencia o no de la próstata.

2. Cuantificar y comparar si la radioterapia influye significativamente en el peso y en el índice de masa corporal postradioterapia en función de la edad y PR.

3. Especificar si ocurren cambios significativos ecográficos y en el sedimento antes y después de aplicar radioterapia a pacientes con CaP de diferente edad y tras haberse sometidos a PR o no.

4. Detallar y comparar la puntuación de cada ítem de los cuestionarios IPSS y OABq-SF antes y después de radioterapia y la influencia de la edad y PR en los resultados.

5. Estimar y comparar a través de la entrevista clínica el grado de efecto adverso postradioterapia medidos mediante CTCAE, en función de la edad y la existencia o no de próstata antes de aplicar la radioterapia.

6. Cuantificar y comparar mediante pruebas funcionales, cuestionarios y test subjetivos la gravedad de los síntomas y calidad de vida en función del tratamiento aplicado.

7. Encontrar un modelo predictivo con alta sensibilidad y especificidad que explique la aparición de efectos adversos postradioterapica, a la vez que mostrar el peso y las variables que lo integran.

8. Especificar la frecuencia de aparición de STUI, en especial de la VH en función de las características muestrales y el tratamiento radioterápico aplicado.

9. Cuantificar y comparar mediante pruebas funcionales, cuestionarios y test subjetivos la gravedad de los STUI y la calidad de vida en función del tratamiento aplicado.

Para dar respuesta a las hipótesis y los objetivos planteados, se diseña un plan de investigación, tipo **estudio cuasi-experimental “in vivo”**, **tipo ensayo clínico**, con un solo grupo, en el que cada sujeto actúa como su propio control y en los que las variables dependientes se miden antes y después del tratamiento de radioterapia.

## **V.- MATERIAL Y METODOLOGÍA**

**5.1.- Selección de pacientes.**

**5.2.- Estudio urodinámico y ecografía.**

**5.3.- Entrevista clínica.**

**5.4.- Radioterapia.**

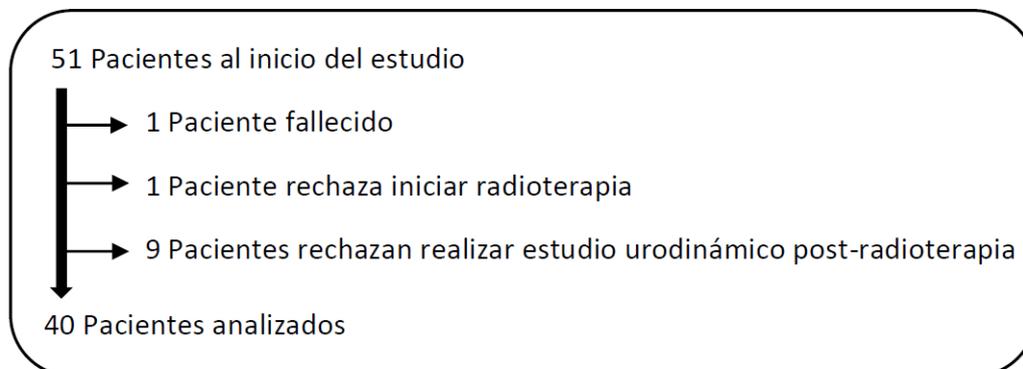
**5.5.- Análisis estadístico.**

## 5.1. SELECCIÓN DE PACIENTES

Tras la aprobación de este estudio por el Comité Autonómico de Ética de Investigación de Galicia con el Código de Registro: 2016/167. Se comienza a incluir a pacientes que se iban a someter a radioterapia en el Hospital Universitario Lucus Augusti, con el diagnóstico de CaP, en el contexto de un tratamiento radical, o bien adyuvante o de rescate.

Desde mayo del 2016 hasta junio 2019 se reunió una muestra de 51 pacientes que realizaron todas las pruebas previas al tratamiento con radioterapia. Finalmente, solo 40 pacientes completaron las pruebas diagnósticas tras la finalización de la radioterapia, según se representa en el diagrama de flujo (**figura 10**), constituyendo así la muestra definitiva. Las causas de abandono del estudio fueron: 1 paciente falleció, otro rechazó el tratamiento con radioterapia y 9 pacientes rehusaron realizar el EUD tras la radioterapia. A todos los pacientes, incluidos los abandonos, se les informó del estudio y firmaron un consentimiento informado.

**Figura 10:** Diagrama de flujo de los pacientes que participaron en el estudio.



## 5.2. ESTUDIO URODINÁMICO Y ECOGRAFÍA

Los pacientes que se sometieron al examen urodinámico, se realizaron según las recomendaciones de la International Continence Society (ICS) (Schfer Werner et al, 2002). Se recogía una muestra de orina para descartar la presencia de infección urinaria y se comenzaba con una flujometría libre donde se recogían los valores de volumen miccional, flujo miccional máximo ( $Q_{max}$ ), flujo miccional medio ( $Q_{med}$ ), tiempo miccional y

volumen residual miccional (VRM) medido mediante sondaje vesical. Inmediatamente después se procedía al comienzo de la cistomanometría de llenado y el estudio de presión/flujo en posición de decúbito supino y en el momento de deseo normal se procedía a la sedestación.

Todas estas acciones se llevaron a cabo un equipo de urodinamia MMS® (Laborie, Orangeburg, NY, USA) con catéter vesical de doble luz de 6Fr y catéter rectal de 9Fr para la medición de la presión intravesical ( $P_{ves}$ ) y abdominal ( $P_{abd}$ ) respectivamente. A nivel perianal se dispusieron 2 electrodos de superficie y otro en muslo para la medición de la actividad electromiográfica de la musculatura del suelo pélvico donde se encuentra el esfínter externo. El equipo calcula automáticamente la presión del detrusor ( $P_{det}$ ) mediante la resta de la  $P_{abd}$  menos la  $P_{ves}$ .

**Figura 11:** Colocación de catéteres y electrodos de superficie

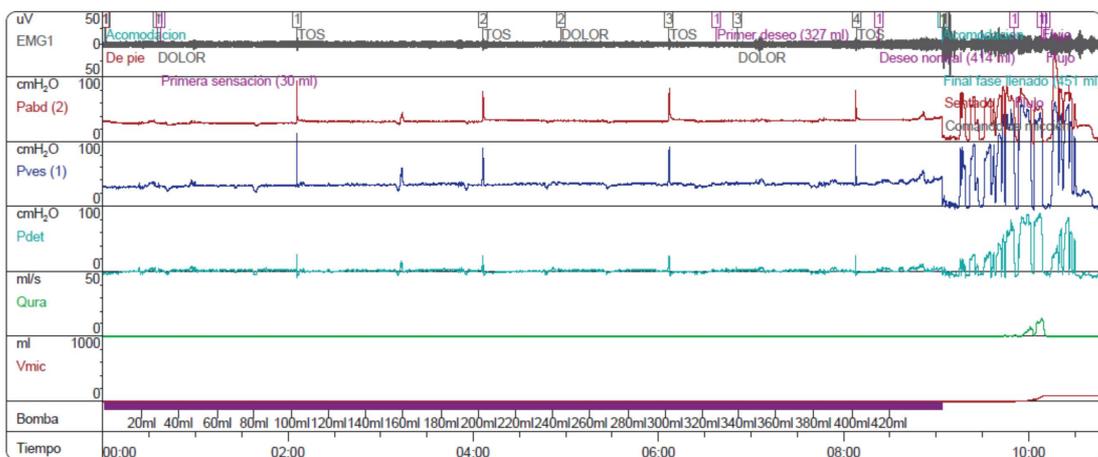


La infusión de suelo salino durante la cistomanometría se hizo a una velocidad de 50 mililitros por minuto. Se realizan controles de registro óptimo al inicio, con cada 100cc o según la necesidad del estudio, mediante un golpe de tos. Se registraron las sensaciones miccionales, contracciones detrusorianas, fugas de orina al igual que cualquier incidencia que pudiese aparecer durante la fase de llenado vesical.

Las sensaciones miccionales se registraron como primera sensación, primer deseo, deseo normal, deseo fuerte la cual fue considerada como la capacidad vesical cistomanométrica, urgencia miccional y capacidad máxima junto con la  $P_{det}$  asociada. Si durante el llenado el paciente sufría una contracción detrusoriana se registraba y se comprobaba si estaba asociada a sensación miccional o existía pérdida urinaria, se registraba la  $P_{det}$  del punto de fuga. Se valoraba mediante pruebas de provocación (tos, valsalva y con cambios de postura a bipedestación) la existencia de fugas miccionales de esfuerzo y se registraba la  $P_{abd}$  del punto de fuga. La acomodación se registró y calculó como el cambio en el volumen dividido por el cambio en la  $P_{det}$  a la capacidad cistométrica máxima o inmediatamente antes de cualquier contracción del detrusor que cause una fuga significativa, considerandose anormal una acomodación  $<30-40$  ml / cmH<sub>2</sub>O.

Durante la fase de vaciado se registraba el volumen miccional, residuo postmiccional, el  $Q_{max}$ ,  $Q_{med}$ , tiempo miccional y las  $P_{det}$  al inicio de la micción (Presión de apertura), Presión a  $Q_{max}$  y Presión al finalizar la micción (Presión de cierre) junto si ha existido micción no coordinada, definida como una falta de coordinación entre la musculatura del suelo pélvico y la contracción del músculo detrusor durante el vaciado. El índice de obstrucción de la salida de la vejiga (BOO Index) se definió mediante el nomograma de Abrams-Griffiths y se calculó como  $P_{det}$  a  $Q_{max} - (2 \times Q_{max})$ . (P Abrams, 2006).

Figura 12: Registro de un EUD



Junto con el EUD, se realiza ecografía vía abdominal mediante transductor convex 3,5 Mz (Hitachi Aloka Medical Ltd, Mure Mitaka, Japan) evaluando el grosor de la pared vesical, representada como una capa hipoecoica intercalada entre 2 capas hiperecoicas, urotelio y tejido perivesical respectivamente, durante la medición la vejiga debía de tener un volumen >250cc. El volumen prostático se realizó también vía abdominal con el transductor convex 3,5 Mz y utilizando la fórmula de medida longitudinal x medida transversal x medida antero-posterior x 0,523 (fórmula de la elipse) (Cabello Benavente R et al, 2006).

### 5.3. ENTREVISTA CLÍNICA

El registro de la entrevista clínica se protocolizó para obtener información sobre las toxicidades las cuales se graduaron según el CTCAE (CTCAE 4.03, 2010) definidas en los campos/ítems siguientes:

- INCONTINENCIA URINARIA:

Grado 0: No efecto adverso.

Grado 1: Ocasional sin compresas.

Grado 2: Espontáneo; compresas indicadas; limitación de las actividades diarias

Grado 3: Indicación de intervención quirúrgica o mecánica (ej clamps)

- INFECCIONES:

Infección vesical:

Grado 0: No efecto adverso.

Grado 2: Antibiótico oral.

Grado 3: Antibiótico intravenoso; intervención endoscópica, quirúrgica o radiológica de forma electiva.

Grado 4: Potencialmente mortal; intervención radiológica o quirúrgica urgente.

Grado 5: Muerte.

Infección renal:

Grado 0: No efecto adverso.

Grado 3: Antibiótico intravenoso; intervención endoscópica, quirúrgica o radiológica de forma electiva.

Grado 4: Potencialmente mortal; intervención radiológica o quirúrgica urgente.

Grado 5: Muerte.

Infección prostática:

Grado 0: No efecto adverso.

Grado 2: Antibiótico oral, síntomas.

Grado 3: Antibiótico intravenoso; intervención endoscópica, quirúrgica o radiológico de forma electiva.

Grado 4: Potencialmente mortal; intervención radiológica o quirúrgica urgente.

Grado 5: Muerte.

Infección uretral:

Grado 0: No efecto adverso.

Grado 2: Antibiótico oral.

Grado 3: Antibiótico intravenoso; intervención endoscópica, quirúrgica o radiológico de forma electiva.

Grado 4: Potencialmente mortal; intervención radiológica o quirúrgica urgente.

Grado 5: Muerte.

-CISTITIS NO INFECTIVAS:

Grado 0: No efecto adverso.

Grado 1: Hematuria microscópica; aumento mínimo de frecuencia, urgencia, disuria o nicturia; aparición de incontinencia.

Grado 2: Hematuria moderada; aumento moderado de la frecuencia, urgencia, disuria, nicturia o incontinencia; se indica la colocación de un catéter urinario o irrigación de la vejiga; limitante.

Grado 3: Hematuria macroscópica; transfusión; medicamentos intravenosos; hospitalización indicada; intervención endoscópica, quirúrgica o radiológico de forma electiva.

Grado 4: Potencialmente mortal; intervención radiológica o quirúrgica urgente.

Grado 5: Muerte.

- ESPASMOS VESICALES:

Grado 0: No efecto adverso

Grado 1: Antiespasmódicos

Grado 2: Hospitalización

- RETENCIÓN AGUDA DE ORINA:

Grado 0: No efecto adverso

Grado 1: Urinario, suprapúbico o catéter intermitente no indicada, se puede vaciamiento de orina residual.

Grado 2: Colocación de catéter urinario, suprapúbico o intermitente; Indicación de medicación.

Grado 3: intervención endoscópica, quirúrgica o radiológico de forma electiva; pérdida de masa renal.

Grado 4: Potencialmente mortal; intervención radiológica o quirúrgica urgente; Fallo renal.

Grado 5: Muerte.

- HEMATURIA:

Grado 0: No efecto adverso

Grado 1: Asintomático; diagnóstico clínico u observaciones; intervención no indicada

Grado 2: Sintomático; catéter urinario con irrigación de la vejiga; limitación de las actividades diarias.

Grado 3: Hematuria macroscópica; transfusión; medicamentos intravenosos; hospitalización indicada; intervención endoscópica, quirúrgica o radiológico de forma electiva.

Grado 4: Potencialmente mortal; intervención radiológica o quirúrgica urgente.

Grado 5: Muerte.

- URGENCIA MICCIONAL:

Grado 0: No efecto adverso

Grado 1: Presente

Grado 2: Manejo médico; limitación de las actividades diarias

- FRECUENCIA MICCIONAL:

Grado 0: No efecto adverso

Grado 1: Presente

Grado 2: Manejo médico; limitación de las actividades diarias.

Además, todos los pacientes rellenan los cuestionarios de IPSS que evalúa la gravedad de los síntomas del tracto urinario inferior. Son cuestionarios de 7 preguntas con 5 posibles respuestas y puntuación en un rango de 0 a 35 (0-7 sintomatología leve, 8-19 sintomatología moderada y 20-35 sintomatología grave), asimismo comprende también una pregunta de calidad de vida con una puntuación entre 0-6.

Por otro lado, para evaluar con más precisión a los pacientes con posible VH, estos rellenan el cuestionario OABq-SF, que evalúa el impacto de la calidad de vida en pacientes mediante la realización de 19 preguntas distribuidas en 2 escalas que valoran el impacto en la calidad de vida y el grado de molestia en las dimensiones de sueño, interacción social, preocupación y adaptación (Arlandis Salvador et al, 2012). En cualquier caso, estos cuestionarios de VH están diseñados no solo para discernir quien puede tener VH, si no también en aquellos que la tienen, los estratifica según sus síntomas y la calidad de vida que les deteriora.

**Figura 13:** Cuestionario IPSS aportado a todos los pacientes participantes.

**ESCALA INTERNACIONAL DE SÍNTOMAS PROSTÁTICOS (IPSS)**

El IPSS es un cuestionario validado utilizado para evaluar la gravedad de los síntomas del tracto urinario inferior (STUI) asociados a la hiperplasia benigna de próstata (HBP) en los hombres.

Lea los enunciados y seleccione la puntuación que mejor represente los síntomas que padece. Escriba su puntuación en la columna de la derecha.

	Ninguna	Menos de 1 vez de cada 5	Menos de la mitad de las veces	Aproximadamente la mitad de las veces	Más de la mitad de las veces	Casi siempre	SU PUNTAJACIÓN
<b>Vaciado incompleto:</b> Durante el último mes, ¿cuántas veces ha tenido la sensación de no vaciar completamente la vejiga al terminar de orinar?	0	1	2	3	4	5	
<b>Frecuencia:</b> Durante el último mes, ¿cuántas veces ha tenido que volver a orinar antes de dos horas después de haber orinado?	0	1	2	3	4	5	
<b>Intermitencia:</b> Durante el último mes, ¿cuántas veces ha notado que, al orinar, paraba y comenzaba de nuevo varias veces?	0	1	2	3	4	5	
<b>Urgencia:</b> Durante el último mes, ¿cuántas veces ha tenido dificultad para aguantarse las ganas de orinar?	0	1	2	3	4	5	
<b>Chorro débil:</b> Durante el último mes, ¿cuántas veces ha observado que el chorro de orina es débil?	0	1	2	3	4	5	
<b>Esfuerzo:</b> Durante el último mes, ¿cuántas veces ha tenido que apretar o hacer fuerza para comenzar a orinar?	0	1	2	3	4	5	
	Ninguna	1 vez	2 veces	3 veces	4 veces	5 veces o +	SU PUNTAJACIÓN
<b>Nicturia:</b> Durante el último mes, ¿cuántas veces ha tenido que levantarse a orinar durante la noche, desde que se ha acostado hasta levantarse por la mañana?	0	1	2	3	4	5	

PUNTAJACIÓN TOTAL DEL IPSS.....

Suma las puntuaciones y escriba el total en el recuadro de la derecha.

1 a 7 = Sintomatología leve  
 8 a 19 = Sintomatología moderada  
 20 a 35 = Sintomatología grave

	Encantado	Muy satisfecho	Más bien satisfecho	Tan satisfecho como insatisfecho	Más bien insatisfecho	Muy insatisfecho	Fatal
<b>Vaciado incompleto:</b> Durante el último mes, ¿cuántas veces ha tenido la sensación de no vaciar completamente la vejiga al terminar de orinar?	0	1	2	3	4	5	6

Su puntuación a la pregunta de "calidad de vida" no debería añadirse a su puntuación total del IPSS.

Una vez completado, entregue este formulario al médico para comentar los resultados.

**Figura 14:** Cuestionario OABq-SF aportado a todos los pacientes participantes.

Número de identificación del paciente: \_\_\_\_\_

Iniciales del paciente: \_\_\_\_\_

**Cuestionario sobre vejiga hiperactiva**

En este cuestionario encontrará preguntas sobre cuánto le han molestado determinados síntomas de la vejiga durante las últimas 4 semanas. Marque una  o  en la casilla que mejor describa cuánto le molestó cada síntoma durante las últimas 4 semanas. No hay respuestas correctas ni incorrectas. Asegúrese de responder a todas las preguntas.

Durante las últimas 4 semanas, ¿cuánto le molestó...	Nada	Un poco	Algo	Bas- tante	Mucho	Muchí- simo
1. Tener deseos molestos de orinar?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
2. Tener deseos repentinos de orinar con poco o ningún aviso?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
3. Tener pérdida accidental de pequeñas cantidades de orina?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
4. Tener que orinar por la noche?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
5. Despertarse por la noche porque tenía que orinar?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
6. Tener pérdida de orina asociada con un fuerte deseo de orinar?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

Número de identificación del paciente: \_\_\_\_\_

Iniciales del paciente: \_\_\_\_\_

En las siguientes preguntas, piense sobre los síntomas generales de su vejiga durante las últimas 4 semanas y el efecto que han tenido en su vida. Responda a cada pregunta lo mejor posible indicando la frecuencia en que se ha sentido así. Marque una  $\checkmark$  o  $\times$  en la casilla que mejor responda a cada pregunta.

Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia sus síntomas de la vejiga...	Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Muchas veces	Casi siempre	Siempre
1. Le hicieron planear "rutas de escape" hacia el baño en lugares públicos?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
2. Le hicieron sentir que tenía algo que no estaba bien?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
3. Interfirieron con su capacidad de descansar por la noche?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
4. Le hicieron sentirse frustrado(a) o irritado(a) por la cantidad de tiempo que pasa en el baño?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
5. Le hicieron evitar actividades lejos de baños (como caminar, correr, hacer excursiones)?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
6. Lo/La despertaron mientras dormía?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
7. Le hicieron disminuir las actividades físicas (ejercicio, deportes, etc.)?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
8. Le causaron problemas con su pareja o cónyuge?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
9. Le hicieron sentirse incómodo(a) al viajar con otras personas porque necesitaba parar para ir al baño?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
10. Influyeron en sus relaciones con familiares y amigos?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
11. Le dificultaron obtener la cantidad de sueño que necesitaba?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
12. Le dieron vergüenza?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
13. Le hicieron ubicar el baño más cercano en cuanto llegaba a un lugar en el que no había estado antes?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

© Copyright 2004 Pfizer. All rights reserved.

Spanish OAB-q SF, ver 1.0, 2004

2

## 5.4 RADIOTERAPIA

La radioterapia se llevó a cabo con los pacientes en posición decúbito supino con inmovilizador CIVCO CombiFix® y retractor de las rodillas y de los tobillos. La planificación del tratamiento se basó en un TAC de simulación realizada en las mismas condiciones que el tratamiento diario. El CTV fue definido según las directrices del RTOG (Michalski JM et al, 2010). Dependiendo de los factores de riesgo el CTV incluido fue: lecho

prostático, próstata, tercio proximal de vesículas seminales o vesículas seminales y áreas ganglionares en riesgo. Los OAR considerados fueron: el recto, la vejiga, las cabezas femorales y en los casos donde se incluían áreas ganglionares también el intestino delgado. El tratamiento de radioterapia externa fue administrado mediante técnica VMAT, una forma de IMRT. En la mayor parte de los pacientes fueron empleados 2 arcos de tratamiento. La verificación del correcto posicionamiento durante el tratamiento se realizó mediante Cone Beam CT diario previa al tratamiento. La dosis prescrita a >95% del PTV fue variable según criterio del médico prescriptor. El fraccionamiento más habitual es de 70Gy al PTV de mayor dosis a 2,5Gy/fracción seguido de un esquema más hipofraccionado de 60Gy a 3Gy/fracción. Los tratamientos fueron administrados diariamente, 5 días a la semana.

El promedio de tiempo transcurrido desde la radioterapia hasta el EUD fue de 126 días (4,2 meses) en un rango de 64-246 días y mediana de 107-108 días (3,5-3,6 meses).

## **5.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

La estadística descriptiva se resolvió con medidas de tendencia central y dispersión además de con representaciones gráficas con diagramas de barras, sectoriales o de otro tipo según procedía. Así, se realizó un análisis descriptivo previo en el que se comparan (mediante Chi<sup>2</sup>, t-student o Mann-Whitney) las principales características sociodemográficas, clínicas y otras de los pacientes según factores clave (edad y PR).

La estadística analítica para especificar la relación entre variables y su significación estadística se llevó a cabo con la sistemática siguiente: De cada paciente, se dispone de datos sociodemográficos y clínicos (posibles factores de riesgo) antes de radioterapia, además de mediciones de variables clínicas, de flujometría, urodinámicas y de variables subjetivas registradas en los cuestionarios y la entrevista, todas ellas en dos instantes de tiempo, antes o pre radioterapia (T0) o después o post radioterapia (T1). Asimismo, la EDAD (mayor o igual a 75 años y menor de 75 años) y la PROSTATECTOMIA (con o sin próstata) actuarán como factores clave; es decir, en este proyecto de tesis doctoral se miden distintas características de

los pacientes de la muestra, agrupados según esos factores clave (EDAD Y PROSTATECTOMÍA) en 2 momentos de tiempo. El test de Shapiro-Wilks (más potente que el de Kolmogorov-Smirnov cuando la muestra es pequeña), se utilizó para comprobar el ajuste de las variables a una distribución normal. Dada la diversidad de variables, cada una o un grupo de ellas, requerirá una metodología ajustada a su naturaleza, así:

A. Para las variables normalmente distribuidas, se aplicará un modelo lineal general (MLG) de medidas repetidas para una variable dependiente, factor intra-sujetos tiempo con 2 niveles y factor entre-sujetos Grupo (EDAD, PROSTATECTOMIA). El MLG de medidas repetidas, es un diseño mixto, GRUPO (efecto entre-sujetos) x TIEMPO (efecto intra-sujetos) con una variable dependiente. Se toma el enfoque univariado en vez de multivariado respecto a la variable de tiempo ya que existen 2 niveles del mismo.

El enfoque univariado (también conocido como el método de modelo mixto o split-plot) considera las variables dependientes como respuestas a los niveles de los factores intra-sujetos. Las mediciones en un sujeto deben ser una muestra de una distribución normal multivariada y las matrices de varianzas-covarianzas son las mismas en todas las casillas formadas por los efectos inter-sujetos. Se realizan ciertos supuestos sobre la matriz de varianzas-covarianzas de las variables dependientes. La validez del estadístico F utilizado en el enfoque univariado puede garantizarse si la matriz de varianzas-covarianzas es de forma circular (Huynh y Mandeville, 1979). Para contrastar este supuesto se puede utilizar la prueba de esfericidad de Mauchly, y como en un modelo con un factor tiempo de 2 instantes (pre y post) no es posible calcular la prueba de Mauchly; se asume, pues, la esfericidad. A recordar que la prueba de esfericidad de Mauchly o la W de Mauchly es una prueba estadística utilizada para validar un análisis de varianza de medidas repetidas, siendo junto con Greenhouse-Geisser, Huynh-Feldt y Lower-bound Estas, las medidas de asociación univariantes más comunes.

Por otro lado, El coeficiente de Eta al cuadrado ( $\eta^2$ ), se conoce como un índice general de correlación adaptado a datos en donde existe una regresión curvilínea, una relación no lineal, que al ser representadas en un

gráfico de nube de puntos describe una curva. Esto es de aplicación cuando solo hay una variable predictora, cuando hay mas de una, como es el caso, es preferible la aplicación de eta al cuadrado parcial. Este índice  $\eta^2$  (eta al cuadrado parcial) puede ser interpretado como el homólogo  $R^2$  de un análisis univariado, esto es, indica la proporción de la varianza general de las variables dependientes que es explicada por los predictores (variables independientes).

B. Para las variables no normalmente distribuidas, se aplicarán pruebas no paramétricas, pruebas Wilcoxon de comparación de distribuciones para muestras relacionadas entre períodos de tiempo para evaluar la evolución en cada grupo de pacientes y después pruebas Mann-Whitney de comparación de distribuciones para muestras independientes para comparar dichas evoluciones entre grupos.

Prueba de Wilcoxon, se utilizará para contrastar la homogeneidad de medianas en dos muestras relacionadas. Asimismo, la prueba de Mann-Whitney se empleará para contrastar si la distribución de un parámetro, cuando menos ordinal, es o no la misma en dos muestras independientes. Asimismo, la prueba de McNemar para proporciones o porcentajes permitirá detectar cambios en las respuestas causadas por la intervención experimental en los diseños del tipo antes-después.

El nivel de significatividad empleado en todos los análisis estadísticos ha sido del 5% ( $\alpha=0.05$ ). El p-valor es, suponiendo que no hay diferencias entre grupos, la probabilidad de que los resultados obtenidos puedan ser debidos al azar. Cuanto menor es el p-valor, menor será la probabilidad de que los resultados obtenidos se deban al azar y mayor evidencia habrá en contra de la hipótesis nula (inexistencia de diferencias). Cualquier p-valor menor a 0.05 es indicativo de una relación estadísticamente significativa. Por contra, un p-valor mayor o igual a 0.05 indica ausencia de relación.

C. La identificación de modelos predictivos para estimar la probabilidad de aparición de efectos adversos de incontinencia, frecuencia y urgencia se llevó a cabo mediante la aplicación de regresiones logísticas binarias. A destacar, que debido al bajo tamaño muestral (40 pacientes),

estos modelos de predicción no podrán ser validados en una muestra (80% / 20%) por lo que han de considerarse modelos exploratorios que detectarán tendencias que más adelante en modelos de mayor envergadura deberán confirmarse. Debido al elevado número de variables explicativas, se realizará un análisis bivalente previo para descartar, de antemano, aquellas variables no influyentes y reducir así el número de potenciales factores influyentes y reducir también el riesgo de incurrir en sobreestimación o *overfitting*<sup>1</sup> al tener muchas variables predictoras y poco tamaño muestral. Para minimizar también los efectos negativos de la sobreestimación, se aplicarán modelos de selección de variables por pasos. La selección de variables por pasos también permite detectar la multicolinealidad de manera que, si dos variables independientes están altamente relacionadas, sólo entrará una de ellas en el modelo (si es que ésta tiene impacto significativo).

El método utilizado será el de **Eliminación hacia atrás (Condiciona)** (Selección hacia atrás por pasos) en el que el contraste para la eliminación se basa en la probabilidad del estadístico de la razón de verosimilitud, el cuál se basa a su vez en las estimaciones condicionales de los parámetros. Se parte de un modelo con todas las variables independientes incluidas y se saca aquella con menor poder explicativo. A partir de este modelo se considera la segunda variable con menos capacidad explicativa, si la hay. Así, de forma sucesiva se van eliminando variables en el modelo siempre y cuando éste mejore respecto a las variables que están incluidas.

**Regresión logística:** El modelo multivariante logístico o logit expresa la probabilidad de que un paciente sufra un efecto adverso en función de variables urodinámicas y clínicas que hacen de variables independientes.

El modelo logístico expresa el *odds*<sup>2</sup> como función exponencial de las variables independientes:

$$\frac{p}{1 - p} = e^{\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n}$$

---

<sup>1</sup> La producción de un análisis que se corresponde demasiado estrechamente o exactamente con un conjunto particular de datos, y por lo tanto, no puede encajar datos adicionales o predecir futuras observaciones de manera fiable.

<sup>2</sup>El odds es la razón entre la probabilidad de sufrir efecto adverso y la probabilidad de no sufrirlo

Donde  $p$  es la probabilidad de sufrir efecto adverso y  $X_i$  ( $i=1,2,\dots, n$ ) son las variables independientes (urodinámicas y clínicas). Los  $\beta_i$  son los coeficientes de regresión, a estimar en el análisis. Notar que una manera equivalente de escribir la ecuación es:

$$\frac{p}{1-p} = e^{\beta_0} e^{\beta_1 X_1} e^{\beta_2 X_2} \dots e^{\beta_n X_n}$$

Es fácil ver que el aumento unitario de un determinado factor  $X_i$  (o la presencia de un factor respecto a la ausencia en caso de factores dicotómicos), multiplica el odds por el valor  $e^{\beta_i}$ . Por tanto, la influencia significativa de un factor se va a medir en términos de variación producida en el odds. La prueba de Hosmer y Lemeshow contrasta la calibración del modelo, esto es, el grado en que la probabilidad pronosticada se ajusta a la realidad.

En cualquier caso, Los modelos multivariantes logísticos o logits que se obtenga expresarán la probabilidad que tiene un paciente de sufrir un efecto adverso en función de los distintos factores clínicos contemplados. El análisis detectará, por tanto, qué aspectos incrementan significativamente la probabilidad de sufrir dicho efecto adverso. Del modelo final (el que incluye todas las variables significativas) se comprobará su validez mediante el AUC (área bajo la curva ROC) y el porcentaje de aciertos, así como su especificidad, sensibilidad y valores predictivos. Sin embargo el nivel de significatividad empleado en estos análisis ha sido del 10% ( $\alpha=0.1$ )<sup>3</sup>.

Todo el tratamiento estadístico de los datos se llevó a cabo con el programa estadístico IBM SPSS Statistics 25.0.0.

---

<sup>3</sup>Por su carácter exploratorio, se relaja el nivel de significatividad del 5% habitual al 10% para aumentar la capacidad predictiva de los modelos. El p-valor es, suponiendo que no hay diferencias entre grupos, la probabilidad de que los resultados obtenidos puedan ser debidos al azar. Cuanto menor es el p-valor, menor será la probabilidad de que los resultados obtenidos se deban al azar y mayor evidencia habrá en contra de la hipótesis nula (inexistencia de diferencias).  
Cualquier p-valor menor a 0.05 es indicativo de una relación estadísticamente significativa. Por contra, un p-valor mayor o igual a 0.05 indica ausencia de relación.

## **VI.- RESULTADOS**

**6.1.- De la muestra y sus características.**

**6.2.- De las características muestrales clínicas de flujometría libre y estudios urodinámicos antes y después de la radioterapia.**

**6.3.- De las características muestrales de la ecografía antes y después de la radioterapia.**

**6.4.- De las características muestrales de datos subjetivos (cuestionarios IPSS y OABq-SF) antes y después de la radioterapia.**

**6.5.- De la entrevista clínica CTCAE (grado de efecto adverso post-radioterapia).**

**6.6.- De la PSA antes y después de la aplicación de radioterapia modulada.**

**6.7.- Del modelo predictivo.**

## 6.1. DE LA MUESTRA Y SUS CARACTERÍSTICAS.

Las **tablas 5 y 6**, muestran las características personales, sociodemográficas, posibles factores de riesgo, intervenciones quirúrgicas, patologías y tratamientos registrados en los pacientes de la muestra antes de ser sometidos a radioterapia y que no van a tener correspondencia postradioterapia. Se observa en la tabla que a la mayoría de los pacientes (22) se les había realizado PR y también predominaban los menores de 75 años (26 casos), aunque el promedio de edad era de 71,5 años para un rango entre 61 y 81 años.

La procedencia del medio rural o urbano era similar con predominio de los pacientes sometidos a PR procedentes del medio urbano y los pacientes sometidos a radioterapia radical del medio rural. Una amplia mayoría (29) solo tenían estudios primarios, los pacientes sin PR eran 18 de ellos. Solo 9 pacientes eran fumadores o exfumadores. En relación a otros factores que podrían considerarse de riesgo, la mayoría de los pacientes eran dislipemicos (22) aunque solo 17 estaban tomando fármacos dislipemicos. Tratamiento hormonal lo recibían 17. Del resto de posibles patologías, la mas frecuentes era la hipertensión arterial (24 pacientes), seguida de la diabetes mellitus (14), ambas con tratamiento específico. Respecto a posibles intervenciones quirúrgicas a excepción de la PR, solo era relevante la cirugía abdominal realizada a 9 pacientes. Del total de 40 pacientes, 16 estaban incluidos el grupo I de pronóstico patológico, por 13 en el II y tan solo 3 en el V. Por el contrario, la mayoría de los pacientes (18) pacientes presentaban riesgo alto o muy alto por 14 de riesgo muy bajo o bajo.

En general, la influencia de la PR y de la edad en todas estas variables cualitativas o categóricas solo era significativa la PR en relación en relación al tipo de estudios.

El promedio de peso fue de 85,75 kg con similar sin diferencias importantes en función de la edad o la PR. Semejante tendencia sucedió con el índice de masa corporal que, con un promedio de 30,44 en el total de la

muestra, que apenas se modificaba teniendo en cuenta la PR o la edad. Sin embargo, la talla o altura registraba un promedio de 167,63 cm con diferencias significativas en función de la PR y no así de la edad. Por otro lado, el promedio de PSA fue de 9,6 ng/dl con pequeñas diferencias no significativas en relación a la PR y a la edad.

Tabla 5: Tabla descriptiva de características invariantes

	PROSTATECTOMIA RADICAL		p-valor Chi2	EDAD		p-valor Chi2	PROSTATECTOMIA RADICAL		PROSTATECTOMIA RADICAL		
	Total n (%)	No n (%)		Sí n (%)	<75 años n (%)		>=75 años n (%)	No n (%)	Sí n (%)	>=75 años n (%)	<75 años n (%)
<b>Total</b>	40 (100%)	18 (100%)	22 (100%)	26 (100%)	14 (100%)			10 (100%)	18 (100%)		
<b>Lugar Domicilio</b>											
Rural	19 (47,5%)	11 (61,1%)	8 (36,4%)	12 (46,2%)	7 (50%)	0,119		6 (60%)	7 (38,9%)		
Urbano	21 (52,5%)	7 (38,9%)	14 (63,6%)	14 (53,8%)	7 (50%)			4 (40%)	11 (61,1%)		
<b>Estudios</b>											
Primaria	29 (72,5%)	18 (100%)	11 (50%)	16 (61,5%)	13 (92,9%)	0,002		10 (100%)	8 (44,4%)		
Bachiller	5 (12,5%)	0 (0%)	5 (22,7%)	5 (19,2%)	0 (0%)			0 (0%)	5 (27,8%)		
Universitario	6 (15%)	0 (0%)	6 (27,3%)	5 (19,2%)	1 (7,1%)			0 (0%)	5 (27,8%)		
<b>Fumador</b>	3 (7,5%)	2 (11,1%)	1 (4,5%)	2 (7,7%)	1 (7,1%)	0,433		1 (10%)	1 (5,6%)		
<b>Exfumador</b>	6 (15%)	2 (11,1%)	4 (18,2%)	3 (11,5%)	3 (21,4%)	0,533		2 (20%)	3 (16,7%)		
<b>Hipertensión arterial</b>	24 (60%)	13 (72,2%)	11 (50%)	15 (57,7%)	9 (64,3%)	0,154		7 (70%)	9 (50%)		
Diabetes mellitus	14 (35%)	8 (44,4%)	6 (27,3%)	9 (34,6%)	5 (35,7%)	0,257		4 (40%)	5 (27,8%)		
<b>EPOC</b>	6 (15%)	4 (22,2%)	2 (9,1%)	3 (11,5%)	3 (21,4%)	0,247		3 (30%)	2 (11,1%)		
<b>Dislipemia</b>	22 (55%)	10 (55,6%)	12 (54,5%)	12 (46,2%)	10 (71,4%)	0,949		6 (60%)	8 (44,4%)		
<b>Cirugía abdominal</b>	9 (22,5%)	6 (33,3%)	3 (13,6%)	5 (19,2%)	4 (28,6%)	0,138		4 (40%)	3 (16,7%)		
Hormonoterapia	17 (42,5%)	12 (66,7%)	5 (22,7%)	10 (38,5%)	7 (50%)	0,005		7 (70%)	5 (27,8%)		
Antidiabético oral	13 (32,5%)	8 (44,4%)	5 (22,7%)	9 (34,6%)	4 (28,6%)	0,145		4 (40%)	5 (27,8%)		
<b>Tratamiento Antihipertensivo</b>	23 (57,5%)	13 (72,2%)	10 (45,5%)	14 (53,8%)	9 (64,3%)	0,088		7 (70%)	8 (44,4%)		
<b>Dislipemias</b>	17 (42,5%)	8 (44,4%)	9 (40,9%)	11 (42,3%)	6 (42,9%)	0,822		4 (40%)	7 (38,9%)		
1	16 (40%)	6 (33,3%)	10 (45,5%)	9 (34,6%)	7 (50%)	0,434		3 (30%)	6 (33,3%)		
2	13 (32,5%)	5 (27,8%)	8 (36,4%)	11 (42,3%)	2 (14,3%)			2 (20%)	8 (44,4%)		
3	3 (7,5%)	1 (5,6%)	2 (9,1%)	3 (11,5%)	0 (0%)			0 (0%)	2 (11,1%)		
4	5 (12,5%)	4 (22,2%)	1 (4,5%)	2 (7,7%)	3 (21,4%)			3 (30%)	1 (5,6%)		
5	3 (7,5%)	2 (11,1%)	1 (4,5%)	1 (3,8%)	2 (14,3%)			2 (20%)	1 (5,6%)		
<b>Riesgo muy bajo o bajo</b>	14 (35%)	6 (33,3%)	8 (36,4%)	9 (34,6%)	5 (35,7%)	0,070		3 (30%)	6 (33,3%)		
<b>Riesgo intermedio</b>	8 (20%)	1 (5,6%)	7 (31,8%)	6 (23,1%)	2 (14,3%)			1 (10%)	6 (33,3%)		
<b>Riesgo alto o muy alto</b>	18 (45%)	11 (61,1%)	7 (31,8%)	11 (42,3%)	7 (50%)			6 (60%)	6 (33,3%)		

**Tabla 6:** Análisis estadístico de las variables cualitativas en función de PR y la edad. Desviación estándar entre paréntesis.

	PROSTATECTOMIA RADICAL				EDAD				PROSTATECTOMIA RADICAL					
	Total		No		Sí		p-value		<75 años		>=75 años		p-value	
	n (media±S.D.)	n (media±S.D.)	n (media±S.D.)	n (media±S.D.)	n (media±S.D.)	n (media±S.D.)	t-student	t-student	n (media±S.D.)	n (media±S.D.)	n (media±S.D.)	n (media±S.D.)	t-student	t-student
Peso	40 (85,57± 12,3)	18 (84,39± 11,94)	22 (86,53± 12,77)	0,588	26 (85,8± 12,75)	14 (85,13± 11,85)	0,872	10 (83,98± 13,38)	18 (86,2± 13,82)	10 (163,9± 4,01)	18 (169,56± 5,66)	0,074	10 (163,9± 4,01)	18 (169,56± 5,66)
Talla	40 (167,63± 5,17)	18 (165,11± 4,09)	22 (169,68± 5,12)	0,003	26 (168,65± 5,28)	14 (165,71± 4,51)	0,541	10 (31,25± 4,8)	18 (29,93± 4,15)	10 (31,25± 4,8)	18 (29,93± 4,15)	0,541	10 (31,25± 4,8)	18 (29,93± 4,15)
Índice masa corporal	40 (30,44± 4,11)	18 (30,97± 4,49)	22 (30± 3,82)	0,470	26 (30,14± 4,14)	14 (30,99± 4,16)								
	n (media [Q1; Q2])	n (media [Q1; Q2])	n (media [Q1; Q2])	M-W	n (media [Q1; Q2])	n (media [Q1; Q2])	M-W	n (media [Q1; Q2])	n (media [Q1; Q2])	n (media [Q1; Q2])	n (media [Q1; Q2])	M-W	n (media [Q1; Q2])	n (media [Q1; Q2])
PSA al inicio pre-RDT	40 (9,62 [6,9;14,55])	18 (9,87 [7,4;22,7])	22 (9,15 [6,8;14,2])	0,411	26 (9,62 [6,9;14,9])	14 (9,95 [6,9;14,1])	0,812	10 (9,95 [6,9;13,8])	18 (9,15 [6,8;14,2])	10 (9,95 [6,9;13,8])	18 (9,15 [6,8;14,2])	0,812	10 (9,95 [6,9;13,8])	18 (9,15 [6,8;14,2])
días desde radioterapia hasta prueba urodinámica	40 (107,5 [92,5;152,5])	18 (106 [94;165])	22 (112,5 [92;149])	0,840	26 (112,5 [92;156])	14 (105,5 [94;119])	0,566	10 (106 [94;156])	18 (121,5 [85;149])	10 (106 [94;156])	18 (121,5 [85;149])	0,566	10 (106 [94;156])	18 (121,5 [85;149])

## 6.2. DE LAS CARACTERISTICAS MUESTRALES CLINICAS, DE FLUJOMETRIA LIBRE Y ESTUDIOS URODINÁMICOS ANTES Y DESPUES DE LA RADIOTERAPIA.

La **tabla 7** muestra los datos descriptivos de estas variables para el total de muestra y en función de la presencia a no de PR y de la edad.

**Tabla 7:** Medias y/o porcentajes de variables de Flujiometría y Urodinámicas antes y después de radioterapia de intensidad modulada (RDT) en función de prostatectomía y la edad. Desviación estándar entre paréntesis

VARIABLE N= 40	TOTAL N= 40		PROSTATECTOMIA NO N=18		PROSTATECTOMIA SI N=22		Menor 75 años N= 26		Mayor o igual 75 años. N = 14	
	Pre RDT	Post RDT	pre RDT	Post RDT	pre RDT	Post RDT	pre RDT	Post RDT	pre RDT	Post RDT
<b>FLUJOMETRIA MICCIONAL LIBRE</b>										
Flujo máximo	17,675 (10.494)	16.725 (8.548)	12,611 (6,108)	11,389 (4,816)	21,091 (11,591)	21,091 (8,518)	20,192 (11,99)	19,385 (8,927)	13,000 (4,206)	11,786 (5,056)
Flujo medio	9.600 (6.609)	9.125 (4.898)	5,944 (3,171)	6,167 (2,915)	12,591 (7,222)	11,545 (4,828)	11,346 (7,31)	10,654 (5,067)	6,357 (3,296)	6,286 (2,84)
Tiempo micción	45.050 (38.636)	38.500 (20.409)	61,389 (52,302)	48,111 (21,257)	31,682 (11,906)	30,636 (16,241)	39,731 (21,451)	35,423 (20,1)	54,929 (58,581)	44,214 (20,457)
Volumen miccional	266.775 (82.193)	246.975 (95.602)	234,000 (86,066)	228,889 (79,136)	293,591 (69,826)	261,773 (106,745)	295,308 (71,419)	265,769 (97,312)	213,786 (76,196)	212,071 (84,795)
Volumen residual	32.050 (71.641)	36.925 (58.070)	63,778 (98,889)	61,056 (74,223)	6,091 (6,81)	17,182 (29,925)	14,615 (24,651)	25,154 (50,474)	64,429 (111,766)	58,786 (66,524)
<b>CISTOMANOMETRIA DE LLENADO</b>										
Acomodación Vesical	40.946 (31.053)	39.795 (27.922)	37,408 (26,185)	42,783 (34,714)	43,841 (34,876)	37,332 (21,409)	41,019 (31,282)	37,765 (22,133)	40,811 (31,797)	43,536 (37,062)
Presión con primera sensación miccional	4.500 (4.182)	4.150 (7.0379)	4,722 (3,286)	5,444 (9,685)	4,318 (4,864)	3,091 (3,663)	4,500 (4,32)	2,538 (3,49)	4,500 (4,071)	7,143 (10,502)
Volumen con primera sensación miccional	217.700 (96.119)	196.750 (94.484)	213,944 (85,612)	214,056 (109,808)	220,773 (105,843)	182,591 (84,028)	215,231 (91,788)	184,115 (87,964)	222,286 (107,144)	220,214 (110,16)
Presión con primer deseo miccional	6.525 (8.174)	5.425 (9.457)	5,333 (4,284)	7,611 (13,333)	7,500 (10,345)	3,636 (3,836)	6,615 (7,705)	3,115 (3,702)	6,357 (9,287)	9,714 (14,541)
Volumen con primer deseo miccional	247.350 (101.347)	229.100 (98.034)	248,778 (95,816)	240,000 (117,8)	246,182 (107,888)	220,182 (80,184)	242,192 (93,862)	218,154 (83,265)	256,929 (117,128)	249,429 (121,714)
Presión con deseo normal	9.625 (13.306)	6.475 (8.846)	9,778 (15,799)	8,222 (11,963)	9,500 (11,258)	5,045 (4,971)	8,154 (8,536)	5,077 (5,035)	12,357 (19,46)	9,071 (13,223)
Volumen con deseo normal	294.650 (99.151)	277.850 (105.390)	302,833 (88,836)	287,778 (114,434)	287,955 (108,464)	269,727 (99,363)	290,385 (95,488)	273,308 (106,147)	302,571 (108,877)	286,286 (107,405)
Presión con deseo fuerte	14.550 (12.991)	13.350 (13.794)	14,056 (13,588)	14,778 (17,114)	14,955 (12,789)	12,182 (10,635)	15,038 (13,113)	13,115 (10,901)	13,643 (13,2)	13,786 (18,494)
Volumen con deseo fuerte	373.650 (106.104)	341.325 (105.735)	373,167 (97,642)	338,056 (113,798)	374,045 (114,845)	344 (101,304)	375,731 (107,142)	344,154 (109,531)	369,786 (108,046)	336,071 (102,092)
Presión con deseo de urgencia	21.475 (19.107)	24.450 (20.270)	20,833 (18,264)	26,000 (24,636)	22,000 (20,183)	23,182 (16,37)	23,654 (21,211)	23,846 (17,421)	17,429 (14,244)	25,571 (25,434)
Volumen con deseo de urgencia	415.025 (109.841)	382.025 (105.953)	411 (115,789)	372,389 (117,877)	418,318 (107,369)	389,909 (97,239)	416,038 (101,617)	379,192 (108,877)	413,143 (127,795)	387,286 (104,096)
Incontinencia de orina de esfuerzo	3 (7.5%)	3 (7.5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (13,6%)	3 (13,6%)	3 (11,5%)	3 (11,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Hiperactividad del detrusor	12 (30.0%)	12 (30.0%)	8 (44.4%)	6 (33.3%)	4 (18.2%)	6 (27.3%)	8 (30.8%)	10 (38.5%)	4 (28.6%)	2 (14.3%)
Incontinencia de orina de urgencia	2 (5.0%)	5 (12.5%)	1 (5.6%)	2 (11.1%)	1 (4.5%)	3 (13.6%)	2 (7.7%)	5 (19.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
<b>ESTUDIO PRESION/FLUJO</b>										
Flujo miccional máximo	12.550 (8.246)	12.875 (7.845)	9,056 (4,123)	9,111 (4,536)	15,409 (9,669)	15,955 (8,693)	14,269 (9,224)	15,115 (8,595)	9,357 (4,845)	8,714 (3,73)
Flujo miccional medio	7.625 (5.852)	6.700 (4.304)	4,667 (2,401)	4,278 (1,965)	10,045 (6,729)	8,682 (4,704)	8,769 (6,421)	7,846 (4,654)	5,500 (3,995)	4,571 (2,533)
Tiempo de micción	92.325 (92.474)	73.850 (41.663)	120,833 (121,545)	85,167 (49,068)	69,000 (51,532)	64,591 (32,786)	70,346 (49,942)	64,654 (31,334)	133,143 (134,528)	90,929 (53,253)
Volumen miccional	369.950 (130.404)	357.700 (111.725)	307,833 (115,325)	300,111 (100,962)	420,773 (121,661)	404,818 (98,801)	393,308 (132,369)	379,385 (114,155)	326,571 (119,175)	317,429 (98,49)
Volumen residual	79.025 (46.375)	46.375 (74.295)	128,889 (97,778)	85,5 (94,368)	38,227 (74,227)	14,364 (28,827)	58,885 (77,433)	22,000 (36,618)	116,429 (117,53)	91,643 (104,249)
Presión de apertura del detrusor	41.300 (22.874)	46.250 (22.906)	50,667 (23,793)	55,222 (27,191)	33,636 (19,409)	38,909 (15,826)	37,5 (18,261)	42,538 (16,167)	48,357 (29,085)	53,143 (31,508)
Presión del detrusor con flujo máximo	43.475 (21.336)	46.000 (23.335)	54,111 (21,202)	60,111 (25,964)	34,773 (17,471)	34,455 (12,458)	39,769 (17,356)	40,346 (17,805)	50,357 (26,607)	56,5 (29,003)
Presión de cierre del detrusor	26.850 (20.234)	26.425 (16.139)	31,611 (21,374)	27,444 (15,823)	22,955 (18,846)	25,591 (16,715)	23,692 (20,135)	26,038 (15,888)	32,714 (19,789)	27,143 (17,177)
800 Index	24.550 (24.707)	24.575 (27.404)	36,000 (25,875)	42,444 (28,521)	15,182 (19,682)	9,955 (15,444)	19,769 (20,328)	16,769 (22,327)	33,429 (30,102)	39,071 (30,758)

Por otro lado, puesto que en este apartado se comprobará la evolución en el tiempo (pre y postradioterapia) de las variables y si dicha evolución difiere en función de la PR y la edad, es necesario determinar para cada variable su ajuste a la normalidad para posteriormente utilizar pruebas paramétricas o no. En esta línea y de acuerdo a la prueba de Shapiro-Wilks, las tres tablas siguientes muestran resaltadas en amarillo las variables que cumplen la condición de distribución normal y para las cuales se aplicaran pruebas MLG de medidas repetidas y para el resto, pruebas no paramétricas.

**Tabla 8:** Prueba de Shapiro-Wilks para una muestra

FLUJOMETRÍA LIBRE	Estadístico de prueba	Sig. asintótica(bilateral)
Flujo Maximo (pre radioterapia)	0,226	,000
Flujo Maximo (post radioterapia)	0,175	,003
Flujo Medio (pre radioterapia)	0,203	,000
Flujo Medio (post radioterapia)	0,110	,200
Tiempo Miccion (pre radioterapia)	0,234	,000
Tiempo Miccion (post radioterapia)	0,131	,080
Volumen Miccional (pre radioterapia)	0,122	,137
Volumen Miccional (post radioterapia)	0,131	,080
Volumen Residual (pre radioterapia)	0,364	,000
Volumen Residual (post radioterapia)	0,279	,000

Para las variables de FLUJOMETRIA, solo la variable volumen miccional se ajustaba a la normalidad y para ella aplicando el MLG ninguno de los índices de asociación en las pruebas de efectos intra-sujetos resulta significativo para ningún efecto. Es decir, no hay efecto tiempo (p-valor 0.403) ni hay efectos combinados: ni la PR (p-valor 0.601) ni la edad (p-valor 0.654) ni la combinación de ambos (p-valor 0.843) influyen en la manera en que el volumen se comporta a lo largo del tiempo (pre y postradioterapia).

**Tabla 9:** Tests of Within-Subjects Effects para el parámetro de volume miccional.

Origen		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared
Tiempo	Sphericity Assumed	4643,859	1	4643,859	,717	,403	,020
	Greenhouse-Geisser	4643,859	1,000	4643,859	,717	,403	,020
	Huynh-Feldt	4643,859	1,000	4643,859	,717	,403	,020
	Lower-bound	4643,859	1,000	4643,859	,717	,403	,020
tiempo * PROSTATECTOMIA RADICAL	Sphericity Assumed	1803,599	1	1803,599	,279	,601	,008
	Greenhouse-Geisser	1803,599	1,000	1803,599	,279	,601	,008
	Huynh-Feldt	1803,599	1,000	1803,599	,279	,601	,008
	Lower-bound	1803,599	1,000	1803,599	,279	,601	,008
tiempo * EDAD_TRAMOS	Sphericity Assumed	1325,065	1	1325,065	,205	,654	,006
	Greenhouse-Geisser	1325,065	1,000	1325,065	,205	,654	,006
	Huynh-Feldt	1325,065	1,000	1325,065	,205	,654	,006
	Lower-bound	1325,065	1,000	1325,065	,205	,654	,006
tiempo * PROSTATECTOMIA RADICAL * EDAD_TRAMOS	Sphericity Assumed	258,215	1	258,215	,040	,843	,001
	Greenhouse-Geisser	258,215	1,000	258,215	,040	,843	,001
	Huynh-Feldt	258,215	1,000	258,215	,040	,843	,001
	Lower-bound	258,215	1,000	258,215	,040	,843	,001
Error(tiempo)	Sphericity Assumed	233021,068	36	6472,807			
	Greenhouse-Geisser	233021,068	36,000	6472,807			
	Huynh-Feldt	233021,068	36,000	6472,807			
	Lower-bound	233021,068	36,000	6472,807			

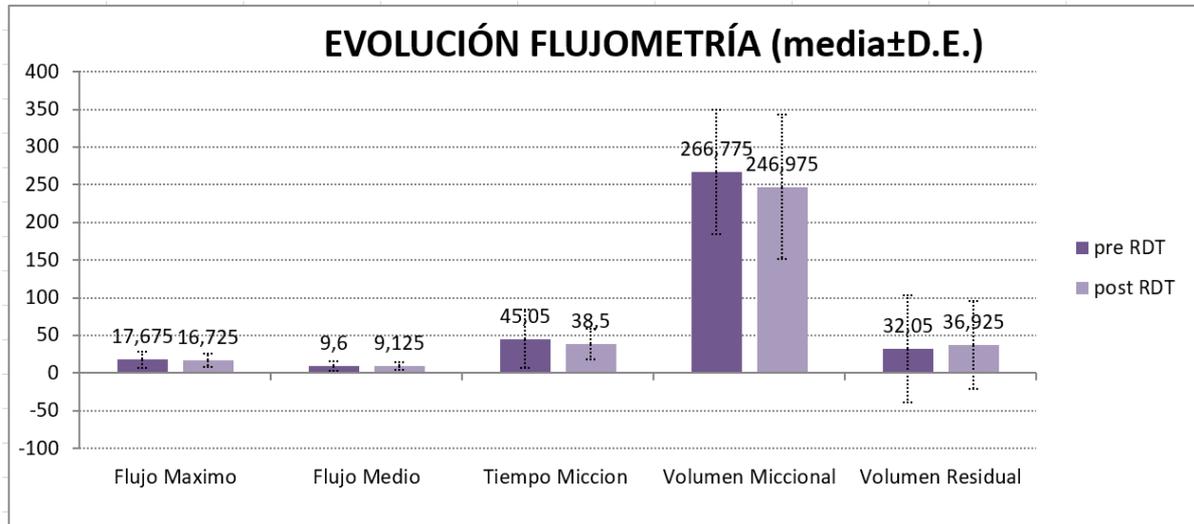
Para el resto de variables de flujometría no ajustadas a normalidad se utilizó el test de Wilcoxon pre-post. El resultado fue que no existe evolución pre-post en ninguno de los parámetros ( $p$ -valores Wilcoxon  $>0.05$ ) para el efecto tiempo. Tampoco se produce variación significativa en ningún grupo definido por la edad, la PR y la combinación de ambos ( $p$ -valores  $>0.05$ ).

**Tabla 10:** Variables de flujometría no ajustadas a normalidad.

p-valor Wilcoxon	Efecto Tiempo (pre- post)	Efecto Tiempo*EDAD		Efecto Tiempo*PROSTATECTOMIA RADICAL		Efecto Tiempo*EDAD*PROSTATECTOMIA RADICAL			
		<75	≥75	No	Sí	<75 y No	<75 y Sí	≥75 y No	≥75 y Sí
Flujo Maximo	0.967	0.819	0.327	0.637	0.754	1.000	0.611	0.669	0.066
Flujo Medio	0.983	0.986	0.943	0.418	0.796	0.865	0.339	0.975	0.180
Tiempo Miccion	0.422	0.382	0.826	0.198	0.889	0.262	0.475	0.653	0.465
Volumen Residual	0.147	0.419	1.000	0.983	0.305	1.000	0.878	0.308	0.854

La **figura 15**, muestra una grafica de la evolución de las variables de flujometría antes y después de someterse a radioterapia.

**Figura 15:** Evolución de las variables de flujometría antes y después de radioterapia.



Para las variables URODINAMICAS, siete cumplían el criterio de distribución normal y el resultado de la aplicación del MLG fue el siguiente, **tabla 10**.

**Tabla 10:** Prueba de Shapiro-Wilks para una muestra.

URODINAMIA	Pre RADIOTERAPIA		Post RADIOTERAPIA	
	Estadístico de prueba	p-valor	Estadístico de prueba	p-valor
Volumen Residual	0,364	0	0,279	,000
Acomodacion Vesical	0,230	,000	0,155	,016
Presión con Primera Sensacion Miccional	0,177	,003	0,278	,000
Volumen con Primera Sensacion Miccional	0,099	,200	0,105	,200
Presión con Primer Deseo Miccional	0,278	,000	0,301	,000
Volumen con Primer Deseo Miccional	0,110	,200	0,142	,042
Presión con Deseo Normal	0,278	,000	0,232	,000
Volumen con Deseo Normal	0,088	,200	0,137	,058
Presión con Deseo Fuerte	0,217	,000	0,167	,007
Volumen con Deseo Fuerte	0,125	,117	0,060	,200
Presión con Urgencia Miccional	0,227	,000	0,147	,030
Volumen con Urgencia Miccional	0,089	,200	0,110	,200
Flujo Maximo	0,171	,005	0,194	,001
Flujo Medio	0,234	,000	0,229	,000
Tiempo Miccion	0,257	,000	0,210	,000
Volumen Miccional	0,086	,200	0,082	,200
Volumen Residual	0,205	,000	0,268	,000
Presion Apertura del detrusor	0,128	,097	0,195	,001
Presion del detrusor con Flujo Maximo	0,115	,200	0,191	,001
Presion de Cierre del detrusor	0,126	,113	0,111	,200
BOO Index	0,160	,011	0,160	,012

**Tabla 11:** Resultados del MLG para las variables urodinamicas normalmente distribuidas.

Esfericidad asumida <sup>4</sup> (p-valor <sup>5</sup> y Eta parcial al cuadrado)	Efecto Tiempo		Efecto tiempo*Prostatectomía radical		Efecto Tiempo*Edad		Efecto Tiempo*Prostatectomía radical*Edad	
	p-valor	η <sup>2</sup>	p-valor	η <sup>2</sup>	p-valor	η <sup>2</sup>	p-valor	η <sup>2</sup>
Volumen con Primera Sensacion Miccional	0.309	0.029	0.337	0.026	0.666	0.005	0.890	0.001
Volumen con Deseo Normal	0.195	0.046	0.744	0.003	0.901	0.000	0.486	0.014
Volumen con Deseo Fuerte	0.045	0.107	0.994	0.000	0.941	0.000	0.636	0.006
Volumen con Urgencia Miccional	0.026	0.131	0.677	0.005	0.596	0.008	0.629	0.007
Volumen Miccional	0.265	0.034	0.548	0.010	0.880	0.001	0.207	0.044
Presion de Cierre del detrusor	0.912	0.000	0.400	0.017	0.516	0.012	0.505	0.012

3Las cuatro medidas de asociación que se muestran en el enfoque univariante (esfericidad asumida, Greenhouse-Geisser, Huynh-Feldt, Límite inferior) arrojan los mismos resultados, por lo que se muestra únicamente una medida en representación de las demás.

4Significatividad del Estadístico F de las pruebas para los efectos intra-sujetos

5La variable Volumen con deseo fuerte presenta una tendencia (p-valor significativo al 10%, p-valor<0.10) a

disminuir entre pre y postradioterapia

Las medidas de asociación de los efectos intrasujetos para las variables de esta tabla muestra que sólo existe variación significativa pre-post para las variables volumen con deseo fuerte (p-valor 0.045) y volumen con urgencia miccional (p-valor 0.026)<sup>5</sup>. En ninguno de los dos casos, ni la PR ni la edad modifican o influyen en dicha evolución.

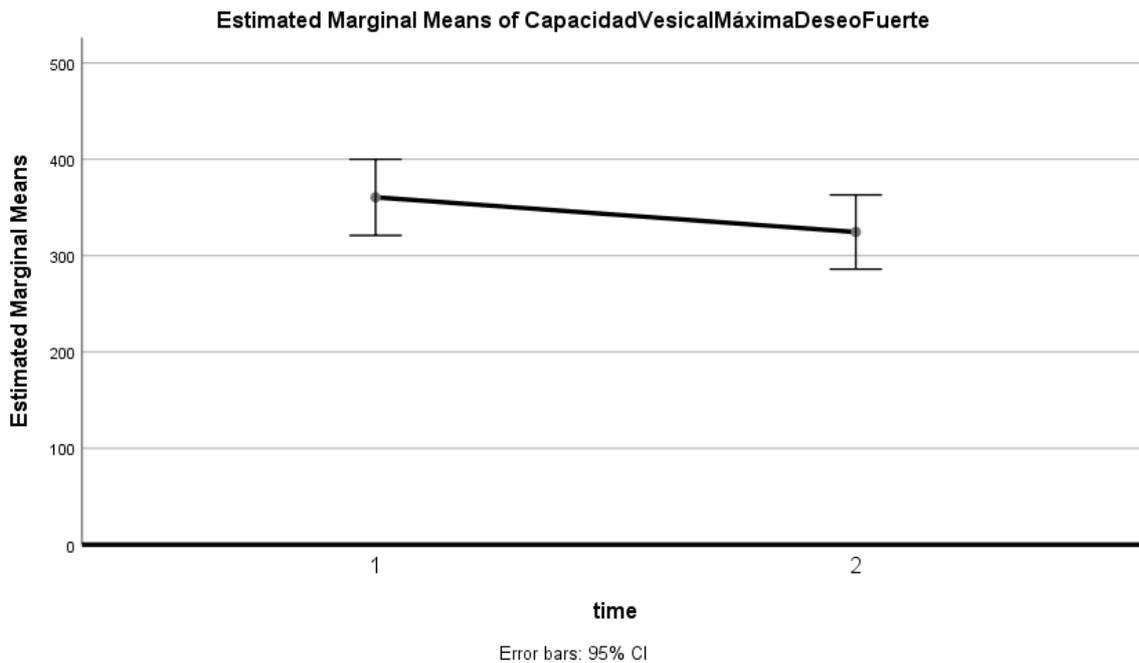
Para el volumen con deseo fuerte, se produce una disminución significativa media de 35 unidades tras la radioterapia, según se observa en la tabla siguiente.

**Tabla 12:** Valores de tendencia para el volumen con deseo fuerte.

Tiempo	Mean <sup>6</sup>	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
<b>pre</b>	360,583	19,496	321,042	400,123
<b>post</b>	324,563	19,014	286,001	363,124

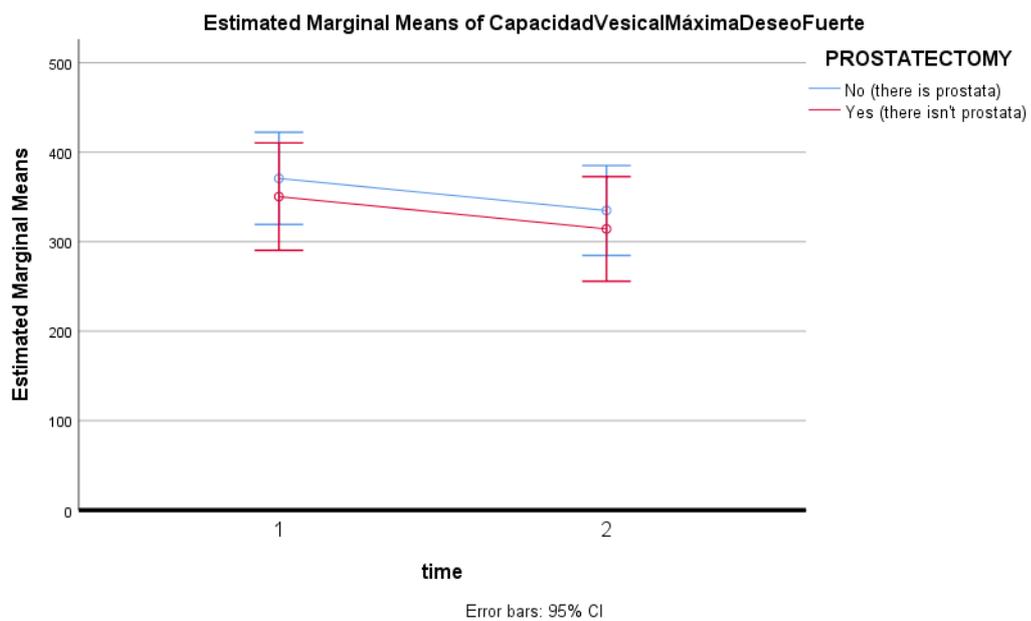
<sup>6</sup> Es la media marginal estimada (Estimated Marginal Means). En un modelo GLM de medidas repetidas, se calcula la respuesta media para cada factor, ajustada para cualquier otra variable en el modelo

**Figura 16:** Variación en el tiempo de la capacidad vesical medido desde el volumen miccional a deseo fuerte.

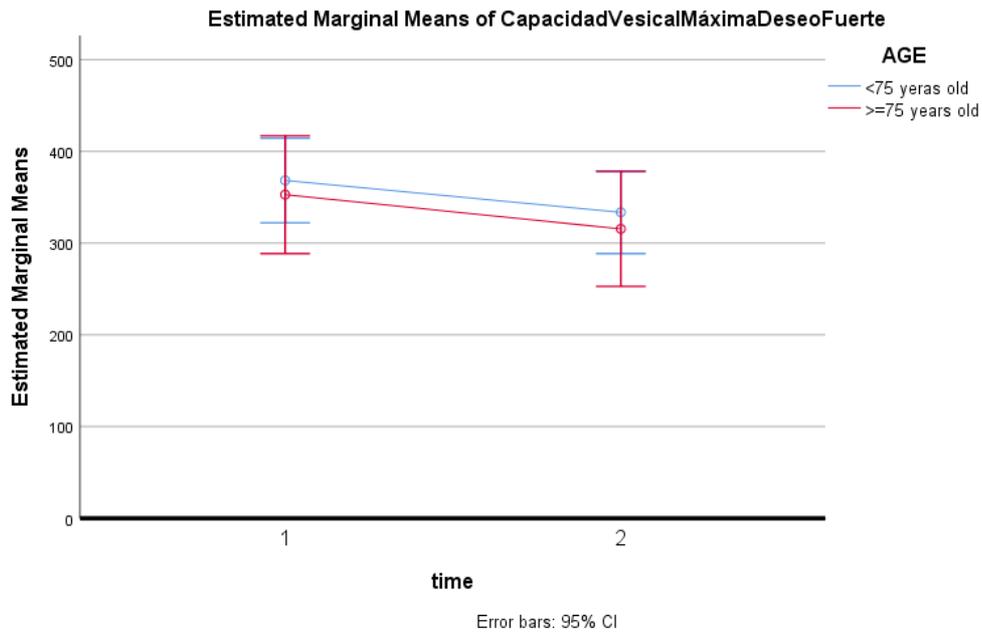


Sin embargo, ni la PR ni la edad tienen influencia en dicha disminución (p-valores 0.994 y 0.941, respectivamente), produciéndose de igual manera en los 4 grupos definidos por los 2 parámetros EDAD y PROSTATECTOMÍA RADICAL (líneas paralelas observables en los graficos insertados a continuación).

**Figura 17:** Variación en el tiempo de la capacidad vesical medido desde el volumen miccional a deseo fuerte con el parámetro de PR.

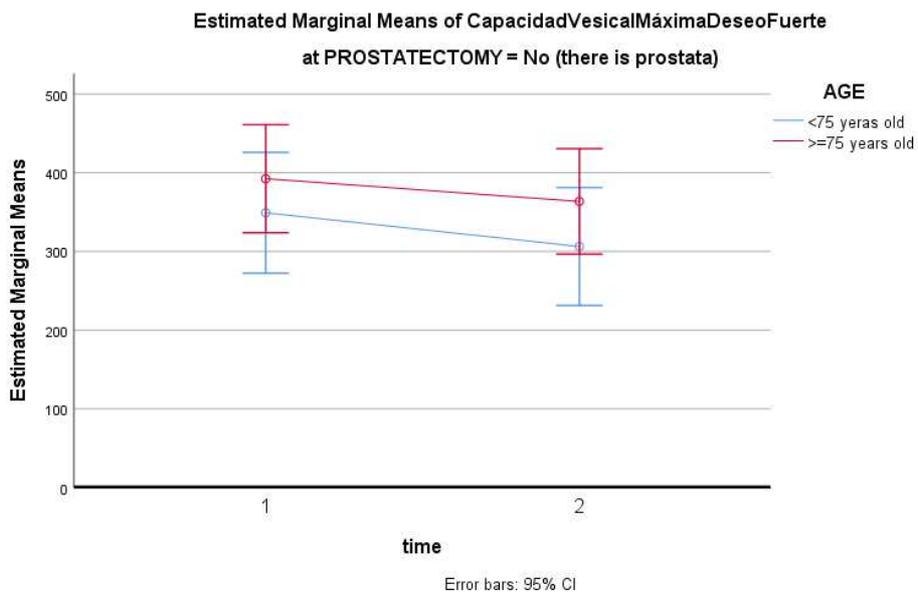


**Figura 18:** Variación en el tiempo de la capacidad vesical medido desde el volumen miccional a deseo fuerte con el parámetro de EDAD.

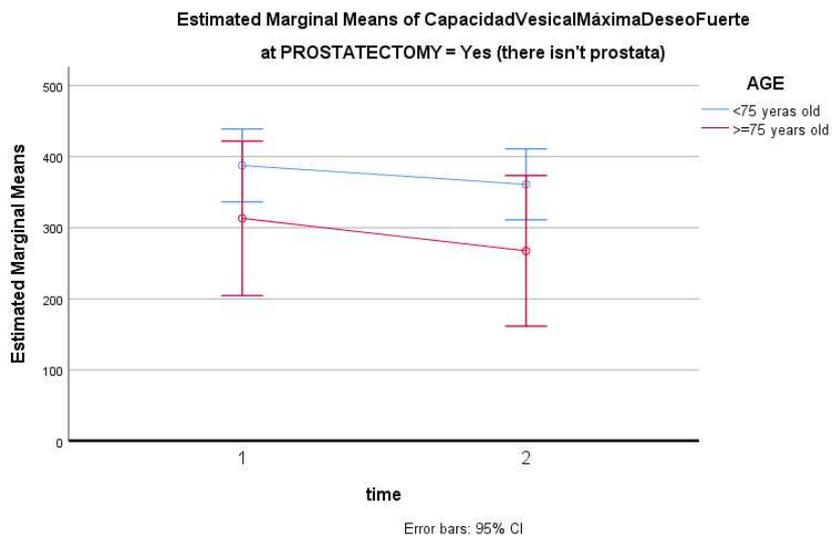


Tampoco la interacción PR con la edad tiene influencia (p-valor 0.636), produciéndose de igual manera en los 4 grupos definidos por la combinación EDAD y PROSTATECTOMÍA RADICAL (líneas paralelas observables en los graficos insertados a continuación).

**Figura 19:** Variación en el tiempo de la capacidad vesical medido desde el volumen miccional a deseo fuerte con el parámetro de EDAD y sin PR.



**Figura 20:** Variación en el tiempo de la capacidad vesical medido desde el volumen miccional a deseo fuerte con el parámetro de EDAD y con PR.



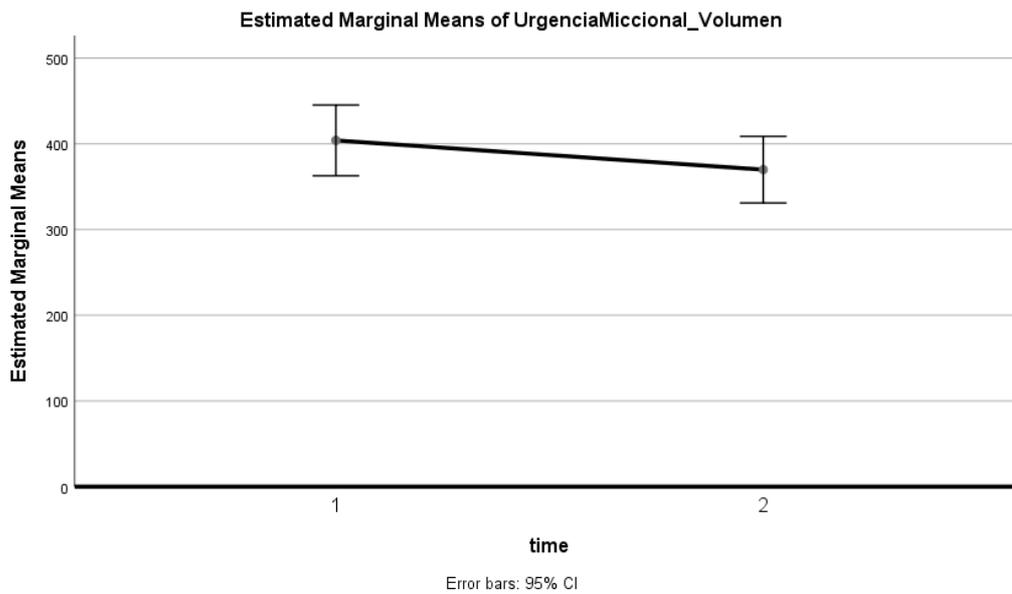
En cuanto a la otra variable normal significativa volumen con urgencia miccional, se produce una disminución media significativa de 34 unidades después de la radioterapia.

**Tabla 13:** Valores de tendencia para el volumen con deseo urgencia.

time	Mean <sup>6</sup>	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
1	403,997	20,357	362,710	445,283
2	369,880	19,184	330,972	408,788

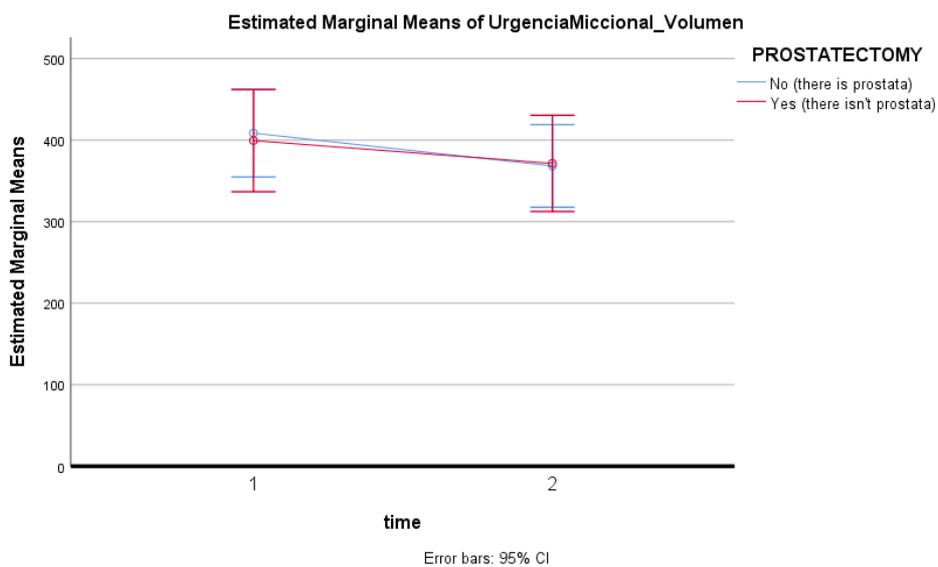
**Figura 21:** Variación en el tiempo del volumen miccional a deseo urgencia.

<sup>6</sup> Es la media marginal estimada: en un modelo GLM de medidas repetidas, se calcula la respuesta media para cada factor, ajustada para cualquier otra variable en el modelo

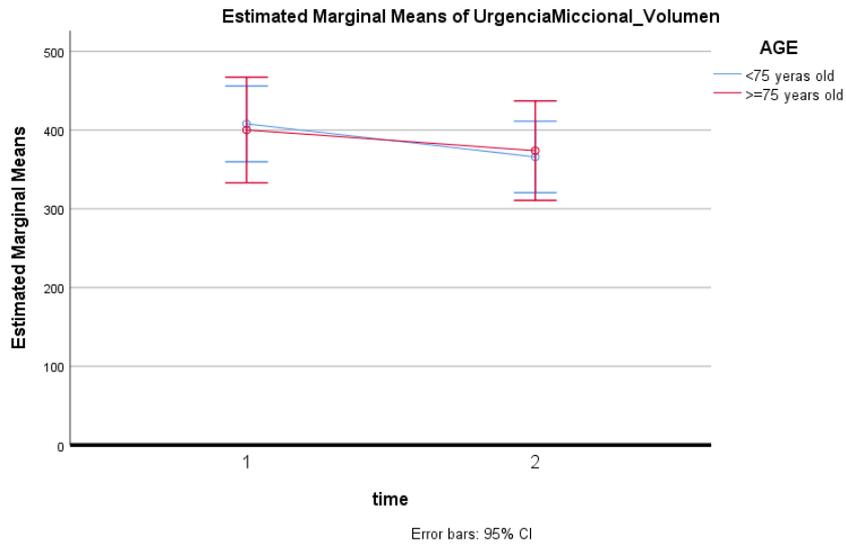


Sin embargo, ni la PR ni la edad tienen influencia en dicha disminución (p-valores 0.667 y 0.596, respectivamente), produciéndose de igual manera en los 4 grupos definidos por los 2 parámetros EDAD y PROSTATECTOMÍA RADICAL (líneas paralelas observables en los graficos insertados a continuación).

Figura 22: Variación en el tiempo del volumen miccional a deseo urgencia con el parámetro de PR.

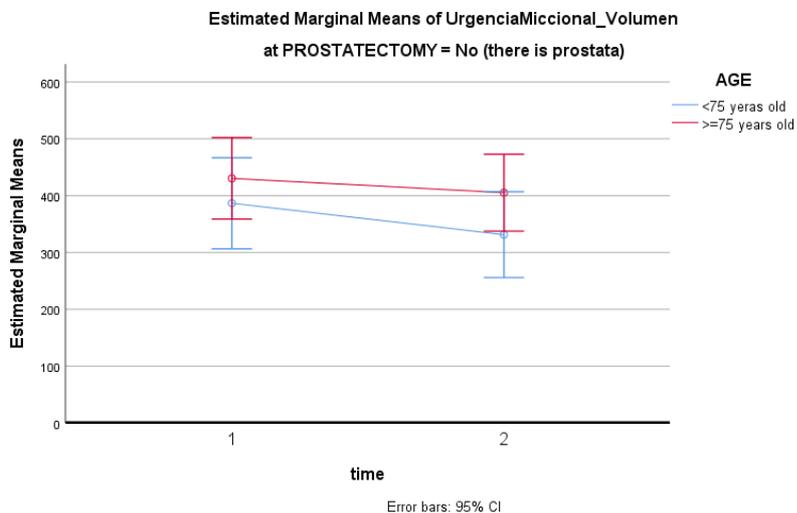


**Figura 23:** Variación en el tiempo del volumen miccional a deseo urgencia con el parámetro de EDAD.

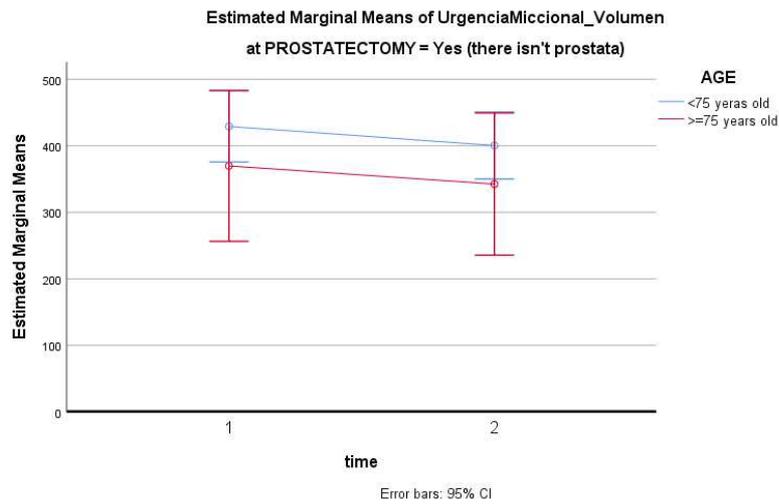


Tampoco la interacción PR con la edad tiene influencia (p-valor 0.629), produciéndose de igual manera en los 4 grupos definidos por la combinación EDAD y PROSTATECTOMÍA RADICAL (líneas paralelas observables en los graficos insertados a continuación).

**Figura 24:** Variación en el tiempo del volumen miccional a deseo urgencia con el parámetro de EDAD y sin PR.



**Figura 25:** Variación en el tiempo del volumen miccional a deseo urgencia con el parámetro de EDAD y con PR.



Para las variables URODINAMICAS con distribución no normal y para comprobar la evolución en el tiempo, el test de Wilcoxon pre-post ofreció el resultado siguiente:

**Tabla 14:** Análisis estadístico con test de Wilcoxon de las variables urodinámicas.

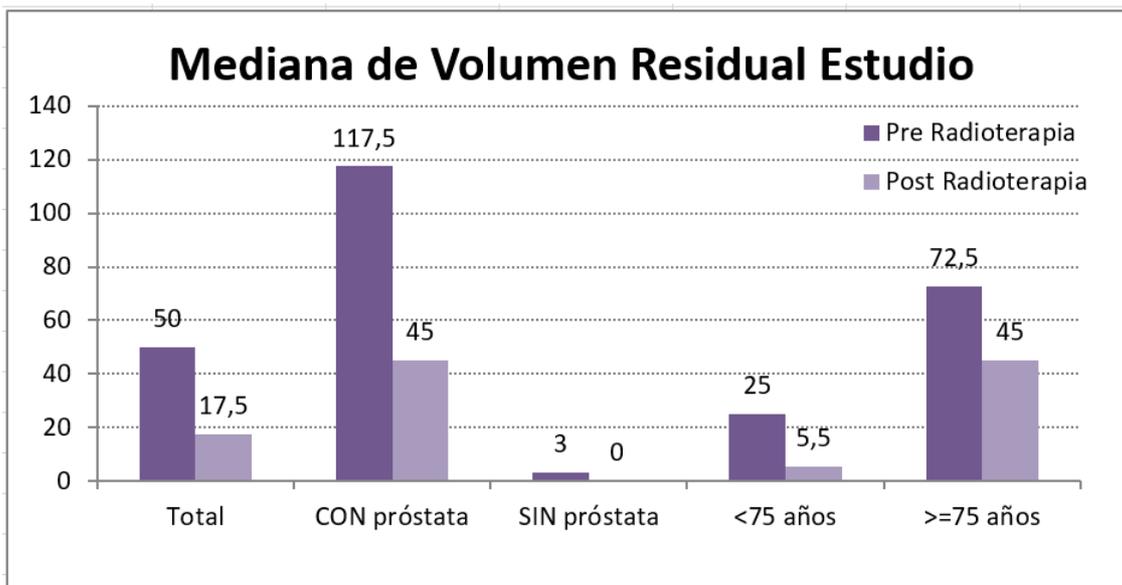
p-valor Wilcoxon	Efecto Tiempo (pre-post)	Efecto Tiempo*EDAD		Efecto Tiempo*PROSTATECTOMIA RADICAL		Efecto Tiempo*EDAD*PROSTATECTOMIA RADICAL			
		<75	>=75	No	Sí	<75 y No	<75 y Sí	>=75 y No	>=75 y Sí
		Acomodación Vesical	0.510	0.409	0.975	0.845	0.277	0.575	0.386
Presión con Primera Sensación miccional	0.216	0.057	0.753	0.275	0.410	0.106	0.858	0.168	0.581
Presión con Primer Deseo Miccional	0.184	0.038	0.593	0.471	0.259	0.105	0.646	0.172	0.751
Volumen con Primer Deseo Miccional	0.375	0.191	0.826	0.844	0.355	0.484	0.505	0.286	0.715
Presión con Deseo Normal	0.066	0.043	0.666	0.477	0.049	0.574	0.678	0.035	1.000
Presión con Deseo Fuerte	0.422	0.647	0.381	1.000	0.276	0.944	0.678	0.499	0.465
Presión con urgencia Miccional	0.545	0.859	0.397	0.663	0.684	0.889	0.508	0.810	0.715
Flujo Maximo	0.539	0.282	0.431	0.977	0.497	0.833	0.906	0.213	0.109
Flujo Medio	0.153	0.408	0.199	0.365	0.265	0.102	0.666	0.864	0.066
Tiempo Miccion	0.233	0.667	0.167	0.094	0.876	0.575	0.114	1.000	0.715
Volumen Residual	0.004	0.005	0.294	0.015	0.121	0.068	0.083	0.023	0.285
Presion de Apertura del detrusor	0.107	0.243	0.221	0.879	0.088	0.207	0.169	0.064	0.715
Presion del detrusor con Flujo Maximo	0.516	0.722	0.507	0.320	0.935	0.327	0.441	0.930	0.715
BOO Index	0.844	0.444	0.509	0.799	0.152	0.401	0.799	0.152	0.273

De todas estas variables, sólo existe evolución significativa pre-post global para Volumen Residual de manera que se produce una reducción en la mediana de 32.5 unidades. Esta disminución sólo se produce en los menores de 75 años (algo menos pronunciada) y en los que no tienen PR (más pronunciada aún).

**Tabla 15:** Medidas de tendencia central de la variable volumen residual.

		PROSTATECTOMIA RADICAL			EDAD		Sin PR		Con PR	
		Total	No	Si	<75 años	>=75 años	EDAD		EDAD	
							<75 años	>=75 años	<75 años	>=75 años
		Valid N	40	18	22	26	14	8	10	18
Volumen Residual (pre radioterapia)	Median	50,00	117,50	3,00	25,00	72,50	117,50	125,00	10,50	2,50
	Percentile 25	,00	60,00	,00	,00	30,00	30,00	70,00	,00	,00
	Percentile 75	120,00	170,00	40,00	115,00	190,00	130,00	200,00	50,00	17,50
Valid N	40	18	22	26	14	8	10	18	4	
Volumen Residual (post radioterapia)	Median	17,50	45,00	,00	5,50	45,00	27,50	70,00	,00	11,50
	Percentile 25	,00	20,00	,00	,00	15,00	15,00	20,00	,00	1,50
	Percentile 75	53,00	140,00	20,00	30,00	140,00	73,00	220,00	10,00	70,00

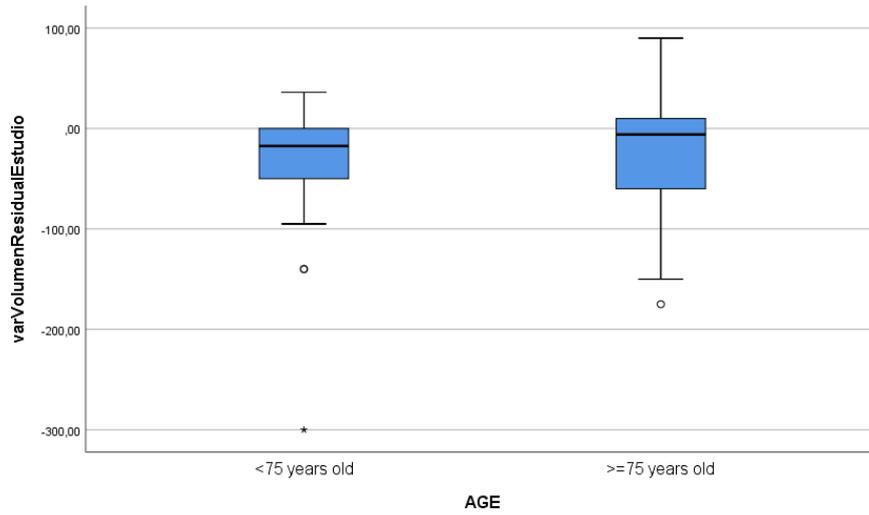
**Figura 26:** Gráfico evolutivo en el tiempo de la variable volumen residual.



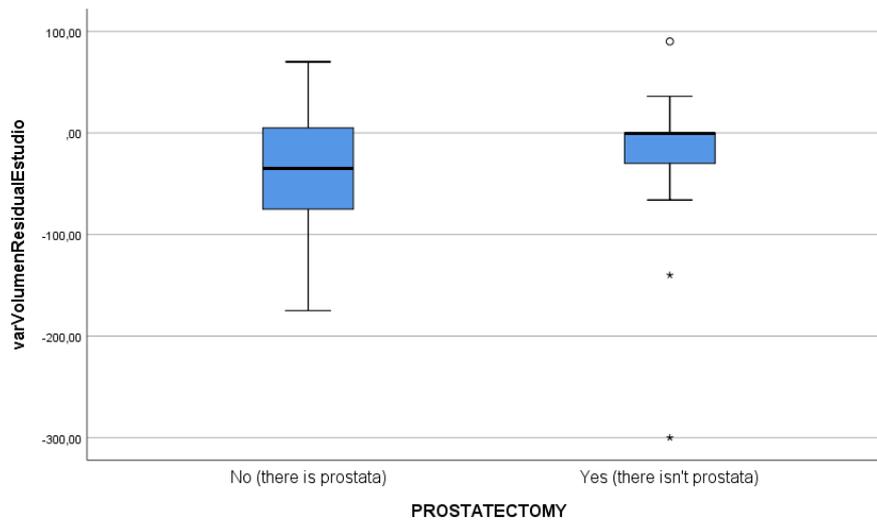
Sin embargo, a pesar de que sólo haya evolución en uno de los 2 grupos definidos por los factores clave, la prueba de Mann-Whitney para comparar distribuciones indica, con sus p-valores 0.685 y 0.180, respectivamente, que no se pueden considerar distintas las variaciones que se producen en ambos grupos. Este resultado que, a priori, puede parecer incongruente o contradictorio, se debe a la falta de potencia del test, debido, entre otras cosas, al pequeño tamaño muestral de los grupos y a la presencia de outliers.

En los siguientes gráficos de cajas, se observa la igualdad en las distribuciones de las variaciones sufridas por los parámetros (ValorParámetroPost-ValorParámetroPre).

**Figura 28:** Distribución de la variación del parámetro volumen residual con el parámetro de EDAD.



**Figura 29:** Distribución de la variación del parámetro volumen residual con el parámetro de PR.



Para la variable Presión con deseo normal se produce una tendencia (p-valor<0.10) a disminuir tras la radioterapia en 2 unidades la mediana. Esta tendencia se confirma en los menores de 75 años y en los que tienen PR (p-valores<0.05).

**Tabla 16:** Medidas de tendencia central de la variable Presión con deseo normal.

		PROSTATECTOMIA RADICAL			EDAD		Sin PR		Con PR	
		Total	No	Si	<75 años	>=75 años	EDAD		EDAD	
							<75 años	>=75 años	<75 años	>=75 años
Presión con Deseo Normal (pre radioterapia)	Valid N	40	18	22	26	14	8	10	18	4
	Median	6,00	6,00	5,50	6,00	4,50	6,00	4,50	5,50	5,50
	Percentile 25	2,00	4,00	2,00	4,00	2,00	5,50	2,00	2,00	3,00
	Percentile 75	11,00	7,00	11,00	11,00	11,00	7,00	11,00	11,00	22,50
Presión con Deseo Normal (post radioterapia)	Valid N	40	18	22	26	14	8	10	18	4
	Median	4,00	5,50	4,00	4,00	6,00	5,00	5,50	3,50	6,50
	Percentile 25	1,50	2,00	1,00	1,00	3,00	2,00	2,00	,00	5,00
	Percentile 75	9,00	10,00	7,00	9,00	9,00	10,00	10,00	6,00	8,00

Por otro lado, en el conjunto de estas variables urodinamicas no distribuidas normalmente se encuentran 3 variables dicotómicas de tipo

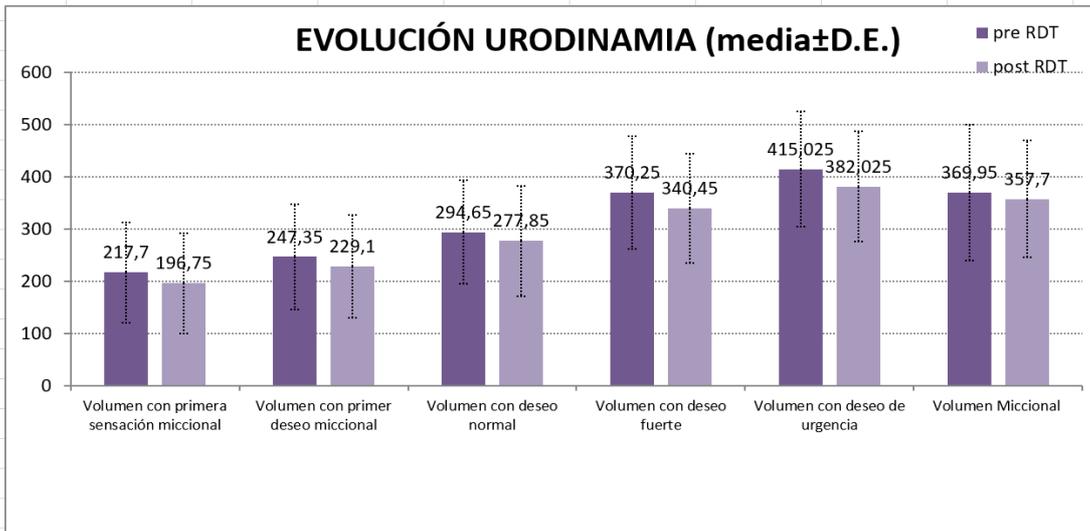
Sí/No para las que se aplicaron las pruebas de McNemar con el resultado global de que no existen cambios significativos en estas variables dicotómicas (p-valores>0.05). La tasa de cambios positivos (de no a sí o de 0 a 100) es estadísticamente igual que la tasa de cambios negativos (de sí a no o de 100 a 0).

**Tabla 17:** Análisis estadístico con pruebas de McNemar de las variables urodinámicas dicotómicas.

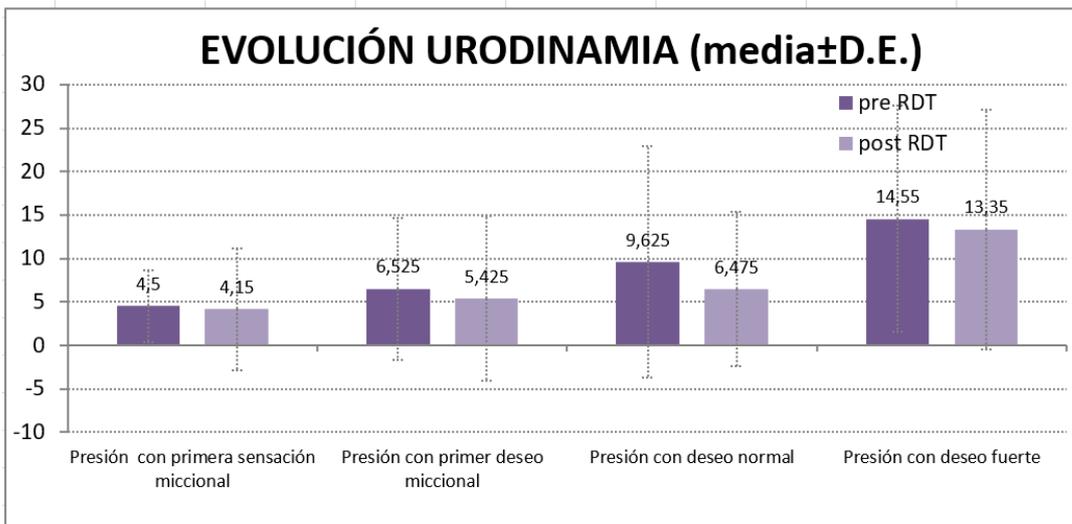
			Incontinencia de orina de esfuerzo (pre radioterapia)		Total	p-valor McNemar	
			no	Si			
Incontinencia de orina de esfuerzo (post radioterapia)	no	Count	35	2	37	1.000	
		% of Total	87,5%	5,0%			92,5%
	Si	Count	2	1	3		
		% of Total	5,0%	2,5%			7,5%
Total		Count	37	3	40		
		% of Total	92,5%	7,5%	100,0%		
			Incontinencia de orina de urgencia (pre radioterapia)		Total		p-valor McNemar
			no	Si			
Incontinencia de orina de urgencia (post radioterapia)	no	Count	34	1	35	0.375	
		% of Total	85,0%	2,5%			87,5%
	Si	Count	4	1	5		
		% of Total	10,0%	2,5%			12,5%
Total		Count	38	2	40		
		% of Total	95,0%	5,0%	100,0%		
			Hiperactividad del detrusor (pre radioterapia)		Total		p-valor McNemar
			no	Si			
Hiperactividad del detrusor (post radioterapia)	no	Count	23	5	28	1.000	
		% of Total	57,5%	12,5%			70,0%
	Si	Count	5	7	12		
		% of Total	12,5%	17,5%			30,0%
Total		Count	28	12	40		
		% of Total	70,0%	30,0%	100,0%		

Las siguientes imágenes muestran la evolución pre-post radioterapia de las variables urodinámicas en total y de las significativas en particular.

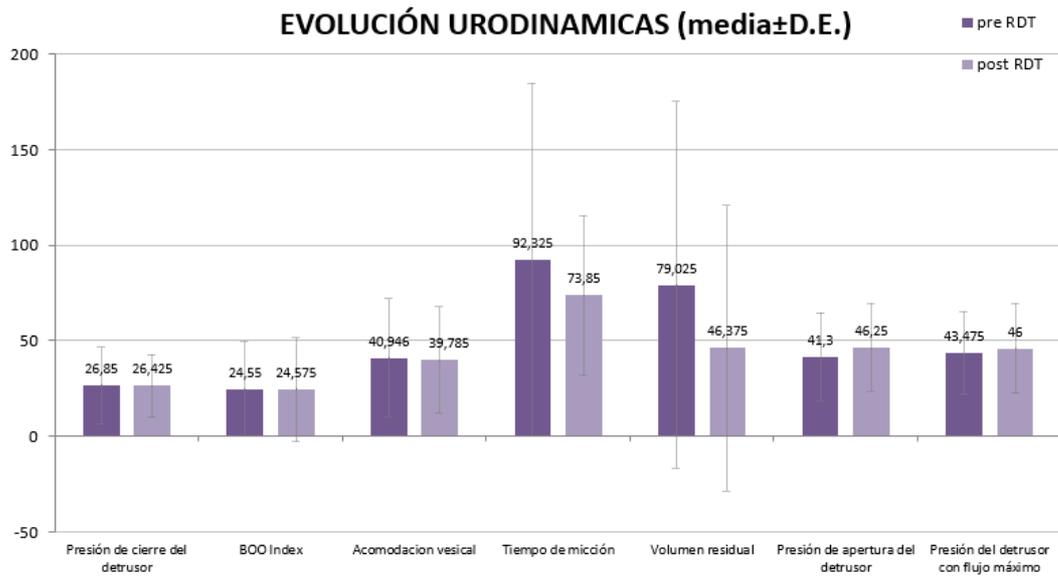
**Figura 30:** Evolución temporal de las variables de volumen pre y post radioterapia.



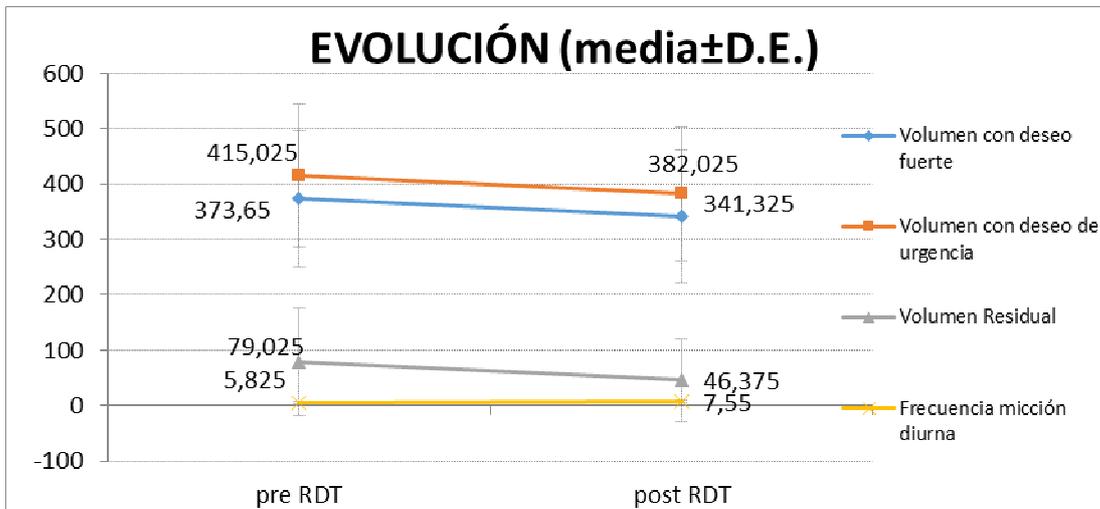
**Figura 31:** Evolución temporal de las variables de presión pre y post radioterapia.



**Figura 32:** Evolución temporal de variables urodinámicas pre y post radioterapia.



**Figura 33:** Evolución temporal de las variables significativas pre y post radioterapia.



Para las variables referidas a DATOS CLINICOS, solo el peso y el índice de masa corporal (IMC) mostraron una distribución normal. En la

siguiente tabla se muestran las medidas de asociación de los efectos intra sujetos para estas variables.

**Tabla 18:** Medidas de asociación de las variables clínicas.

DATOS CLÍNICOS	Estadístico de prueba	Sig. asintótica(bilateral)
Peso (pre radioterapia)	0,100	0,200
Peso (post radioterapia)	0,087	0,200
IMC (pre radioterapia)	0,113	0,200
IMC (post radioterapia)	0,104	0,200
Infecciones urinarias al año (pre radioterapia)	0,535	0,000
Infecciones urinarias al año (post radioterapia)	0,540	0,000
Frecuencia Miccional Diurna (pre radioterapia)	0,187	0,001
Frecuencia Miccional Diurna (post radioterapia)	0,170	0,005
Frecuencia Miccional Nocturna (pre radioterapia)	0,189	0,001
Frecuencia Miccional Nocturna (post radioterapia)	0,155	0,017

**Tabla 19:** Resultados del MLG para las variables clínicas normalmente distribuidas

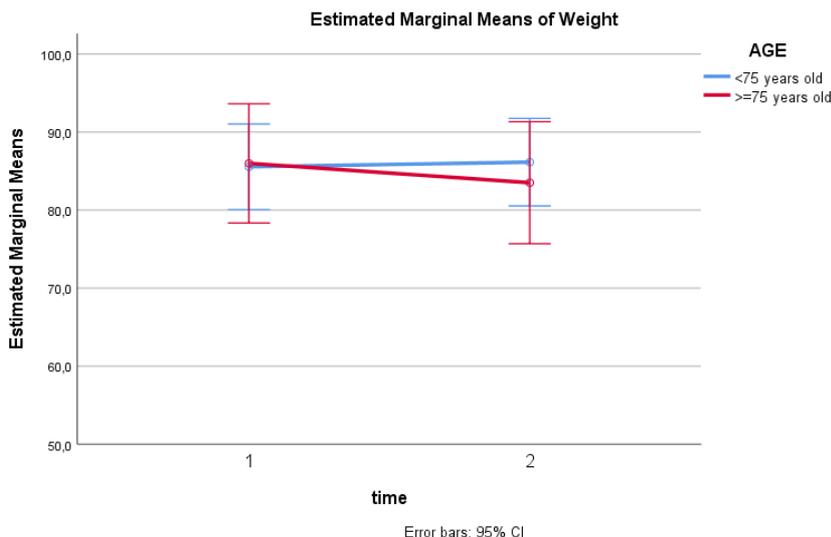
Esfericidad asumida <sup>7</sup> (p-valor <sup>8</sup> y Eta parcial al cuadrado)	Efecto Tiempo		Efecto tiempo*Prostatectomía radical		Efecto Tiempo*Edad		Efecto Tiempo*Prostatectomía radical*Edad	
	p-valor	η <sup>2</sup>	p-valor	η <sup>2</sup>	p-valor	η <sup>2</sup>	p-valor	η <sup>2</sup>
Peso	0.108	0.070	0.712	0.004	0.011	0.167	0.594	0.008
IMC	0.113	0.068	0.782	0.002	0.012	0.161	0.677	0.005

En general, no existe variación significativa entre el pre y el post radioterapia (efecto tiempo p-valor >0.05) ni para el peso ni para el IMC. Sin embargo, a pesar de esta invariación global, la edad sí influye en cómo se comportan dichos parámetros entre el pre y el post radioterapia, de manera que, mientras que en los menores de 75 años se produce un leve aumento, en los mayores de 75 se produce una disminución media de peso de 2.5 kilos.

**Tabla 20:** Valores de tendencia para la variable Peso.

EDAD	time	Media	Std. Error	95% Intervalo confianza	
				Límite inferior	Límite superior
<75 años	1	85,550	2,705	80,064	91,036
	2	86,144	2,768	80,530	91,759
>=75 años	1	85,990	3,766	78,352	93,628
	2	83,510	3,854	75,693	91,327

**Figura 34:** Variación en el tiempo del peso con el parámetro de EDAD.

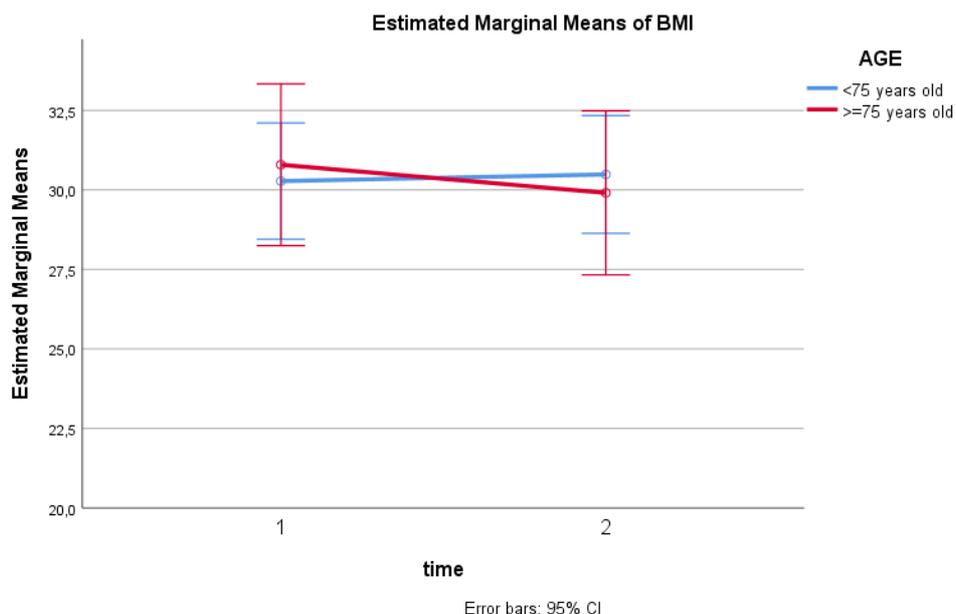


Al estar correlacionadas el peso y el IMC, éste se comporta de igual manera: Entre los menores de 75 años y apenas hay cambio mientras que en los mayores de 75 se produce una disminución del IMC tras la radioterapia.

**Tabla 21:** Valores de tendencia para la variable IMC.

EDAD	tiempo	Media	Std. Error	95% Intervalo confianza	
				Límite inferior	Límite superior
<75 años	1	30,277	,901	28,450	32,104
	2	30,486	,913	28,634	32,338
>=75 años	1	30,791	1,254	28,248	33,334
	2	29,906	1,271	27,328	32,485

**Figura 35:** Variación en el tiempo del IMC con el parámetro de EDAD.



Para las variables de DATOS CLINICOS no distribuidas normalmente y para comprobar la evolución en el tiempo, se utilizó el test de Wilcoxon pre-post radioterapia con los resultados siguientes:

**Tabla 22:** Análisis de las variables frecuencia miccional diurna y nocturna medidas con test de Wilcoxon.

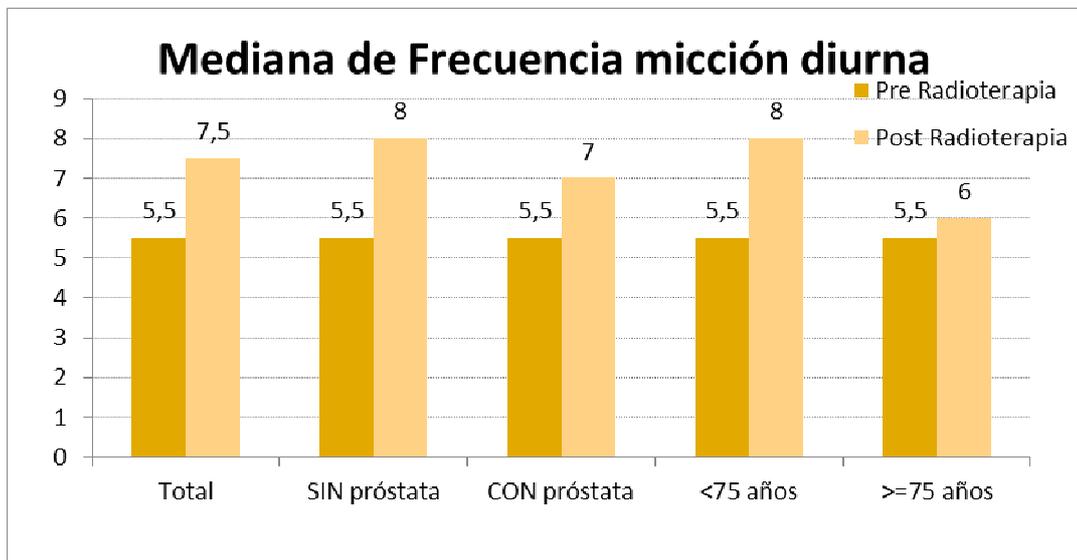
p-valor Wilcoxon	Efecto Tiempo (pre-post)	Efecto Tiempo*EDAD		Efecto Tiempo*PROSTATECTOMIA RADICAL		Efecto Tiempo*EDAD*PROSTATECTOMIA RADICAL			
		<75	>=75	No	Sí	<75 y No	<75 y Sí	>=75 y No	>=75 y Sí
Frecuencia micción diurna	0.003	0.013	0.095	0.025	0.046	0.172	0.073	0.040	1.000
Frecuencia micción nocturna	0.052	0.292	0.070	0.048	0.077	0.496	0.054	0.366	1.000

Los datos muestran una evolución significativa entre pre y post-radioterapia para la frecuencia micción diurna, de tal manera que la mediana aumenta en 2 unidades tras la radioterapia. Sin embargo, no existe efecto combinado tiempo ni con edad ni con PR ya que este mismo aumento se mantiene en cada uno de los grupos tanto de edad como de PR. De hecho, las pruebas de Mann-Whitney para comparar las distribuciones de las variaciones sufridas entre grupos indican, con sus p-valores 0.624 y 0.717, respectivamente, que las variaciones no difieren estadísticamente entre grupos.

**Tabla 23:** Medidas de tendencia central de las variables de frecuencia miccional diurna.

		PROSTATECTOMIA RADICAL			EDAD		PROSTATECTOMÍA RADICAL					
		Total	No	SI	<75 años	>=75 años	Total		No		SI	
							EDAD		EDAD		EDAD	
							<75 años	>=75 años	<75 años	>=75 años	<75 años	>=75 años
Frecuencia Miccional Diurna (pre radioterapia)	Valido N	40	18	22	26	14	26	14	8	10	18	4
	Media	5,82	6,00	5,68	5,77	5,93	5,77	5,93	6,25	5,80	5,56	6,25
	S.D.	1,69	1,71	1,70	1,56	1,98	1,56	1,98	1,58	1,87	1,54	2,50
	Mediana	5,50	5,50	5,50	5,50	5,50	5,50	5,50	6,50	5,00	5,00	6,50
	Percentil 25	5,00	5,00	4,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	4,00	4,50
	Percentil 75	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	6,00	7,00	8,00
Frecuencia Miccional Diurna (post radioterapia)	Valido N	40	18	22	26	14	26	14	8	10	18	4
	Media	7,55	7,67	7,45	7,81	7,07	7,81	7,07	8,00	7,40	7,72	6,25
	S.D.	3,10	2,50	3,57	3,48	2,27	3,48	2,27	2,73	2,41	3,83	1,89
	Mediana	7,50	8,00	7,00	8,00	6,00	8,00	6,00	8,00	7,00	7,50	5,50
	Percentil 25	5,00	6,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	6,00	6,00	4,00	5,00
	Percentil 75	9,00	9,00	9,00	9,00	9,00	9,00	9,00	10,00	9,00	9,00	7,50

Figura 36: Evolución temporal de las variables de frecuencia miccional diurna.



La frecuencia nocturna no experimenta variación global, aunque sí se aprecia un leve aumento de la frecuencia en los pacientes sin PR.

**Tabla 24:** Medidas de tendencia central de las variables de frecuencia miccional nocturna.

		PROSTATECTOMIA RADICAL			EDAD		PROSTATECTOMIA RADICAL					
		Total	No	Si	<75 años	>=75 años	Total		No		Si	
							EDAD		EDAD		EDAD	
							<75 años	>=75 años	<75 años	>=75 años	<75 años	>=75 años
Frecuencia Miccional Nocturna (pre radioterapia)	Valido N	40	18	22	26	14	26	14	8	10	18	4
	Media	1,88	2,39	1,45	1,62	2,36	1,62	2,36	2,38	2,40	1,28	2,25
	S.D.	1,38	1,54	1,10	1,27	1,50	1,27	1,50	1,51	1,65	1,02	1,26
	Mediana	2,00	2,00	1,50	2,00	2,00	2,00	2,00	2,50	2,00	1,00	2,00
	Percentil 25	1,00	2,00	1,00	1,00	2,00	1,00	2,00	1,50	2,00	,00	1,50
	Percentil 75	3,00	3,00	2,00	2,00	4,00	2,00	4,00	3,00	4,00	2,00	3,00
Frecuencia Miccional Nocturna (post radioterapia)	Valido N	40	18	22	26	14	26	14	8	10	18	4
	Media	2,22	3,00	1,59	1,85	2,93	1,85	2,93	2,75	3,20	1,44	2,25
	S.D.	1,64	1,64	1,37	1,57	1,59	1,57	1,59	1,75	1,62	1,34	1,50
	Mediana	2,00	3,00	1,00	2,00	3,00	2,00	3,00	2,50	3,00	1,00	2,00
	Percentil 25	1,00	2,00	1,00	1,00	2,00	1,00	2,00	2,00	2,00	,00	1,00
	Percentil 75	3,00	4,00	3,00	3,00	4,00	3,00	4,00	3,50	5,00	2,00	3,50

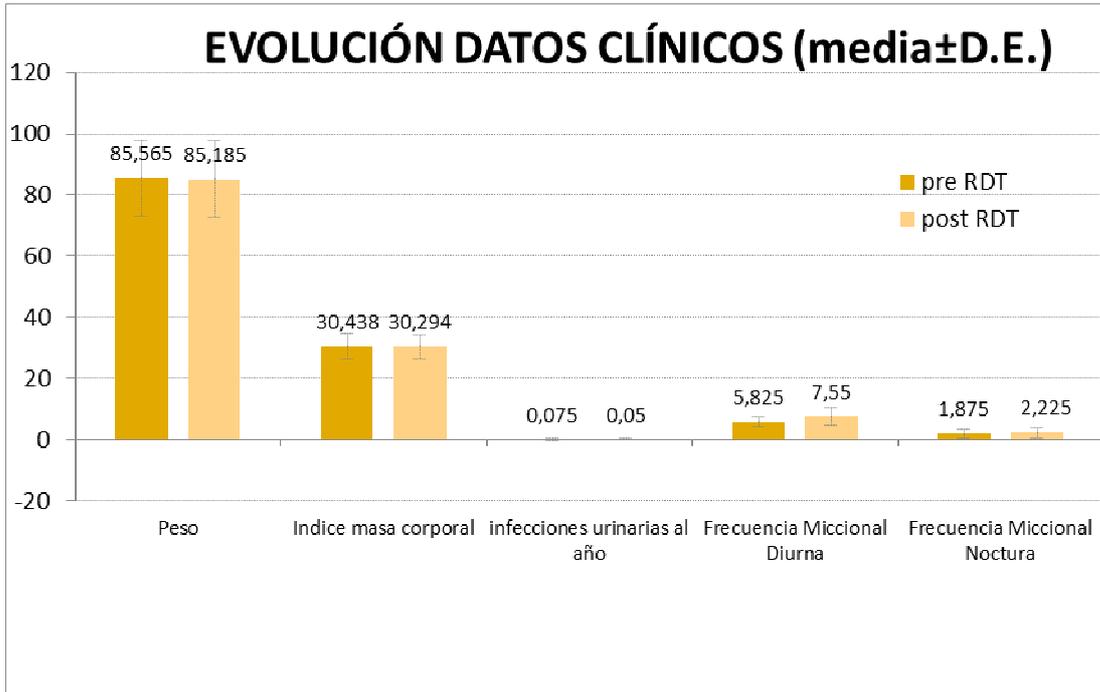
Por otro lado, la variable del número de infecciones al año se dicotomiza en “ninguna/una o más” y se aplica la prueba de McNemar para comprobar si ha habido cambio con el resultado de no se produce ninguna variación en la incidencia de infecciones de orina entre el pre y el post radioterapia.

**Tabla 25:** Análisis estadístico mediante prueba de McNemar para la variable ITU

		ITUs Año pre radioterapia		Total	p-valor McNemar	
		Ninguna	Una o más			
ITUs Año post radioterapia	Ninguna	Total	36	2	38	1.000
		% of Total	90,0%	5,0%	95,0%	
	Una o más	Total	2	0	2	
		% of Total	5,0%	0,0%	5,0%	
Total	Total	38	2	40		
	% of Total	95,0%	5,0%	100,0%		

La FIGURA siguiente muestra gráficamente la evolución de los datos llamados clínicos.

Figura 37: Evolución temporal de las variables de datos clínicos.



A modo de resumen y quizás para una mejor comprensión, las siguientes **tablas 26 y 27** muestran los p-valores de la evolución de todas las variables de este apartado (pre y post-radioterapia) en función del tiempo y de las interacciones tiempo/edad, tiempo/PR y tiempo/edad/PR, así como la media de la diferencia entre pre y post radioterapia de los datos de las variables urodinámicas, de flujometría miccional libre y clínicas con su p-valor.

**Tabla 26:** Promedios y p-value de las pruebas paramétricas (MLG), no paramétricas (Wilcoxon) y McNemar para flujometría y urodinamia. El p-value de la prueba paramétrica F es el resultado de los contrastes post-hoc del MLG de medidas repetidas y comprueba si hubo evolución significativa entre dos instantes de tiempo (pre y post radioterapia). SD, estándar deviation.

\* Significativo al 10% (p-valor<0.10)

\*\* significativo al 5% (p-valor<0.05)

\*\*\* significativo al 1% (p-valor<0.01).

		PRE RADIOTERAPIA	POST RADIOTERAPIA	VARIACIÓN		
		media <sup>1</sup> (SD.)	media (SD.)	Media de la Diferencia (SD)	p-valor	
<b>FLUJOMETRÍA MICCIONAL LIBRE</b>	Flujo máximo	17.675 (10.494)	16.725 (8.548)	-0.950 (9.024)	0.967 (Wilcoxon)	
	Flujo medio	9.600 (6.609)	9.125 (4.858)	-0.475 (5.344)	0.983 (Wilcoxon)	
	Tiempo de micción	45.050 (38.636)	38.500 (20.409)	-6.550 (33.368)	0.422 (Wilcoxon)	
	Volumen miccional	257.488 (84.093)	239.939 (109.959)	-17.549 (110.559)	0.403 (prueba F <sup>2</sup> )	
	Volumen residual	32.050 (71.641)	36.925 (58.070)	4.875 (63.937)	0.147 (Wilcoxon)	
<b>CISTOMANOMETRIA DE LLENADO</b>	Acomodación vesical	40.946 (31.053)	39.785 (27.922)	-1.161 (35.851)	0.510 (Wilcoxon)	
	Presión con primera sensación miccional	4.500 (4.181)	4.150 (7.036)	-0.350 (7.577)	0.216 (Wilcoxon)	
	Volumen con primera sensación miccional	209.663 (112.554)	191.711 (110.100)	-17.951 (94.113)	0.309 (Prueba F)	
	Presión con primer deseo miccional	6.525 (8.174)	5.425 (9.456)	-1.100 (12.591)	0.184 (Wilcoxon)	
	Volumen con primer deseo miccional	247.350 (101.346)	229.1 (98.033)	-18.250 (86.506)	0.375 (Wilcoxon)	
	Presión con deseo normal	9.625 (13.30)	6.475 (8.846)	-3.150 (14.764)	0.066* (Wilcoxon)	
	Volumen con deseo normal	288.581 (116.786)	267.135 (121.718)	-21.446 (86.335)	0.195 (Prueba F)	
	Presión con deseo fuerte	14.55 (12.991)	13.350 (13.794)	-1.200 (15.528)	0.422 (Wilcoxon)	
	Volumen con deseo fuerte	360.583 (123.305)	324.563 (120.253)	-36.020 (92.022)	0.045** (Prueba F)	
	Presión con deseo de urgencia	21.475 (19.106)	24.450 (20.269)	2.975 (23.859)	0.545 (Wilcoxon)	
	Volumen con deseo de urgencia	403.997 (128.751)	369.880 (121.333)	-34.117 (78.103)	0.026** (Prueba F)	
		tasa de cambios positivos <sup>3</sup>	tasa de cambios negativos <sup>4</sup>	Diferencia (puntos porcentuales)	p-valor McNemar	
		Incontinencia de orina de esfuerzo	5.0%	5.0%	0 pp	1.000
		Hiperactividad del detrusor	12.5%	12.5%	0 pp	1.000
		Incontinencia de orina de urgencia	10.0%	2.5%	7.5 pp	0.375
<b>ESTUDIO DE PRESIÓN/FLUJO</b>	Flujo miccional máximo	12.550 (8.246)	12.875 (7.845)	0.325 (6.338)	0.539 (Wilcoxon)	
	Flujo miccional medio	7.625 (5.851)	6.700 (4.303)	-0.925 (3.323)	0.153 (Wilcoxon)	
	Tiempo de micción	92.325 (92.474)	73.850 (41.662)	-18.475 (86.634)	0.233 (Wilcoxon)	
	Volumen miccional	361.532 (140.035)	339.617 (114.714)	-21.915 (104.525)	0.265 (Prueba F)	
	Volumen residual	79.025 (96.023)	46.375 (74.925)	-32.650 (70.280)	0.004*** (Wilcoxon)	
	Presión de apertura del detrusor	41.300 (22.874)	46.250 (22.906)	4.950 (24.022)	0.107 (Wilcoxon)	
	Presión del detrusor con flujo máximo	43.475 (21.336)	46.000 (23.334)	2.525 (21.982)	0.516 (Wilcoxon)	
	Presión de cierre del detrusor	28.571 (23.404)	28.124 (18.902)	-0.447 (21.708)	0.912 (Prueba F)	
<b>DATOS CLÍNICOS</b>	BOO Index	24.550 (24.707)	24.575 (27.403)	0.025 (22.763)	0.844 (Wilcoxon)	
	peso	85.770 (14.663)	84.827 (15.006)	-0.943 (3.335)	0.108 (Prueba F)	
	IMC	30.534 (4.882)	30.196 (4.950)	-0.338 (1.210)	0.113 (Prueba F)	
	Frecuencia micción diurna	5.825 (1.693)	7.550 (3.096)	1.725 (3.258)	0.003*** (Wilcoxon)	
	Frecuencia micción nocturna	1.875 (1.381)	2.225 (1.641)	0.350 (1.075)	0.052* (Wilcoxon)	
		tasa de cambios positivos <sup>5</sup>	tasa de cambios negativos <sup>6</sup>	Diferencia (puntos porcentuales)	p-valor McNemar	
	ITUs Año	5.0%	5.0%	0 pp	1.000	

<sup>1</sup> En los modelos ANOVA de medidas repetidas con más de un factor, se estiman las medias marginales estimadas que no son exactamente las medias muestrales. Para las pruebas no paramétricas (variables no normales), el estadístico que se compara es la mediana; sin embargo, se mostrará la media por coherencia con el resto de parámetros.

<sup>2</sup> Este p-valor proviene de la prueba paramétrica F de los contrastes post-hoc del ANOVA medidas repetidas: comprueba si ha habido evolución significativa entre 2 instantes de tiempo determinados (p-valor<0.05 indica que existe variación significativa del parámetro entre esos 2 instantes de tiempo)

<sup>3</sup> Cambio positivo: de un No en el pre a un Sí en el Post

<sup>4</sup> Cambio negativo: de un Sí en el pre a un No en el Post

<sup>5</sup> Cambio positivo: de alguna ITU en el pre a ninguna en el Post

<sup>6</sup> Cambio negativo: de ninguna en el pre a alguna en el Post

**Tabla 27:** P-values de las pruebas paramétricas, no paramétricas y de McNemar por efecto tiempo (pre y post radioterapia), por edad, por prostatectomía radical y por edad-prostatectomía radical.

1 Este p-valor proviene de la prueba paramétrica F de los contrastes post-hoc del ANOVA medidas repetidas: comprueba si ha habido evolución significativa entre 2 instantes de tiempo determinados.

2 Este p-valor proviene de la prueba paramétrica F de los contrastes post-hoc del ANOVA medidas repetidas: comprueba si ha habido diferencias significativas en la evolución según factor (edad o prostatectomía) (p-valor<0.05 indica que existen diferencias significativas según factor en la variación del parámetro).

- \* Significativo al 10% (p-valor<0.10)
- \*\* Significativo al 5% (p-valor<0.05)
- \*\*\* Significativo al 1% (p-valor<0.01)

P-VALORES (PRUEBA)	Efecto Tiempo (pre-post radioterapia)		Efecto Tiempo*EDAD		Efecto Tiempo*PROSTATECTOMIA RADICAL		Efecto Tiempo*EDAD*PROSTATECTOMIA RADICAL			
	<75	>=75	No	Si	<75 y No	<75 y Si	>=75 y No	>=75 y Si		
FLUJOMETRÍA MICCIONAL LIBRE	Flujo máximo	0.957 (Wilcoxon)	0.819 (W)	0.327 (W)	0.637 (W)	0.754 (W)	1.000 (W)	0.611 (W)	0.669 (W)	0.066 (W)
	Flujo medio	0.983 (W)	0.986 (W)	0.943 (W)	0.418 (W)	0.796 (W)	0.865 (W)	0.339 (W)	0.975 (W)	0.180 (W)
	Tiempo de micción	0.422 (W)	0.382 (W)	0.826 (W)	0.198 (W)	0.889 (W)	0.262 (W)	0.475 (W)	0.653 (W)	0.465 (W)
	Volumen miccional	0.403 (prueba F)	0.601 (F)			0.654 (F)			0.843 (F)	
	Volumen residual	0.147 (W)	0.419 (W)	1.000 (W)	0.983 (W)	0.305 (W)	1.000 (W)	0.878 (W)	0.308 (W)	0.854 (W)
CUSTOMANOMETRÍA DE LLENADO	Acomodación vesical	0.510 (W)	0.409 (W)	0.975 (W)	0.845 (W)	0.277 (W)	0.575 (W)	0.386 (W)	0.472 (W)	0.114 (W)
	Presión con primera sensación miccional	0.216 (W)	0.057* (W)	0.753 (W)	0.275 (W)	0.410 (W)	0.106 (W)	0.858 (W)	0.168 (W)	0.581 (W)
	Volumen con primera sensación miccional	0.309 (F)	0.337 (F)		0.666 (F)		0.890 (F)			
	Presión con primer deseo miccional	0.184 (W)	0.038** (W)	0.593 (W)	0.471 (W)	0.259 (W)	0.105 (W)	0.646 (W)	0.172 (W)	0.751 (W)
	Volumen con primer deseo miccional	0.375 (W)	0.191 (W)	0.826 (W)	0.844 (W)	0.355 (W)	0.484 (W)	0.505 (W)	0.286 (W)	0.715 (W)
	Presión con deseo normal	0.066* (W)	0.043** (W)	0.666 (W)	0.477 (W)	0.049** (W)	0.574 (W)	0.678 (W)	0.035** (W)	1.000 (W)
	Volumen con deseo normal	0.195 (F)	0.744 (F)		0.901 (F)		0.486 (F)			
	Presión con deseo fuerte	0.422 (W)	0.647 (W)	0.381 (W)	1.000 (W)	0.276 (W)	0.944 (W)	0.678 (W)	0.499 (W)	0.465 (W)
	Volumen con deseo fuerte	0.045** (F)	0.994 (F)		0.941 (F)		0.636 (F)			
	Presión con deseo de urgencia	0.545 (W)	0.859 (W)	0.397 (W)	0.663 (W)	0.684 (W)	0.889 (W)	0.508 (W)	0.810 (W)	0.715 (W)
ESTUDIO DE PRESIÓN/FLUJO	Volumen con deseo de urgencia	0.026** (F)	0.677 (F)		0.596 (F)		0.629 (F)			
	Incontinencia de orina de esfuerzo	1.000 (McNemar)	1.000 (McN)	.....	.....	1.000 (McN)	.....	1.000 (McN)	.....	.....
	Hiperactividad del detrusor	1.000 (McN)	0.727 (McN)	0.500 (McN)	0.500 (McN)	0.625 (McN)	1.000 (McN)	0.625 (McN)	0.500 (McN)	.....
	Incontinencia de orina de urgencia	0.375 (McN)	0.375 (McN)	.....	1.000 (McN)	0.500 (McN)	1.000 (McN)	0.500 (McN)	.....	.....
	Flujo miccional máximo	0.539 (W)	0.282 (W)	0.431 (W)	0.977 (W)	0.497 (W)	0.833 (W)	0.906 (W)	0.213 (W)	0.109 (W)
	Flujo miccional medio	0.153 (W)	0.408 (W)	0.199 (W)	0.365 (W)	0.265 (W)	0.102 (W)	0.666 (W)	0.864 (W)	0.066 (W)
	Tiempo de micción	0.233 (W)	0.667 (W)	0.167 (W)	0.094 (W)	0.876 (W)	0.575 (W)	0.114 (W)	1.000 (W)	0.715 (W)
	Volumen miccional	0.265 (F)	0.548 (F)		0.880 (F)		0.207 (F)			
	Volumen residual	0.004** (W)	0.005** (W)	0.294 (W)	0.015** (W)	0.121 (W)	0.068* (W)	0.083* (W)	0.023 (W)	0.285 (W)
	Presión de apertura del detrusor	0.107 (W)	0.243 (W)	0.221 (W)	0.879 (W)	0.088 (W)	0.207 (W)	0.169 (W)	0.064* (W)	0.715 (W)
	Presión del detrusor con flujo máximo	0.516 (W)	0.722 (W)	0.507 (W)	0.320 (W)	0.935 (W)	0.327 (W)	0.441 (W)	0.930 (W)	0.715 (W)
	Presión de cierre del detrusor	0.912 (F)	0.400 (F)		0.516 (F)		0.505 (F)			
	BOO Index	0.844 (W)	0.444 (W)	0.509 (W)	0.799 (W)	0.152 (W)	0.401 (W)	0.799 (W)	0.152 (W)	0.273 (W)
	Frecuencia micción diurna	0.003** (W)	0.013** (W)	0.095* (W)	0.025** (W)	0.046** (W)	0.172 (W)	0.073* (W)	0.040** (W)	1.000 (W)
	Frecuencia micción nocturna	0.052* (W)	0.292 (W)	0.070* (W)	0.048** (W)	0.077* (W)	0.496 (W)	0.054* (W)	0.366 (W)	1.000 (W)
Peso	0.108 (F)	0.712 (F)		0.011** (F)		0.594 (F)				
IMC	0.113 (F)	0.782 (F)		0.012** (F)		0.677 (F)				
ITU's año	1.000 (McN)	1.000 (McN)	1.000 (McN)	1.000 (McN)	.....	1.000 (McN)	.....	.....	.....	

### 6.3. DE LAS CARACTERÍSTICAS MUESTRALES DE LA ECOGRAFÍA ANTES Y DESPUÉS DE LA RADIOTERAPIA

Para las variables ecográficas, el test de Shapiro-Wilks reveló que sólo el volumen prostático se distribuía normalmente. Para las variables registradas en el epígrafe sedimento de orina (densidad, ph y hematuria), la densidad se ajustaba a una distribución normal, el resto no.

**Tabla 28:** Prueba de Shapiro-Wilks para las variables de ecografía.

ECOGRAFÍA	Estadístico de prueba	Sig. Asintótica (bilateral)
Volumen Prostático (pre radioterapia)	0,124	,200
Volumen Prostático (post radioterapia)	0,174	,200
Grosor pared vesical Cara Anterior Vejiga (pre radioterapia)	0,169	,006
Grosor pared vesical Cara Anterior Vejiga (post radioterapia)	0,121	,178
Volumen Vesical Medición (pre radioterapia)	0,127	,102
Volumen Vesical Medición (post radioterapia)	0,187	,002

**Tabla 29:** Prueba de Shapiro-Wilks para las variables de sedimento de orina

SEDIMENTO ORINA	Estadístico de prueba	Sig. Asintótica (bilateral)
Densidad (pre radioterapia)	0,129	,092c
Densidad (post radioterapia)	0,132	,076c
Ph (pre radioterapia)	0,248	,000c
Ph (post radioterapia)	0,199	,000c

Las **tablas 30 y 31**, recoge los promedios y los p valores de las variables ecográficas y del sedimento antes y después de radioterapia para la muestra total, por PR, por edad y por PR/edad.

**Tabla 30:** Análisis de los p-valores de las variables ecográficas.

	PROSTATECTOMIA										PROSTATECTOMIA Y EDAD															
	No (N=18)					Si (N=22)					<75 años (N=26)					>=75 años (N=14)					p-valor					
	Total (n=40)		pre RDT (sd)		post RDT (sd)		pre RDT (sd)		post RDT (sd)		pre RDT (sd)		post RDT (sd)		pre RDT (sd)		post RDT (sd)		pre RDT (sd)		post RDT (sd)		pre RDT (sd)		post RDT (sd)	
	pre RDT (sd)	post RDT (sd)	pre RDT (sd)	post RDT (sd)	pre RDT (sd)	post RDT (sd)	pre RDT (sd)	post RDT (sd)	pre RDT (sd)	post RDT (sd)	pre RDT (sd)	post RDT (sd)	pre RDT (sd)	post RDT (sd)	pre RDT (sd)	post RDT (sd)	pre RDT (sd)	post RDT (sd)	pre RDT (sd)	post RDT (sd)	pre RDT (sd)	post RDT (sd)	pre RDT (sd)	post RDT (sd)		
Volumen Prostático (cc)	(n=17) 45,562 (21,932)	(n=15) 35,930 (16,988)	(n=17) 45,562 (21,932)	(n=15) 35,930 (16,988)	(n=22) 2,782 (1,053)	(n=22) 2,932 (0,878)	(n=22) 2,782 (1,053)	(n=22) 2,932 (0,878)	(n=7) 44,765 (21,833)	(n=6) 41,722 (16,645)	(n=7) 44,765 (21,833)	(n=6) 41,722 (16,645)	(n=10) 46,359 (21,277)	(n=9) 30,139 (16,645)	(n=10) 46,359 (21,277)	(n=9) 30,139 (16,645)	(n=14) 3,192 (0,897)	(n=13) 3,192 (0,897)	(n=10) 3,32 (1,226)	(n=9) 3,444 (0,85)	(n=10) 3,32 (1,226)	(n=9) 3,444 (0,85)	(n=18) 2,911 (1,122)	(n=18) 3 (0,898)		
Grosor pared vesical (mm)	(n=40) 3,053 (1,109)	(n=38) 3,224 (0,944)	(n=40) 3,053 (1,109)	(n=38) 3,224 (0,944)	(n=16) 296,045 (35,344)	(n=22) 299,273 (42,51)	(n=16) 296,045 (35,344)	(n=22) 299,273 (42,51)	(n=26) 294,538 (33,512)	(n=25) 297,84 (39,547)	(n=26) 294,538 (33,512)	(n=25) 297,84 (39,547)	(n=14) 292,286 (38,486)	(n=13) 291,615 (43,952)	(n=14) 292,286 (38,486)	(n=13) 291,615 (43,952)	(n=10) 285,2 (31,531)	(n=9) 298,556 (47,867)	(n=10) 285,2 (31,531)	(n=9) 298,556 (47,867)	(n=18) 292,944 (31,372)	(n=18) 304,444 (43,29)				
Volumen Vesical Medición (cc)	(n=40) 293,75 (34,854)	(n=38) 295,711 (40,619)	(n=40) 293,75 (34,854)	(n=38) 295,711 (40,619)	0,31 (W)	0,389 (W)	0,31 (W)	0,389 (W)	0,917 (W)	0,943 (W)	0,917 (W)	0,943 (W)	0,433 (W)	0,433 (W)	0,433 (W)	0,433 (W)	0,889 (W)	0,889 (W)	0,205 (F)	0,205 (F)	0,205 (F)	0,205 (F)	0,205 (F)	0,205 (F)		

	no. <75 N=8		si. >=75 N=4	
	pre RDT (sd)	post RDT (sd)	pre RDT (sd)	post RDT (sd)
Volumen Prostático (cc)	(n=7) 44,765 (21,803)	(n=6) 41,722 (16,645)	(n=4) 2,2 (0,283)	(n=4) 2,625 (0,818)
Grosor pared vesical (mm)	(n=8) 3,463 (1,031)	(n=7) 3,857 (0,99)	(n=4) 2,2 (0,283)	(n=4) 2,76 (0,818)
Volumen Vesical Medición (cc)	(n=8) 298,125 (39,994)	(n=7) 280,857 (21,882)	(n=4) 310 (63,385)	(n=4) 276 (33,872)

(F): prueba F de los efectos intra-sujetos del MLG de medidas repetidas. Se muestran las medias marginales estimadas.

(W): prueba no paramétrica de Wilcoxon para muestras relacionadas.

Tabla 31: Análisis de los p-valores de las variables de sedimento de orina.

	PROSTATECTOMIA						EDAD						PROSTATECTOMIA Y EDAD					
	Total (n=40)			No (N=18)			Si (N=22)			<75 años (N=26)		>=75 años (N=14)		>=75 años (N=10)		<75 años (N=18)		
	pre RDT (sd)	post RDT (sd)	p-valor	pre RDT (sd)	post RDT (sd)	p-valor	pre RDT (sd)	post RDT (sd)	p-valor	pre RDT (sd)	post RDT (sd)	p-valor	pre RDT (sd)	post RDT (sd)	p-valor	pre RDT (sd)	post RDT (sd)	
Densidad	1017,346 (6,761)	1019,325 (7,975)	0,130 (F)	1017,150 (5,907)	1017,525 (6,968)	0,217 (F)	1018,667 (6,360)	1020,375 (7,501)	0,833 (F)	1016,025 (6,487)	1018,275 (7,6646)	0,833 (F)	1016,8 (5,871)	1016,8 (6,925)	1019,833 (5,871)	1022,5 (6,925)		
pH	5,638 (0,689)	5,688 (0,687)	0,607 (W)	5,639 (0,637)	5,661 (0,819)	0,522 (W)	5,673 (0,720)	5,635 (0,625)	0,884 (W)	5,571 (0,646)	5,786 (0,732)	0,417 (W)	5,850 (0,850)	5,750 (0,890)	5,639 (0,724)	5,472 (0,499)		
Hematuria (%)	12,50%	10,00%	1,000 (McN)	16,70%	11,10%	1,000 (McN)	15,40%	7,70%	0,625 (McN)	7,10%	14,30%	1,000 (McN)	10,00%	20,00%	11,10%	11,10%		

	no, <75 N=8		si, >=75 N=4	
	pre RDT (sd)	post RDT (sd)	pre RDT (sd)	post RDT (sd)
Densidad	1017,5 (5,871)	1018,25 (6,925)	1015,25 (5,871)	1019,75 (6,925)
pH	5,750 (0,756)	6,000 (0,756)	5,625 (0,946)	5,875 (0,250)
Hematuria*	25,00%	0,00%	0,00%	0,00%

(F): prueba F de los efectos intra-sujetos del MLG de medidas repetidas. Se muestran las medias marginales estimadas.

(W): prueba no paramétrica de Wilcoxon para muestras relacionadas

(McN): prueba McNmar de comparación de tasas de cambio

\* se muestran los porcentajes de casos con Hematuria >0 (la otra categoría es Hematuria 0)

En las siguientes **tablas 32 y 33** se muestran las medidas de asociación de los efectos intra sujetos para todos los parámetros (para los normalmente distribuidos, además del p-valor se mostrará también la eta al cuadrado parcial,  $\eta^2$ ), de la ecografía y del sedimento

**Tabla 32:** Medidas de asociación de las variables ecográficas.

pruebas efectos intra-sujetos	Efecto Tiempo		Efecto tiempo*Prostatectomía radical		Efecto Tiempo*Edad		Efecto Tiempo*Prostatectomía radical*Edad			
	p-valor <sup>7</sup>	$\eta^2$	p-valor	$\eta^2$	p-valor	$\eta^2$	p-valor		$\eta^2$	
Volumen Prostático	0.073	0.226	----- <sup>8</sup>	----	0.205	0.120	----		----	
	p-valor <sup>9</sup>		p-valor		p-valor		p-valor			
			No	Sí	<75	>=75	<75 y No	<75 y Sí	>=75 y No	>=75 y Sí
Grosor pared vesical	0.259		0.310	0.389	0.443	0.388	0.345	0.726	0.640	0.273
Volumen Vesical Medición	0.952		0.856	0.917	0.943	0.889	0.398	0.635	0.449	0.461

**Tabla 33:** Medidas de asociación de las variables sedimento de orina.

pruebas efectos intra-sujetos	Efecto Tiempo		Efecto tiempo*Prostatectomía radical		Efecto Tiempo*Edad		Efecto Tiempo*Prostatectomía radical*Edad			
	p-valor	$\eta^2$	p-valor	$\eta^2$	p-valor	$\eta^2$	p-valor		$\eta^2$	
Densidad	0.130	0.063	0.217	0.042	0.833	0.001	0.616		0.007	
	p-valor <sup>10</sup>		p-valor		p-valor		p-valor			
			No	Sí	<75	>=75	<75 y No	<75 y Sí	>=75 y No	>=75 y Sí
pH	0.607 (W)		0.215	0.522	0.984	0.417	0.314	0.551	0.340	0.577
Hematuria <sup>11</sup>	1.000 (McNemar)		1.000	1.000	0.625	1.000	----	1.000	1.000	----

Tanto para las variables ecográficas como para las de sedimento, no existe variación significativa pre y post radioterapia en ningún parámetro. Tampoco la PR y/o la edad modifican o influyen en este patrón.

7 Eta parcial al cuadrado puede ser interpretado como el homólogo R2 de un análisis univariado, esto es, indica la proporción de la varianza general de las variables dependientes que es explicada por los predictores.

7 Para los parámetros normalmente distribuidos, el p-valor es la Significatividad del Estadístico F asociado a la prueba de Esfericidad Asumida.

7 El parámetro Volumen Prostatico presenta una tendencia (p-valor significativo al 10%, p-valor<0.10) a disminuir entre el pre y el post

8 La variable Volumen Prostatico sólo está disponible para los pacientes sin prostatectomía por lo que no se calculará el efecto PROSTATECTOMÍA ni el combinado EDAD\*PROSTATECTOMIA.

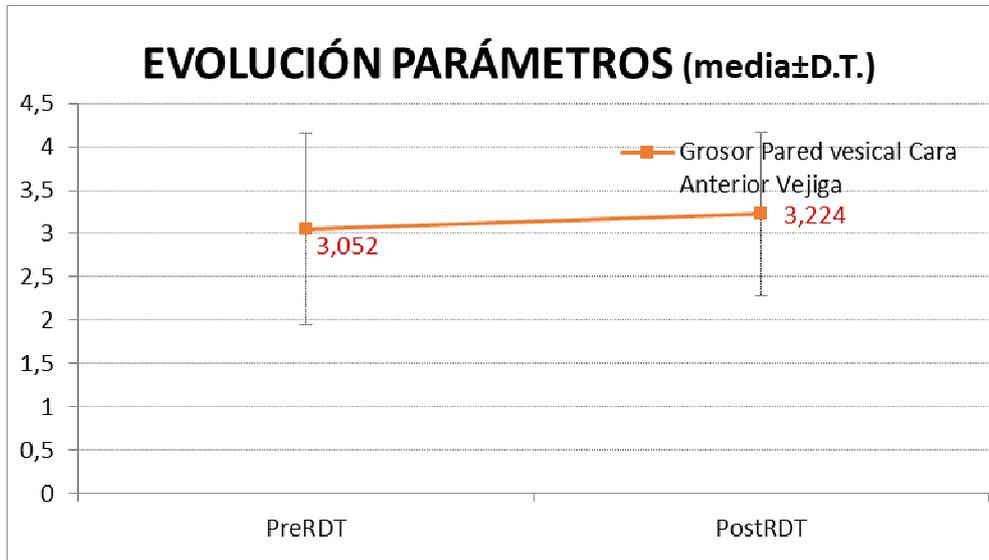
9 Para los parámetros no normalmente distribuidos, el p-valor será el de la prueba no paramétrica para muestras relacionadas Wilcoxon.

10 Para los parámetros no normalmente distribuidos, el p-valor será el de la prueba no paramétrica para muestras relacionadas Wilcoxon para las variables continuas y de McNemar para las dicotómicas (compara las tasas de cambios positivos y negativos: cambios de Hematuria 0 a hematuria >0 y viceversa).

11 La hematuria es dicotómica: Hematuria 0 vs. Hematuria >0.

Las siguientes figuras muestran gráficamente la evolución pre y postradioterapia de las variables ecográficas y de sedimento de orina.

**Figura 38:** Evolución pre-post radioterapia de la variable grosor de la pared vesical.



**Figura 39:** Evolución pre-post radioterapia de las variables de volumen prostático y volumen vesical con la medición.

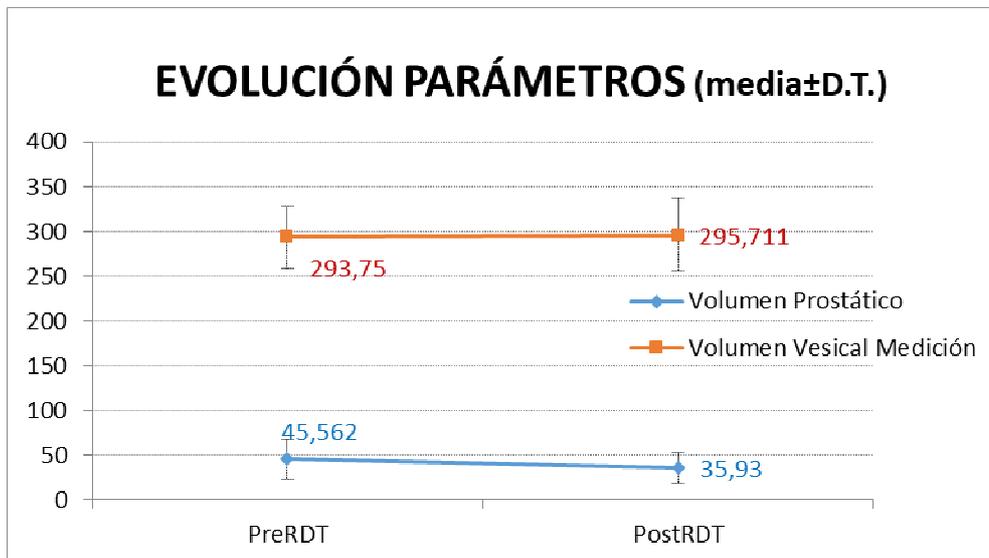


Figura 40: Evolución pre-post radioterapia de la variable pH.

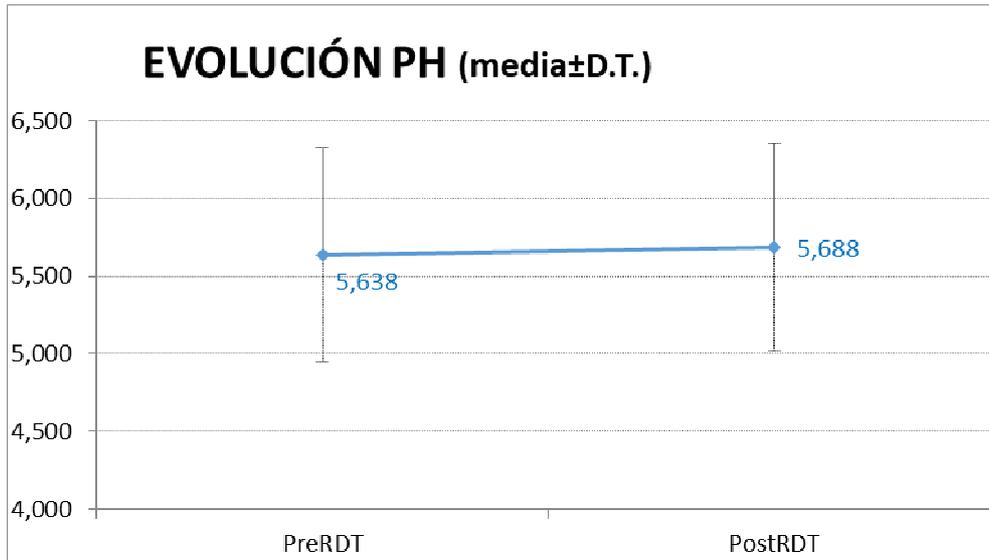
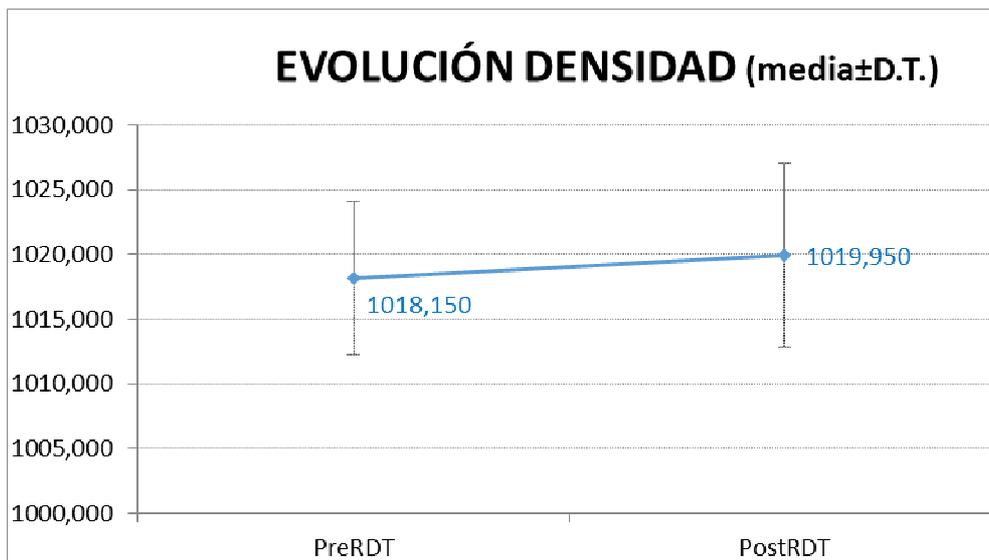


Figura 41: Evolución pre-post radioterapia de la variable densidad.



#### 6.4. DE LAS CARACTERÍSTICAS MUESTRALES DE DATOS SUBJETIVOS (CUESTIONARIOS IPSS y OABq-SF) ANTES Y DESPUÉS DE LA RADIOTERAPIA

El ajuste a la distribución normal de ambos cuestionarios se muestra a continuación, con el resultado que solo una variable (resaltada en amarillo) sigue una distribución normal.

**Tabla 34:** Prueba de Shapiro-Wilks para el cuestionario IPSS

CUESTIONARIO IPSS	Estadístico de prueba	Sig. asintótica(bilateral)
IPSS (pre radioterapia)	0,130	,087
IPSS (post radioterapia)	0,129	,090
IPSS Sintomas Vaciado (pre radioterapia)	0,180	,002
IPSS Sintomas Vaciado (post radioterapia)	0,204	,000
IPSS Sintomas Llenado (pre radioterapia)	0,156	,015
IPSS Sintomas Llenado (post radioterapia)	0,128	,098

**Tabla 35:** Prueba de Shapiro-Wilks para el cuestionario OABq-SF

CUESTIONARIO OABq-SF	Estadístico de prueba	Sig. asintótica(bilateral)
OAB síntomas (pre radioterapia)	0,175	,003
OAB síntomas (post radioterapia)	0,115	,200
OAB calidad Vida (pre radioterapia)	0,159	,012
OAB calidad Vida (post radioterapia)	0,229	,000
OAB calidad Vida Coping (pre radioterapia)	0,189	,001
OAB calidad Vida Coping (post radioterapia)	0,232	,000
OAB calidad Vida Sleep (pre radioterapia)	0,223	,000
OAB calidad Vida Sleep (post radioterapia)	0,214	,000
OAB calidad Vida Social (pre radioterapia)	0,413	,000
OAB calidad Vida Social (post radioterapia)	0,500	,000

Por consiguiente, se aplicarán pruebas MLG de medidas repetidas para aquellas variables con la distribución en ambos instantes normal. Para el resto de variables, se aplicarán pruebas no paramétricas.

Las tablas 36, 37 y 38, recogen los promedios y los p-valores de las variables de los cuestionarios IPSS y OABq-SF antes y después de radioterapia para la muestra total, por PR, por edad y por PR/edad, tanto para cada ítem de los cuestionarios como para su puntuación global.

**Tabla 36:** Análisis de los p-valores del cuestionario IPSS.

	PROSTATECTOMIA RADICAL Y																				
	EDAD						PROSTATECTOMIA RADICAL Y														
	<=75 años (N=18)			>=75 años (N=10)			<=75 años (N=22)			>=75 años (N=14)											
	pre RDT (sd)	post RDT (sd)	p-valor	pre RDT (sd)	post RDT (sd)	p-valor	pre RDT (sd)	post RDT (sd)	p-valor	pre RDT (sd)	post RDT (sd)	p-valor									
<b>IPSS pregunta 1</b>	0,950 (1,395)	1,150 (1,545)		0,833 (1,425)	1,222 (1,555)		1,045 (1,397)	1,091 (1,571)		0,731 (1,251)	1,154 (1,666)		1,357 (1,598)	1,143 (1,351)		1,300 (1,767)	1,200 (1,434)		1,300 (1,767)	1,200 (1,434)	
<b>IPSS pregunta 2</b>	1,900 (1,582)	1,825 (1,412)		2,000 (1,749)	1,833 (1,043)		1,818 (1,468)	1,818 (1,68)		2 (1,649)	1,808 (1,497)		1,714 (1,49)	1,857 (1,292)		1,400 (1,35)	2,000 (1,054)		1,400 (1,35)	2,000 (1,054)	
<b>IPSS pregunta 3</b>	0,850 (1,21)	0,850 (1,545)		0,833 (1,383)	1,111 (1,676)		0,864 (1,082)	0,636 (1,432)		0,769 (1,243)	0,808 (1,575)		1,000 (1,177)	0,929 (1,542)		0,800 (1,135)	1,000 (1,633)		0,800 (1,135)	1,000 (1,633)	
<b>IPSS pregunta 4</b>	1,175 (1,448)	1,600 (1,566)		1,611 (1,685)	1,556 (1,423)		0,818 (1,14)	1,636 (1,706)		1,154 (1,515)	1,731 (1,687)		1,214 (1,369)	1,357 (1,336)		1,300 (1,567)	1,400 (1,35)		1,300 (1,567)	1,400 (1,35)	
<b>IPSS pregunta 5</b>	1,550 (1,679)	1,650 (1,875)		2,000 (1,572)	2,111 (1,641)		1,182 (1,708)	1,273 (2,004)		1,385 (1,813)	1,654 (1,958)		1,857 (1,406)	1,643 (1,781)		1,700 (1,059)	1,700 (1,636)		1,700 (1,059)	1,700 (1,636)	
<b>IPSS pregunta 6</b>	0,450 (1,037)	0,625 (1,234)		0,611 (1,29)	0,722 (1,364)		0,318 (0,78)	0,545 (1,143)		0,154 (0,613)	0,538 (1,208)		1,000 (1,414)	0,786 (1,311)		1,100 (1,585)	0,700 (0,922)		1,100 (1,585)	0,700 (0,922)	
<b>IPSS pregunta 7</b>	2,125 (1,202)	2,300 (1,400)		2,444 (1,247)	2,889 (1,183)		1,864 (1,125)	1,818 (1,402)		2,077 (1,262)	2,038 (1,371)		2,214 (1,122)	2,786 (1,369)		2,200 (1,229)	3,000 (1,333)		2,200 (1,229)	3,000 (1,333)	
<b>IPSS pregunta 8</b>	1,425 (1,238)	1,375 (1,409)		1,556 (1,097)	1,389 (1,29)		1,318 (1,359)	1,364 (1,529)		1,154 (1,287)	1,308 (1,517)		1,929 (0,997)	1,500 (1,225)		1,700 (0,949)	1,500 (1,269)		1,700 (0,949)	1,500 (1,269)	
<b>puntuación total IPSS</b>	9,915 (6,238)	10,243 (8,909)		10,400 (5,45)	11,500 (7,784)		9,431 (7,022)	8,986 (10,028)		9,056 (5,868)	10,361 (8,381)		10,775 (5,995)	10,125 (8,562)		9,800 (5,416)	11,000 (7,336)		9,800 (5,416)	11,000 (7,336)	
<b>puntuación total IPSS VACIADO</b>	2,850 (2,992)	3,125 (3,784)		3,444 (2,935)	3,944 (3,638)		2,364 (3,017)	2,455 (3,851)		2,308 (2,95)	3 (3,97)		3,857 (2,905)	3,357 (3,543)		3,600 (2,716)	3,400 (2,591)		3,600 (2,716)	3,400 (2,591)	
<b>puntuación total IPSS LLENADO</b>	6,175 (3,529)	6,875 (4,456)		6,889 (3,998)	7,500 (3,585)		5,991 (3,065)	6,364 (5,085)		6,000 (3,25)	6,731 (4,887)		6,500 (4,109)	7,143 (3,676)		6,200 (4,367)	5,222 (3,169)		6,200 (4,367)	5,222 (3,169)	

no, <=75 N=8		si, >=75 N=4	
pre RDT	post RDT	pre RDT	post RDT

(F): prueba F de los efectos intra-sujetos del MLG de medidas repetidas. Se muestran las medias marginales estimadas.

(W): prueba no paramétrica de Wilcoxon para muestras relacionadas.

**Tabla 37:** Análisis de los p-valores del cuestionario OABq-SF síntomas.

	PROSTATECTOMIA RADICAL						EDAD						PROSTATECTOMIA RADICAL Y EDAD																	
	Total (n=40)			No (N=18)			SI (N=22)			p-valor			<75 años (N=26)			p-valor			>=75 años (N=14)			p-valor			>=75 años (N=10)			SI		
	pre RDT (sd)	post RDT (sd)	p-valor	pre RDT (sd)	post RDT (sd)	p-valor	pre RDT (sd)	post RDT (sd)	p-valor	pre RDT (sd)	post RDT (sd)	p-valor	pre RDT (sd)	post RDT (sd)	p-valor	pre RDT (sd)	post RDT (sd)	p-valor	pre RDT (sd)	post RDT (sd)	p-valor	pre RDT (sd)	post RDT (sd)	p-valor	pre RDT (sd)	post RDT (sd)	p-valor	pre RDT (sd)	post RDT (sd)	p-valor
OAB síntomas 1	1,500 (0,751)	1,700 (1,043)		1,444 (0,705)	1,556 (0,705)		1,545 (0,8)	1,818 (1,259)		1,577 (0,857)	1,731 (1,185)		1,357 (1,598)	1,143 (1,351)		1,300 (0,483)	1,600 (0,699)		1,300 (0,483)	1,600 (0,699)		1,300 (0,483)	1,600 (0,699)		1,300 (0,483)	1,600 (0,699)		1,556 (0,856)	1,833 (1,339)	
OAB síntomas 2	1,675 (0,859)	2,275 (1,339)		1,389 (0,608)	2,167 (1,2)		1,909 (0,971)	2,364 (1,465)		1,731 (0,962)	2,308 (1,436)		1,714 (1,49)	1,857 (1,292)		1,600 (0,699)	2,200 (1,317)		1,600 (0,699)	2,200 (1,317)		1,600 (0,699)	2,200 (1,317)		1,600 (0,699)	2,200 (1,317)		2,000 (1,339)	2,389 (1,577)	
OAB síntomas 3	1,925 (1,071)	2,000 (1,301)		1,556 (0,984)	1,722 (1,179)		2,227 (1,066)	2,227 (1,378)		2,077 (1,164)	1,923 (1,324)		1,000 (1,177)	0,929 (1,542)		1,500 (0,85)	2,100 (1,449)		1,500 (0,85)	2,100 (1,449)		1,500 (0,85)	2,100 (1,449)		1,500 (0,85)	2,100 (1,449)		2,278 (1,478)	2,222 (1,478)	
OAB síntomas 4	2,825 (1,13)	2,850 (1,252)		3,167 (1,043)	3,278 (1,179)		2,545 (1,143)	2,5 (1,225)		2,808 (1,201)	2,654 (1,325)		1,214 (1,369)	1,357 (1,336)		3,000 (0,943)	3,500 (1,149)		3,000 (0,943)	3,500 (1,149)		3,000 (0,943)	3,500 (1,149)		3,000 (0,943)	3,500 (1,149)		2,556 (1,149)	2,500 (1,339)	
OAB síntomas 5	2,600 (1,128)	2,475 (1,154)		2,889 (0,9)	2,833 (1,15)		2,364 (1,255)	2,182 (1,097)		2,538 (1,24)	2,269 (1,116)		1,857 (1,406)	1,643 (1,781)		3,000 (0,816)	3,100 (1,287)		3,000 (0,816)	3,100 (1,287)		3,000 (0,816)	3,100 (1,287)		3,000 (0,816)	3,100 (1,287)		2,444 (1,338)	2,167 (1,2)	
OAB síntomas 6	1,725 (1,132)	1,800 (1,137)		1,444 (0,984)	1,611 (0,979)		1,955 (1,214)	1,955 (1,253)		1,846 (1,156)	1,769 (1,21)		1,000 (1,414)	0,786 (1,311)		1,400 (0,966)	1,800 (1,135)		1,400 (0,966)	1,800 (1,135)		1,400 (0,966)	1,800 (1,135)		1,400 (0,966)	1,800 (1,135)		2,000 (1,188)	1,944 (1,349)	
puntuación total OAB síntomas	20,834 (13,178)	23,660 (16,408)	0,300 (W)	19,631 (10,347)	23,873 (12,04)	0,130 (W)	21,818 (15,283)	23,485 (19,559)	0,856 (W)	21,923 (14,116)	22,18 (18,401)	0,653 (W)	2,214 (1,122)	2,786 (1,369)	0,068 (W)	19,334 (10,401)	27,637 (11,845)	0,068 (W)	19,334 (10,401)	27,637 (11,845)	0,068 (W)	19,334 (10,401)	27,637 (11,845)	0,068 (W)	19,334 (10,401)	27,637 (11,845)	0,068 (W)	22,777 (15,52)	23,518 (20,972)	

	no, <75 N=8	si, >=75 N=4
OAB síntomas 1	1,625 (0,916)	1,5 (0,577)
OAB síntomas 2	1,125 (0,354)	1,5 (0,577)
OAB síntomas 3	1,625 (1,188)	2 (0,816)
OAB síntomas 4	3,375 (1,188)	2,5 (1,291)
OAB síntomas 5	2,75 (1,035)	2 (0,816)
OAB síntomas 6	1,5 (1,069)	1,75 (0,816)
puntuación total OAB síntomas	20,001 (10,983)	17,503 (15,484)

(W): prueba no paramétrica de Wilcoxon para muestras relacionadas.

**Tabla 38:** Análisis de los p-valores del cuestionario OABq-SF calidad de vida.

	Total (n=40)			PROSTATECTOMIA RADICAL						EDAD						PROSTATECTOMIARADICAL Y EDAD			
	pre RDT (sd)	post RDT (sd)	P-valor	No (N=18)		P-valor	Si (N=22)		P-valor	<75 años (N=26)		P-valor	≥75 años (N=14)		P-valor	No		Si	
				pre RDT (sd)	post RDT (sd)		pre RDT (sd)	post RDT (sd)		pre RDT (sd)	post RDT (sd)		pre RDT (sd)	post RDT (sd)		pre RDT (sd)	post RDT (sd)	pre RDT (sd)	post RDT (sd)
<b>OAB calidad Vida 1</b>	1,850 (1,001)	1,725 (1,037)		1,833 (1,15)	1,667 (1,188)		1,864 (0,889)	1,773 (0,922)		1,923 (1,093)	1,769 (0,951)		1,714 (0,825)	1,643 (1,216)		1,700 (0,823)	1,700 (1,337)	1,889 (0,9)	1,833 (0,924)
<b>OAB calidad Vida 2</b>	1,475 (0,816)	1,625 (0,979)		1,500 (0,786)	1,556 (0,984)		1,455 (0,858)	1,682 (0,995)		1,462 (0,811)	1,577 (0,945)		1,500 (0,855)	1,714 (1,069)		1,500 (0,85)	1,900 (1,197)	1,444 (0,856)	1,778 (1,06)
<b>OAB calidad Vida 3</b>	1,575 (0,958)	1,725 (1,062)		1,444 (0,784)	1,667 (0,907)		1,682 (1,086)	1,773 (1,193)		1,500 (1,03)	1,692 (1,123)		1,714 (0,825)	1,786 (0,975)		1,800 (0,919)	1,900 (0,994)	1,722 (1,179)	1,833 (1,249)
<b>OAB calidad Vida 4</b>	1,425 (0,781)	1,45 (0,876)		1,556 (0,922)	1,611 (1,092)		1,318 (0,646)	1,318 (0,646)		1,385 (0,804)	1,346 (0,689)		1,500 (0,76)	1,643 (1,151)		1,500 (0,707)	1,900 (1,287)	1,278 (0,575)	1,389 (0,698)
<b>OAB calidad Vida 5</b>	1,250 (0,63)	1,500 (1,109)		1,333 (0,84)	1,389 (0,85)		1,182 (0,395)	1,591 (1,297)		1,154 (0,368)	1,500 (1,208)		1,429 (0,938)	1,500 (0,941)		1,600 (1,075)	1,600 (1,075)	1,222 (0,428)	1,667 (1,414)
<b>OAB calidad Vida 6</b>	2,225 (1,291)	2,450 (1,26)		1,944 (1,11)	2,722 (1,364)		2,455 (1,405)	2,227 (1,152)		2,357 (1,377)	2,038 (1,113)		2,357 (1,151)	3,214 (1,188)		1,900 (0,876)	3,300 (1,418)	2,222 (1,396)	2,056 (1,211)
<b>OAB calidad Vida 7</b>	1,200 (0,516)	1,475 (1,198)		1,222 (0,548)	1,222 (0,428)		1,182 (0,501)	1,682 (1,555)		1,308 (0,617)	1,577 (1,447)		1,000 (0,000)	1,286 (0,469)		1,000 (0,000)	1,400 (0,516)	1,222 (0,548)	1,833 (1,689)
<b>OAB calidad Vida 8</b>	1,150 (0,427)	1,175 (0,813)		1,167 (0,514)	1,056 (0,236)		1,136 (0,351)	1,273 (1,077)		1,077 (0,272)	1,231 (0,992)		1,286 (0,611)	1,071 (0,267)		1,300 (0,675)	1,100 (0,316)	1,111 (0,323)	1,333 (1,188)
<b>OAB calidad Vida 9</b>	1,475 (0,751)	1,750 (1,256)		1,667 (0,767)	1,722 (1,127)		1,318 (0,716)	1,378 (1,378)		1,462 (0,811)	1,769 (1,275)		1,500 (0,65)	1,714 (1,267)		1,700 (0,675)	2,000 (1,414)	1,389 (0,778)	1,944 (1,474)
<b>OAB calidad Vida 10</b>	1,175 (0,501)	1,175 (0,636)		1,222 (0,548)	1,111 (0,471)		1,136 (0,468)	1,227 (0,752)		1,192 (0,567)	1,192 (0,694)		1,143 (0,363)	1,143 (0,535)		1,200 (0,422)	1,200 (0,632)	1,167 (0,514)	1,278 (0,826)
<b>OAB calidad Vida 11</b>	1,375 (0,868)	1,725 (1,012)		1,222 (0,732)	1,889 (1,079)		1,500 (0,964)	1,591 (0,959)		1,346 (0,892)	1,5 (0,906)		1,429 (0,852)	2,143 (1,099)		1,400 (0,966)	2,300 (1,16)	1,500 (1,043)	1,556 (0,984)
<b>OAB calidad Vida 12</b>	1,250 (0,776)	1,175 (0,675)		1,333 (1,029)	1,056 (0,236)		1,182 (0,501)	1,273 (0,883)		1,231 (0,587)	1,231 (0,815)		1,286 (1,069)	1,071 (0,267)		1,400 (1,265)	1,100 (0,316)	1,222 (0,548)	1,333 (1,283)
<b>OAB calidad Vida 13</b>	1,850 (1,027)	1,725 (1,396)		1,833 (1,15)	1,889 (1,641)		1,5 (0,913)	1,591 (1,182)		1,654 (1,093)	1,692 (1,408)		1,643 (0,929)	1,786 (1,424)		1,700 (0,949)	2,000 (1,633)	1,500 (0,924)	1,667 (1,689)
<b>Puntuación OAB calidad Vida</b>	90,730 (9,095)	88,191 (14,068)	0,561 (W)	90,511 (8,595)	88,374 (11,648)	0,553	90,909 (9,682)	88,041 (16,051)	0,816 (W)	91,006 (9,91)	89,052 (15,374)	1,000 (W)	90,218 (7,672)	86,592 (11,615)	0,382 (W)	89,998 (8,832)	83,999 (12,816)	90,941 (10,591)	86,923 (17,567)
<b>Puntuación OAB calidad Vida Coping</b>	91,125 (10,079)	88,938 (14,988)	0,194 (W)	89,444 (11,458)	89,722 (13,391)	0,051	92,500 (8,83)	88,295 (16,464)	0,842 (W)	91,058 (10,42)	88,846 (15,815)	0,641 (W)	91,25 (9,794)	89,107 (13,889)	0,168 (W)	90,000 (10,865)	86,000 (15,102)	92,083 (9,364)	86,389 (17,515)
<b>Puntuación OAB calidad Vida Sleep</b>	85,667 (17,316)	81,000 (19,6)	0,268 (W)	89,630 (13,376)	78,148 (18,55)	0,125	82,424 (19,685)	83,334 (20,548)	1,000 (W)	86,666 (18,571)	85,128 (18,696)	0,786 (W)	83,81 (15,183)	73,334 (19,568)	0,173 (W)	86,667 (15,712)	70,000 (20,427)	83,703 (20,985)	83,704 (21,72)
<b>Puntuación OAB calidad Vida Social</b>	96,166 (7,829)	96,500 (13,753)	0,538 (W)	95,184 (8,799)	98,519 (6,284)	0,779	96,970 (7,046)	94,848 (17,69)	0,279 (W)	96,666 (8,056)	95,641 (16,324)	0,775 (W)	95,238 (7,592)	98,096 (7,125)	0,555 (W)	93,999 (8,579)	97,334 (8,431)	96,666 (7,67)	93,703 (19,467)

	no, <75 N=8		si, ≥75 N=4	
<b>OAB calidad Vida 1</b>	2 (1,512)	1,625 (1,061)	1,75 (0,957)	1,5 (1)
<b>OAB calidad Vida 2</b>	1,5 (0,756)	1,125 (0,354)	1,5 (1)	1,25 (0,5)
<b>OAB calidad Vida 3</b>	1 (0)	1,375 (0,744)	1,5 (0,577)	1,5 (1)
<b>OAB calidad Vida 4</b>	1,625 (1,188)	1,25 (0,707)	1,5 (1)	1 (0)
<b>OAB calidad Vida 5</b>	1 (0)	1,125 (0,354)	1 (0)	1,25 (0,5)
<b>OAB calidad Vida 6</b>	2 (1,414)	2 (0,926)	3,5 (1)	3 (0)
<b>OAB calidad Vida 7</b>	1,5 (0,756)	1 (0)	1 (0)	1 (0)
<b>OAB calidad Vida 8</b>	1 (0)	1 (0)	1,25 (0,5)	1 (0)
<b>OAB calidad Vida 9</b>	1,625 (0,916)	1,375 (0,518)	1 (0)	1 (0)
<b>OAB calidad Vida 10</b>	1,25 (0,707)	1 (0)	1 (0)	1 (0)
<b>OAB calidad Vida 11</b>	1 (0)	1,375 (0,744)	1,5 (0,577)	1,75 (0,957)
<b>OAB calidad Vida 12</b>	1,25 (0,707)	1 (0)	1 (0)	1 (0)
<b>OAB calidad Vida 13</b>	2 (1,414)	1,75 (1,753)	1,5 (1)	1,25 (0,5)
<b>Puntuación OAB calidad Vida</b>	91,153 (8,848)	93,844 (7,537)	90,768 (4,529)	93,075 (3,66)
<b>Puntuación OAB calidad Vida Coping</b>	88,75 (12,887)	94,375 (9,888)	94,375 (6,575)	96,875 (6,25)
<b>Puntuación OAB calidad Vida Sleep</b>	93,334 (9,429)	88,334 (9,258)	76,668 (12,768)	81,668 (16,667)
<b>Puntuación OAB calidad Vida Social</b>	96,666 (9,429)	100 (0)	98,335 (3,33)	100 (0)

(W): prueba no paramétrica de Wilcoxon para muestras relacionadas

CUESTIONARIO IPSS. En la siguiente tabla se muestran las medidas de asociación de los efectos intra sujetos para todos los parámetros (para los normalmente distribuidos, además del p-valor, se mostrará también la eta al cuadrado parcial,  $\eta^2$ ).

**Tabla 39:** Medidas de asociación del cuestionario IPSS.

pruebas efectos intra-sujetos	Efecto Tiempo		Efecto tiempo*Prostatectomía radical		Efecto Tiempo*Edad		Efecto Tiempo*Prostatectomía radical*Edad			
	p-valor	$\eta^2$	p-valor	$\eta^2$	p-valor	$\eta^2$	p-valor			$\eta^2$
IPSS GLOBAL	0.745	0.003	0.445	0.016	0.335	0.026	0.288			0.031
	p-valor <sup>12</sup>		p-valor		p-valor		p-valor			
			No	Sí	<75	>=75	<75 y No	<75 y Sí	>=75 y No	>=75 y Sí
IPSS SINTOMAS VACIADO	0.509		0.433	0.806	0.138	0.526	0.173	0.858	0.439	0.465
IPSS SINTOMAS LLENADO	0.365		0.459	0.679	0.558	0.396	0.833	0.188	0.451	0.461

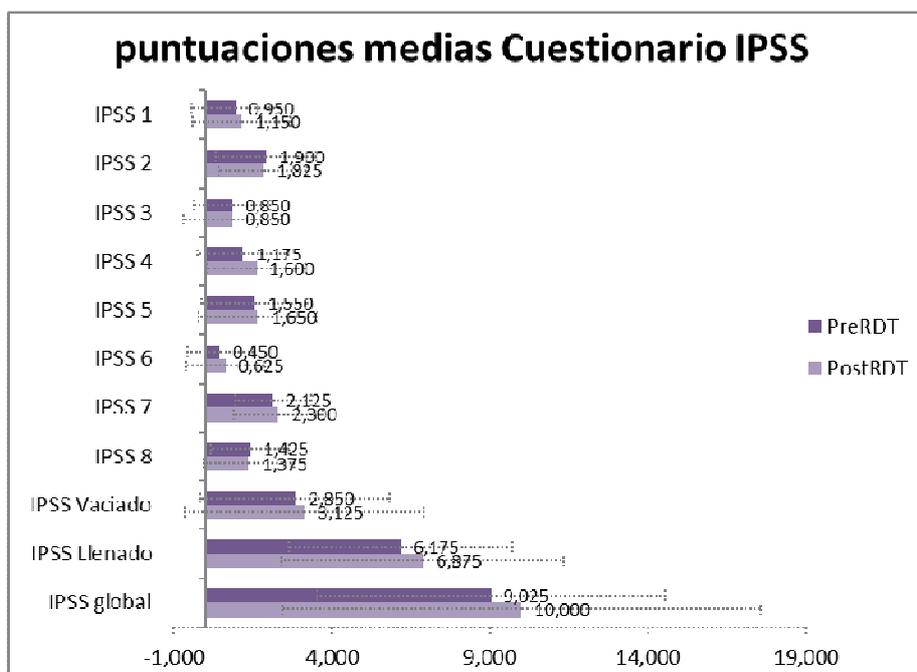
Con el resultado que no existe variación significativa pre-post radioterapia en ningún parámetro. Tampoco la PR y/o la edad modifican o influyen en el patrón antedicho.

La siguiente **figura 42** representa gráficamente la evolución de los ítems del cuestionario IPSS antes y después de la aplicación de radioterapia.

**Figura 42:** Evolución pre y post radioterapia de los ítems del cuestionario IPSS.

12 Eta parcial al cuadrado puede ser interpretado como el homólogo R<sup>2</sup> de un análisis univariado, esto es, indica la proporción de la varianza general de las variables dependientes que es explicada por los predictores.

12 Para los parámetros no normalmente distribuidos, el p-valor será el de la prueba no paramétrica para muestras relacionadas Wilcoxon.



CUESTIONARIO OABq-SF. En la siguiente **tabla 40**, se muestran las medidas de asociación de los efectos intra sujetos para todas las variables OABq-SF (que eran todas no normalmente distribuidos), con sus p valores.

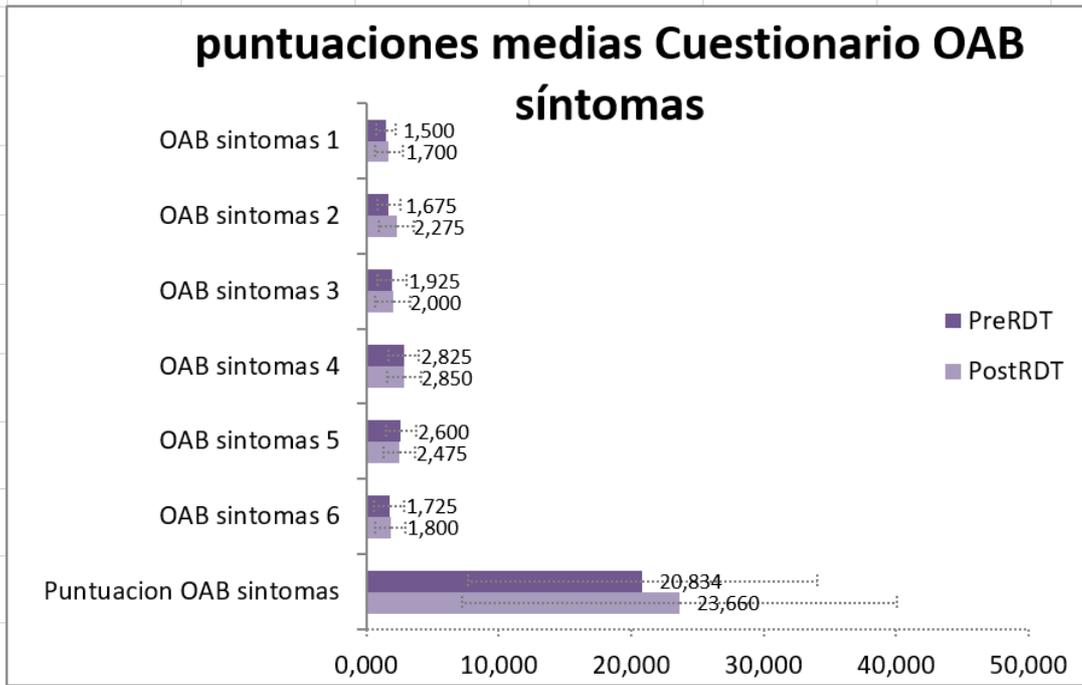
**Tabla 40:** Medidas de asociación del cuestionario OABq-SF.

pruebas efectos intra-sujetos p-valor (Wilcoxon)	Efecto tiempo	Efecto tiempo*Prostatectomía radical		Efecto Tiempo*Edad		Efecto Tiempo*Prostatectomía radical*Edad			
		No	Sí	<75	>=75	<75 y No	<75 y Sí	>=75 y No	>=75 y Sí
OAB síntomas	0.300	0.130	0.856	0.653	0.068	0.783	0.066	0.754	0.645
OAB calidad Vida	0.561	0.553	0.816	1.000	0.382	0.306	0.169	0.529	0.285
OAB calidad Vida Coping	0.194	0.051	0.842	0.641	0.168	0.348	0.092	0.937	1.000
OAB calidad Vida Sleep	0.268	0.125	1.000	0.786	0.173	0.317	0.244	0.854	0.317
OAB calidad Vida Social	0.538	0.779	0.279	0.775	0.555	0.066	0.284	0.106	0.785

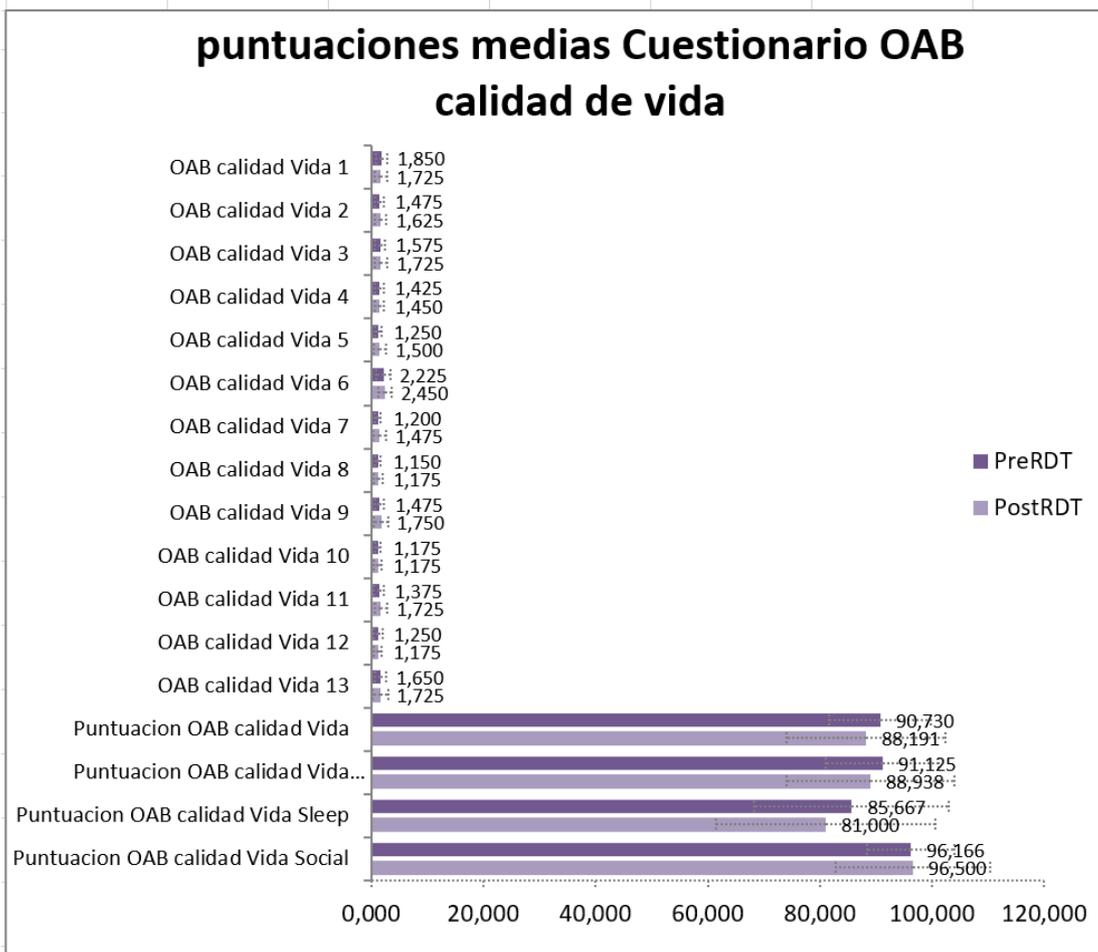
Con el resultado, ya habitual que no existe variación significativa pre-post radioterapia en ningún parámetro. Tampoco la PR y/o la edad modifican o influyen en el patrón.

Las siguientes FIGURAS son una representación grafica de las puntuaciones medias del cuestionario OABq-SF pre y post radioterapia tanto para sus ítems como para síntomas y calidad de vida.

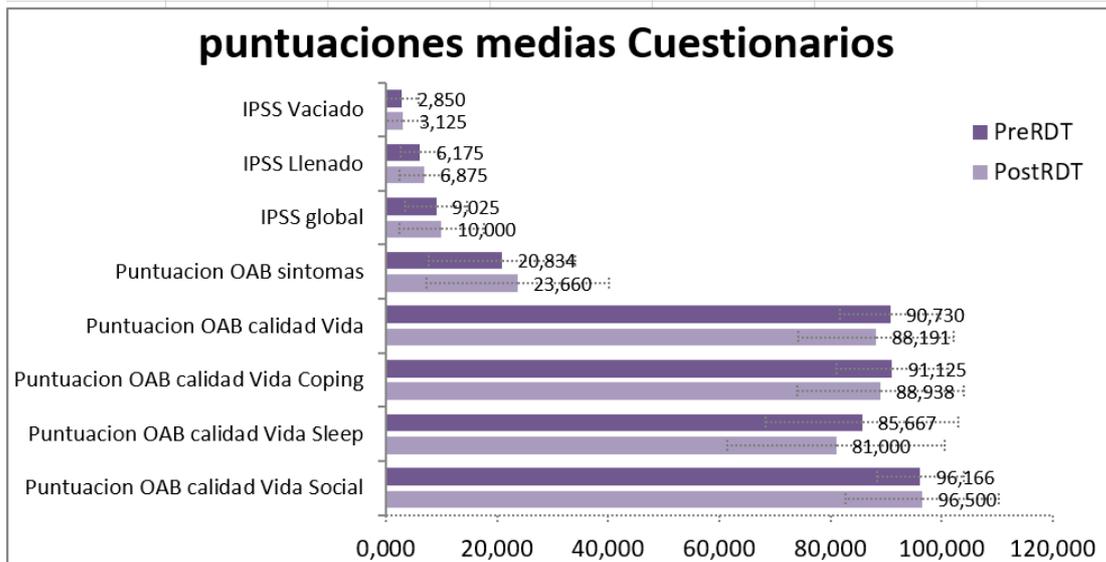
**Figura 43:** Evolución pre y post radioterapia de los ítems del cuestionario OABq-SF síntomas.



**Figura 44:** Evolución pre y post radioterapia de los ítems del cuestionario OABq-SF calidad de vida.



**Figura 45:** Evolución pre y post radioterapia de las puntuaciones de ambos cuestionarios.



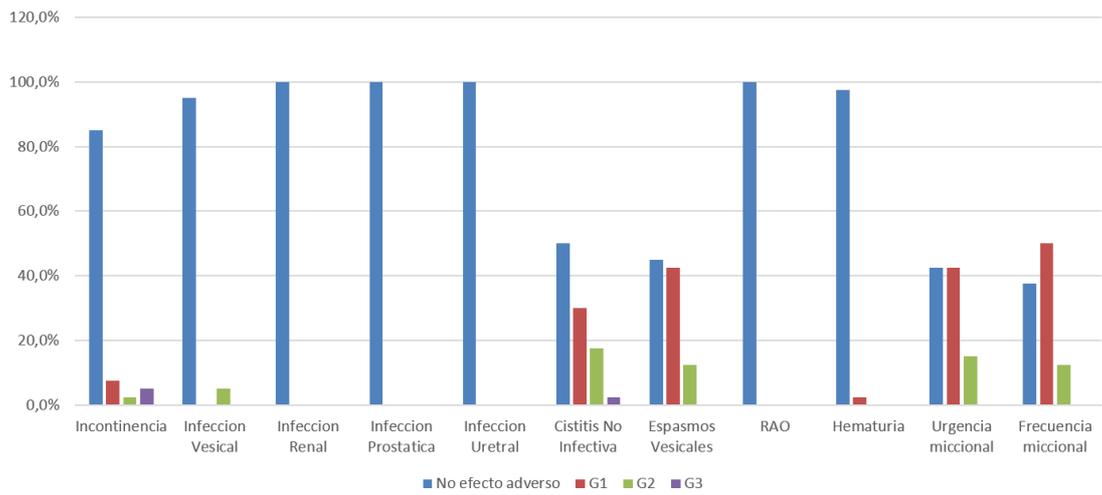
## 6.5. DE LA ENTREVISTA CLÍNICA CTCAE (GRADO DE EFECTO ADVERSO POSTRADIOTERAPIA).

La **tabla 41**, permite apreciar los resultados adversos o del grado de efecto adverso de la radioterapia con sus p-valores. La única variable de la entrevista clínica con sistema de graduación CTCAE que muestra significación estadística es la frecuencia miccional, en función de la realización de la PR (p 0,029), en el resto de las variables no muestran significancia, ni en función de PR, edad o PR-edad. Para la combinación PR-edad no se muestran los p-valores puesto que se ha decidido mostrar en la tabla solo 2 de las 4 posibles combinaciones y no son estas dos que se muestran las que son comparadas con el test Chi2.

La siguiente FIGURA es la representación grafica de los efectos adversos postradioterapia, entrevista CTCAE

**Figura 46:** Representación de los efectos adversos.

## CTCAE



**Tabla 41:** Análisis de los p-valores de los efectos adversos de la entrevista clínica.

	Total n (%)	p-valor Chi2	PROSTATECTOMIA RADICAL		p-valor ChiZ	EDAD		p-valor ChiZ	PROSTATECTOMIA RADICAL	
			No	Sí		<75 años n (%)	>=75 años n (%)		No	Sí
			n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)
	40 (100%)		18 (100%)	22 (100%)		26 (100%)	14 (100%)		10 (100%)	18 (100%)
CTCAE Incontinencia	34 (85%)	0,000	16 (88,9%)	18 (81,8%)	0,379	22 (84,6%)	12 (85,7%)	0,401	9 (90%)	15 (83,3%)
G1 (ocasional sin compresas)	3 (7,5%)		2 (11,1%)	1 (4,5%)		2 (7,7%)	1 (7,1%)		1 (10%)	1 (5,6%)
G2 (espontánea, con compresas, limitación de vida)	1 (2,5%)		0 (0%)	1 (4,5%)		0 (0%)	1 (7,1%)		0 (0%)	0 (0%)
G3 (actuación médica y limitación de vida diaria)	2 (5%)		0 (0%)	2 (9,1%)		2 (7,7%)	0 (0%)		0 (0%)	2 (11,1%)
CTCAE infección Vesical	38 (95%)	0,000	16 (88,9%)	22 (100%)	0,109	25 (96,2%)	13 (92,9%)	0,648	9 (90%)	18 (100%)
G2 (atb oral)	2 (5%)		2 (11,1%)	0 (0%)		1 (3,8%)	1 (7,1%)		1 (10%)	0 (0%)
CTCAE infección Renal	40 (100%)	----	18 (100%)	22 (100%)	----	26 (100%)	14 (100%)	----	10 (100%)	18 (100%)
CTCAE infección Prostatita	40 (100%)	----	18 (100%)	22 (100%)	----	26 (100%)	14 (100%)	----	10 (100%)	18 (100%)
CTCAE infección Uretral	40 (100%)	----	18 (100%)	22 (100%)	----	26 (100%)	14 (100%)	----	10 (100%)	18 (100%)
CTCAE cistitis No Infecciva	20 (50%)	0,000	7 (38,9%)	13 (59,1%)	0,406	12 (46,2%)	8 (57,1%)	0,825	4 (40%)	9 (50%)
G1	12 (30%)		7 (38,9%)	5 (22,7%)		8 (30,8%)	4 (28,6%)		4 (40%)	5 (27,8%)
G2	7 (17,5%)		4 (22,2%)	3 (13,6%)		5 (19,2%)	2 (14,3%)		2 (20%)	3 (16,7%)
G3	1 (2,5%)		0 (0%)	1 (4,5%)		1 (3,8%)	0 (0%)		0 (0%)	1 (5,6%)
CTCAE espasmos Vesicales	18 (45%)	0,020	6 (33,3%)	12 (54,5%)	0,085	9 (34,6%)	9 (64,3%)	0,095	5 (50%)	8 (44,4%)
G1 (intervención no indicada)	17 (42,5%)		11 (61,1%)	6 (27,3%)		12 (46,2%)	5 (35,7%)		5 (50%)	6 (33,3%)
G2 (Antiespasmódicos)	5 (12,5%)		1 (5,6%)	4 (18,2%)		5 (19,2%)	0 (0%)		0 (0%)	4 (22,2%)
CTCAE RAO	40 (100%)	----	18 (100%)	22 (100%)	----	26 (100%)	14 (100%)	----	10 (100%)	18 (100%)
CTCAE hematuria	39 (97,5%)	0,000	17 (94,4%)	22 (100%)	0,263	26 (100%)	13 (92,9%)	0,168	9 (90%)	18 (100%)
G1	1 (2,5%)		1 (5,6%)	0 (0%)		0 (0%)	1 (7,1%)		1 (10%)	0 (0%)
CTCAE urgencia	17 (42,5%)	0,049	5 (27,8%)	12 (54,5%)	0,097	9 (34,6%)	8 (57,1%)	0,115	4 (40%)	8 (44,4%)
G1 (Presente)	17 (42,5%)		11 (61,1%)	6 (27,3%)		11 (42,3%)	6 (42,9%)		6 (60%)	6 (33,3%)
G2 (Limitación de vida, Manejo médico)	6 (15,0%)		2 (11,1%)	4 (18,2%)		6 (23,1%)	0 (0%)		0 (0%)	4 (22,2%)
CTCAE frecuencia miccional	15 (37,5%)	0,013	3 (16,7%)	12 (54,5%)	0,029	8 (30,8%)	7 (50%)	0,166	3 (30%)	8 (44,4%)
G1 (Presente)	20 (50,0%)		13 (72,2%)	7 (31,8%)		13 (50%)	7 (50%)		7 (70%)	7 (38,9%)
G2 (Limitación de vida, Manejo médico)	5 (12,5%)		2 (11,1%)	3 (13,6%)		5 (19,2%)	0 (0%)		0 (0%)	3 (16,7%)
El Chi2 de la columna Total compara las frecuencias entre categorías de una misma variable										
El ChiZ de las columnas al lado de la Prostectomia y la EDAD compara las proporciones entre grupos de pacientes										

## 6.6. DE LA PSA ANTES Y DESPUES DE LA APLICACIÓN DE RADIOTERAPIA MODULADA.

La **tabla 42**, permite valorar los resultados de PSA antes y después de radioterapia, globalmente y en función de la influencia de la PR, la edad y la combinación PR-edad.

**Tabla 42:** Análisis de los p-valores del PSA

	PROSTATECTOMIA									EDAD						PROSTATECTOMIA Y EDAD			
	Total (n=40)		p-valor	No (N=18)		p-valor	Sí (N=22)		p-valor	<75 años (N=26)		p-valor	>=75 años (N=14)		p-valor	>=75 años (N=10)		<75 años (N=18)	
	pre RDT (sd)	post RDT (sd)		pre RDT (sd)	post RDT (sd)		pre RDT (sd)	post RDT (sd)		pre RDT (sd)	post RDT (sd)		pre RDT (sd)	post RDT (sd)		pre RDT (sd)	post RDT (sd)	pre RDT (sd)	post RDT (sd)
<b>PSA</b>	12,080 (7,735)	0,376 (0,643)	0,000 (w)	14,060 (9,831)	0,479 (0,844)	0,000 (w)	10,459 (5,173)	0,291 (0,419)	0,000 (w)	11,693 (7,084)	0,277 (0,318)	0,000 (W)	12,796 (9,064)	0,559 (0,996)	0,001 (W)	13,415 (10,505)	0,538 (1,084)	10,283 (5,411)	0,221 (0,228)

	no, <75 N=8		si, >=75 N=4	
	pre RDT (sd)	post RDT (sd)	pre RDT (sd)	post RDT (sd)
<b>PSA</b>	14,866 (9,566)	0,405 (0,456)	11,250 (4,518)	0,610 (0,878)

(W): prueba no paramétrica de Wilcoxon para muestras relacionadas

Puesto que la variable PSA no es normal en ninguno de los instantes (p-valores K-S=0.000 para ambos instantes pre y post radioterapia, se aplicó el test de Wilcoxon, siendo los resultados de las medidas de asociación de los efectos intra sujetos, las siguientes.

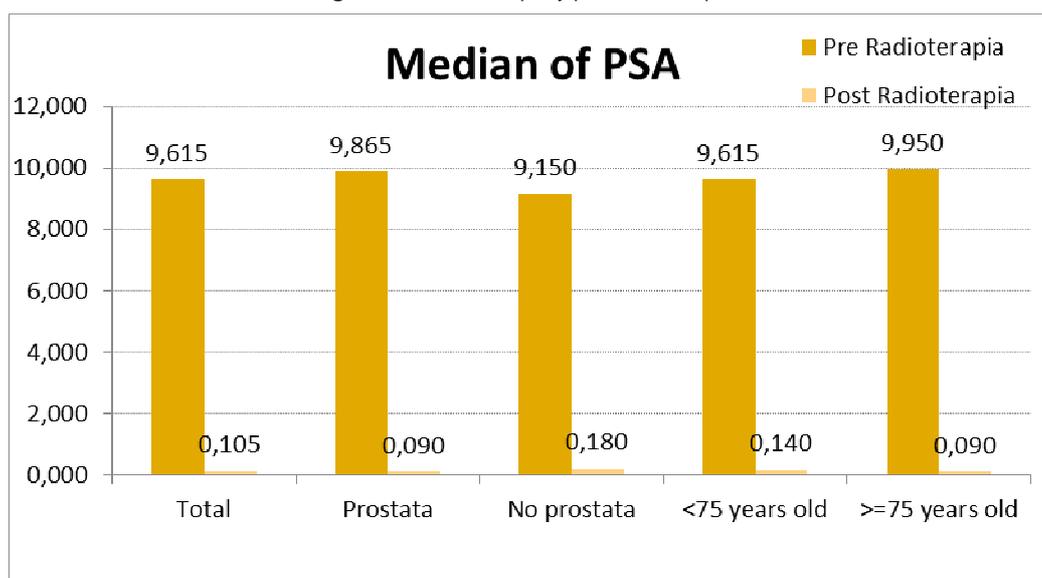
**Tabla 43:** Medidas de asociación del PSA

pruebas efectos intra-sujetos	Efecto Tiempo	Efecto tiempo*Prostatectomía		Efecto Tiempo*Edad		Efecto Tiempo*Prostatectomía*Edad			
		p-valor		p-valor		p-valor			
	p-valor	No	Sí	<75	>=75	<75 y No	<75 y Sí	>=75 y No	>=75 y Sí
Wilcoxon									
<b>PSA</b>	0.000	0.000	0.000	0.000	0.001	0.012	0.005	0.000	0.068

Se constata, que existe una evolución significativa de la variable PSA entre el pre y el post; en concreto, una reducción en la mediana de 9.5 unidades (de 9.615 a 0.105), ver **figura 47**. Además, las pruebas de comparación de distribuciones de Mann-Whitney indican, con sus p-valores >0.05, que las variaciones que se producen en el parámetro PSA son estadísticamente iguales según edad y PR. Así pues, hay efecto tiempo, pero no hay efecto ni edad ni PR, es decir, se reproduce el mismo patrón de

reducción global en todos los subgrupos. A modo de aclaración, el p-valor de Wilcoxon indica que ha habido variación pre-post radioterapia tanto en general como dentro de cada subgrupo. Pero la pregunta es: ¿son iguales entre subgrupos estas variaciones que se producen?, así pues el p-valor de Mann-Whitney compara dichas variaciones entre subgrupos (Prost.No/Prost.Sí y <75/>75) y concluye (p-valores>0.05) que son estadísticamente iguales, es decir, se produce la misma reducción en pacientes con PR que en pacientes sin PR y se produce la misma reducción en pacientes <75 años que en mayores de 75 años. (p-valor Mann-Whitney para comparar las variaciones entre pacientes con y sin PR: fue de 0.527. y el p-valor Mann-Whitney para comparar las variaciones entre pacientes menores y mayores de 75 años fue de 0.944).

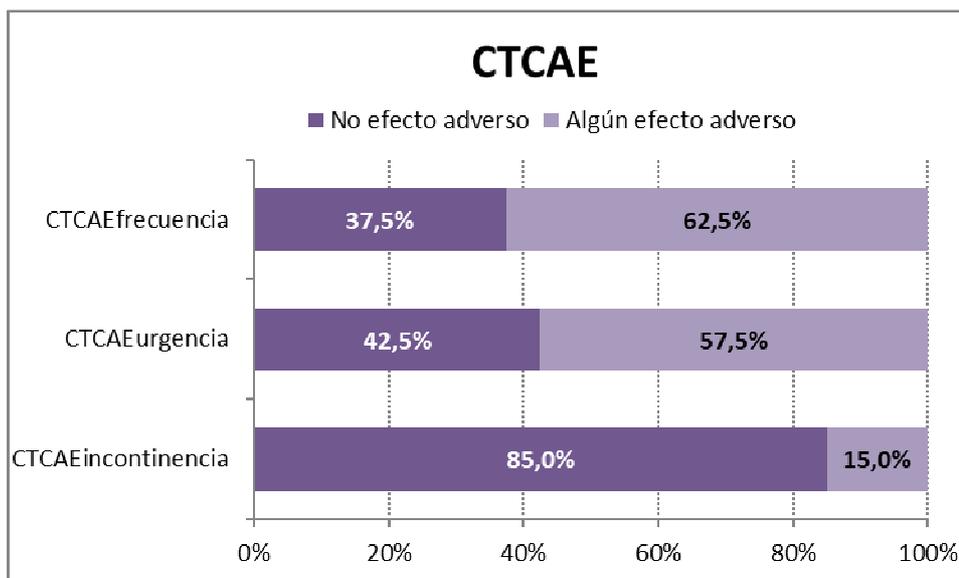
**Figura 47:** Evolución pre y post radioterapia del PSA.



## 6.7. DEL MODELO PREDICTIVO OBTENIDO.

Se realizarán tres modelos predictivos para los efectos adversos CTCAE Incontinencia, CTCAE Frecuencia miccional y CTCAE Urgencia miccional y con la distribución siguiente:

Figura 48: Grado de toxicidad de cada uno de los modelos en el estudio.



Debido al bajo tamaño muestral (40 pacientes), estos modelos de predicción no podrán ser validados en una muestra (80%/20%) por lo que han de considerarse modelos exploratorios que detectarán tendencias que más adelante en modelos de mayor envergadura deberán confirmarse.

Para calcular estos modelos predictivos se aplicarán regresiones logísticas binarias. Debido al elevado número de variables explicativas, se realizará un análisis bivalente previo para descartar, de antemano, aquellas variables no influyentes y reducir así el número de potenciales factores influyentes y reducir también el riesgo de incurrir en sobreestimación al tener muchas variables predictoras o independientes y poco tamaño muestral. Para minimizar también los efectos negativos de la sobreestimación, se aplicarán modelos de selección de variables por pasos. La selección de variables por pasos también permite detectar la multicolinealidad de manera

que, si dos variables independientes están altamente relacionadas, sólo entrará una de ellas en el modelo (si es que ésta tiene impacto significativo).

El método utilizado será el de eliminación hacia atrás (Condicional) (Selección hacia atrás por pasos) en el que el contraste para la eliminación se basa en la probabilidad del estadístico de la razón de verosimilitud, el cuál se basa a su vez en las estimaciones condicionales de los parámetros. Se parte de un modelo con todas las variables independientes incluidas y se saca aquella con menor poder explicativo. A partir de este modelo se considera la segunda variable con menos capacidad explicativa, si la hay. Así, de forma sucesiva se van eliminando variables en el modelo siempre y cuando éste mejore respecto a las variables que están incluidas.

Los modelos multivariantes logísticos o logits que se presentan a continuación expresarán la probabilidad que tiene un paciente de sufrir un efecto adverso en función de los distintos factores clínicos contemplados. El análisis detectará, por tanto, qué aspectos incrementan significativamente la probabilidad de sufrir dicho efecto adverso.

Del modelo final (el que incluye todas las variables significativas) se comprobará su validez mediante el área bajo la curva ROC (AUC) y el porcentaje de aciertos.

Las variables predictoras serán:

- Edad, IMC, grosor de pared vesical, IPSS suma, IPSS síntomas vaciado, IPSS síntomas llenado, puntuación OABq-SF síntomas, puntuación OABq-SF calidad vida, puntuación OABq-SF calidad vida coping, puntuación OABq-SF calidad vida sleep, puntuación OABq-SF calidad vida social, frecuencia miccional diurna, frecuencia miccional nocturna, urgencia miccional.
- En la flujometría libre: el flujo máximo, flujo medio, tiempo micción, volumen miccional, volumen residual.
- En el EUD: acomodación vesical, presión con primera sensación miccional, volumen con primera sensación miccional, presión con primer deseo miccional, volumen con primer deseo miccional, presión con deseo normal, volumen con deseo normal, presión con deseo fuerte,

volumen con deseo fuerte, presión con deseo de urgencia, volumen con deseo de urgencia, incontinencia de orina de esfuerzo, hiperactividad del detrusor, incontinencia de orina de urgencia, flujo miccional máximo, flujo miccional medio, tiempo de micción, volumen miccional, volumen residual, presión de apertura del detrusor, presión del detrusor con flujo máximo, presión de cierre del detrusor, BOO Index.

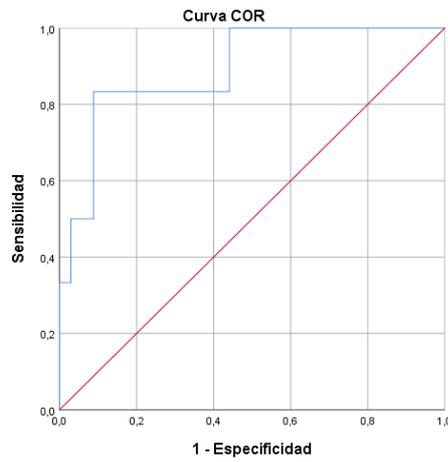
### **Del CTCAE Incontinencia**

El análisis bivalente previo ha concluido que las variables que tienen un efecto relevante sobre la probabilidad de sufrir un efecto adverso de incontinencia son: *Frecuencia miccional diurna, volumen miccional en la flujometría libre, volumen con primera sensación, volumen con primer deseo miccional, volumen con deseo normal, volumen con deseo fuerte, volumen con urgencia miccional, volumen miccional.*

Para el modelo final, la prueba de Hosmer y Lemeshow tiene un valor de Chi2 de 3.536 y un p-valor de 0.896 (el estadístico de Hosmer-Lemeshow indica un mal ajuste si el valor de significación es menor que 0.05. Aquí, el modelo ajusta adecuadamente los datos).

El modelo tiene un valor óptimo de AUC (área bajo la curva) de 0.941 (IC 95% [0.858-1.000]). Valores de AUC cercanos a 1 o 0 indican que el test es casi siempre adecuado o inadecuado, respectivamente, mientras que valores cercanos a 0.5 indican que usar el test no es mejor que el azar.

**Figura 49:** Curva ROC para el modelo CTCAE incontinencia.



En este modelo el porcentaje de aciertos global es del 85%:

- SENSIBILIDAD (pacientes con efecto adverso clasificados correctamente por el modelo): 83.3%.
- ESPECIFICIDAD (pacientes sin efecto adverso clasificados correctamente por el modelo): 85.3%.
- VP+ (pacientes pronosticados por el modelo con efecto adverso correctamente): 50%.
- VP- (pacientes pronosticados por el modelo sin efecto adverso correctamente): 96.7%.

**Tabla 44:** Tabla de aciertos del modelo CTCAE incontinencia.

% total de aciertos: 87.5%		CTCAE incontinencia								
		Total			No efecto adverso			Algún efecto adverso		
		N	% de N columnas	% del N de fila	N	% de N columnas	% del N de fila	N	% de N columnas	% del N de fila
Grupo pronosticado	Total	40	100,0%	100,0%	34	100,0%	85,0%	6	100,0%	15,0%
	No efecto adverso	30	75%	100,0%	29	85,3%	96,7%	1	16,7%	3,3%
	Algún efecto adverso	10	25%	100,0%	5	14,7%	50,0%	5	83,3%	50,0%

Siendo, en detalle el modelo final resultante:

**Tabla 45:** Variables en la ecuación.

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	90% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Volumen miccional en flujometría libre	,018	,011	2,831	1	,092	1,018	1,000	1,036

Frecuencia miccional diaria	-	,849	3,494	1	,062	,205	,051	,827
	1,586							
Volumen con la primera sensación miccional	,020	,011	3,382	1	,066	1,020	1,002	1,039
Constante	-	4,087	1,079	1	,299	,014		
	4,245							

Este modelo incluye por tanto 3 predictores: volumen miccional, volumen con la primera sensación miccional y frecuencia miccional diaria.

**Coefficientes  $\text{Exp}(b) < 1$**  indican reducción de la probabilidad de sufrir efecto adverso  
**Coefficientes  $\text{Exp}(b) > 1$**  indican aumento de la probabilidad de sufrir efecto adverso

A continuación de la tabla se escribe la **ecuación del modelo logístico** que permite hacer cualquier tipo de estimación para distintos valores de los factores o variables independientes.

La ecuación logística puede escribirse:

$$\text{Odds} = \frac{p}{1-p} =$$

$$1.018^{\text{Volumenmiccional}} * 1.020^{\text{Primerasensacionvolumen}} * 0.205^{\text{FrecuenciaMiccionalDiaria}}$$

Luego, la interpretación del impacto sobre el riesgo de los predictores es:

1.  $\text{Exp}(\text{Beta})$  (odds ratio) para Volumen miccional es 1.018. **La probabilidad de sufrir efecto adverso se multiplica por 1.018 o, análogamente, aumenta un 1.8% por cada unidad que aumenta el Volumen miccional o un 19.5% por cada 10 unidades.**

2.  $\text{Exp}(\text{Beta})$  (odds ratio) para volumen con primera sensación es 1.020. **La probabilidad de sufrir efecto adverso se multiplica por 1.020**

o, análogamente, aumenta un 2% por cada unidad que aumenta la volumen primera sensación o un 21.9% por cada 10 unidades.

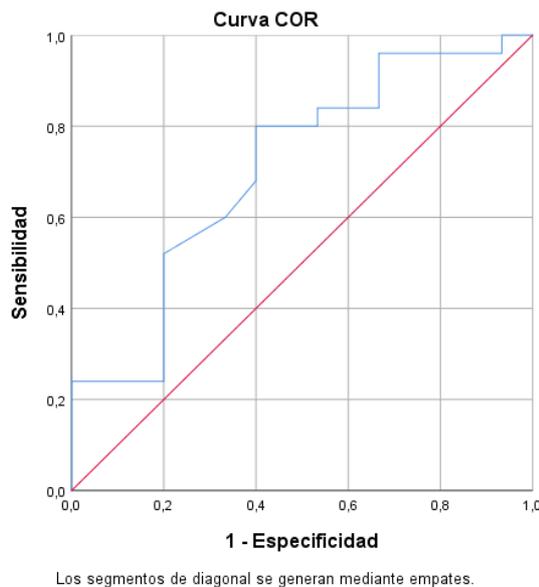
3. Exp(Beta) (odds ratio) para frecuencia miccional diurna es 0.205. La probabilidad de sufrir efecto adverso se multiplica por 0.205 o, análogamente, se reduce un 79.5% por cada unidad que aumenta la frecuencia miccional diurna.

### Del CTCAE Frecuencia miccional

El análisis bivalente previo ha concluido que las variables que tienen un efecto relevante sobre la probabilidad de sufrir un efecto adverso de frecuencia miccional son: *en el EUD el flujo medio, presión de apertura del detrusor, presión del detrusor con flujo máximo, BOO index, hiperactividad del detrusor e incontinencia de orina de urgencia.*

Para el modelo final, la prueba de Hosmer y Lemeshow tiene un Chi2 de 5.983 y un p-valor de 0.649 (>0.05). El modelo tiene un valor moderado de AUC (área bajo la curva) de 0.707 (IC 95% [0.537-0.876]).

Figura 49: Curva ROC para el modelo CTCAE frecuencia miccional.



Valores de AUC cercanos a 1 o 0 indican que el test es casi siempre adecuado o inadecuado, respectivamente, mientras que valores cercanos a 0.5 indican que usar el test no es mejor que el azar. En este modelo el porcentaje de aciertos global es del 70% con los valores siguientes de sensibilidad, especificidad y valores predictivos:

- SENSIBILIDAD (pacientes con efecto adverso clasificados correctamente por el modelo): 84%.
- ESPECIFICIDAD (pacientes sin efecto adverso clasificados correctamente por el modelo): 46.7%.
- VP+ (pacientes pronosticados por el modelo con efecto adverso correctamente): 72.4%.
- VP- (pacientes pronosticados por el modelo sin efecto adverso correctamente): 63.6%.

**Tabla 46:** Tabla de aciertos del modelo CTCAE frecuencia miccional.

% total de aciertos: 70%		CTCAE frecuencia miccional								
		Total			No efecto adverso			Algún efecto adverso		
		Recuento	% de N columnas	% del N de fila	Recuento	% de N columnas	% del N de fila	Recuento	% de N columnas	% del N de fila
Grupo pronosticado	Total	40	100,0%	100,0%	15	100,0%	37,5%	25	100,0%	62,5%
	No efecto adverso	11	27,5%	100,0%	7	46,7%	63,6%	4	16,0%	36,4%
	Algún efecto adverso	29	72,5%	100,0%	8	53,3%	27,6%	21	84,0%	72,4%

Esta clasificación infraestima a los pacientes sin efecto adverso. Si movemos el punto de corte para la probabilidad que define los pronósticos, ganamos capacidad predictiva de los pacientes sin efecto adverso en detrimento de los pacientes con efecto adverso (sensibilidad 60%, especificidad 66.7%, VP+ 75%, VP- 50%).

Se muestra en detalle el modelo final resultante:

**Tabla 47:** Variables en la ecuación.

B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	90% C.I. para EXP(B)	
						Inferior	Superior

Presión del detrusor con flujo máximo	,045	,021	4,365	1	,037	1,046	1,010	1,083
Constante	-1,317	,896	2,157	1	,142	,268		

El modelo sólo incluye 1 predictor: Presión del detrusor con flujo máximo.

**Coefficientes  $\text{Exp}(b) < 1$**  indican reducción de la probabilidad de sufrir efecto adverso  
**Coefficientes  $\text{Exp}(b) > 1$**  indican aumento de la probabilidad de sufrir efecto adverso

A continuación de la tabla se escribe la **ecuación del modelo logístico** que permite hacer cualquier tipo de estimación para distintos valores de los factores independientes.

La ecuación logística puede escribirse:

$$\text{Odds} = \frac{p}{1-p} = 1.046^{\text{PresionDetusorianaFlujoMaximEstudio}}$$

La interpretación del impacto sobre el riesgo de los predictores es:

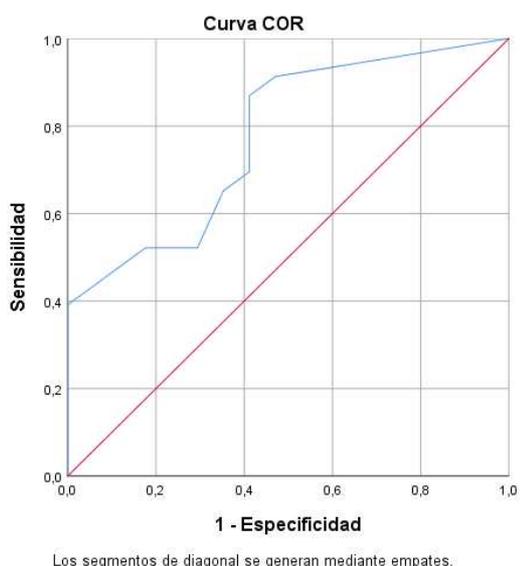
1.  $\text{Exp}(\text{Beta})$  (odds ratio) para la presión del detrusor con flujo máximo es 1.046. **La probabilidad de sufrir efecto adverso se multiplica por 1.046, análogamente aumenta un 4.6% por cada unidad que aumenta la presión del flujo máximo o un 56.79% por cada 10 unidades.**

## Del CTCAE Urgencia

El análisis bivalente previo ha concluido que las variables que tienen un efecto relevante sobre la probabilidad de sufrir un efecto adverso de urgencia son: Puntuación OABq-SF calidad Vida Coping, presión de apertura del detrusor, BOO Index, *hiperactividad del detrusor e incontinencia de orina de urgencia*.

Para el modelo final, la prueba de Hosmer y Lemeshow tiene un Chi2 de 10.782 y un p-valor de 0.095 (>0.05). El modelo tiene un valor mediocre de AUC (área bajo la curva) de 0.659 (IC 95% [0.489-0.828]).

Figura 50: Curva ROC para el modelo CTCAE urgencia miccional.



Valores de AUC cercanos a 1 o 0 indican que el test es casi siempre adecuado o inadecuado, respectivamente, mientras que valores cercanos a 0.5 indican que usar el test no es mejor que el azar.

El porcentaje de aciertos global del modelo es del 87.5% con una SENSIBILIDAD (pacientes con efecto adverso clasificados correctamente por el modelo) del 43.5%; una ESPECIFICIDAD (pacientes sin efecto adverso clasificados correctamente por el modelo) del 88.2%.; un valor predictivo positivo (pacientes pronosticados por el modelo con efecto adverso correctamente) del 83.3% y un valor predictivo negativo (pacientes pronosticados por el modelo sin efecto adverso correctamente) del 53.6%.

**Tabla 48:** Tabla de aciertos del modelo CTCAE urgencia miccional.

% total de aciertos: 62.3%		CTCAE urgencia miccional							
		Total			No efecto adverso			Algún efecto adverso	
		N	% de N columnas	% del N de fila	N	% de N columnas	% del N de fila	N	% de N columnas
Total	40	100,0%	100,0%	17	100,0%	42,5%	23	100,0%	57,5%
Grupo pronosticado No efecto adverso	28	70,0%	100,0%	15	88,2%	53,6%	13	56,5%	46,4%
Algún efecto adverso	12	30,0%	100,0%	2	11,8%	16,7%	10	43,5%	83,3%

El modelo no es buen predictor; subestima la detección de pacientes con efectos adversos.

A continuación, se muestra en detalle el modelo final resultante:

**Tabla 49:** Variables en la ecuación.

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	90% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Hiperactividad del detrusor: Sí (cat. ref. No)	1,753	,862	4,130	1	,042	5,769	1,397	23,829
Constante	-,143	,379	,143	1	,706	,867		

El modelo por consiguiente sólo incluye 1 predictor: hiperactividad del detrusor.

**Coefficientes  $\text{Exp}(b) < 1$**  indican reducción de la probabilidad de sufrir efecto adverso

**Coefficientes  $\text{Exp}(b) > 1$**  indican aumento de la probabilidad de sufrir efecto adverso

A continuación de la tabla se escribe la **ecuación del modelo logístico** que permite hacer cualquier tipo de estimación para distintos valores de los factores independientes. Así, la ecuación logística puede escribirse:

$$\text{Odds} = \frac{p}{1-p} = 5.769^{\text{Si Hiperactividad Detrusor Sensación Urgencia}}$$

Luego, la interpretación del impacto sobre el riesgo de los predictores es:

1.  $\text{Exp}(\text{Beta})$  (odds ratio) para hiperactividad del detrusor es 5.769. **La probabilidad de sufrir efecto adverso se multiplica por 5.769 en pacientes con hiperactividad del detrusor respecto a lo que no la tienen.**

Si permitimos a la variable Puntuación OABq-SF calidad Vida Coping entrar en el modelo con el p-valor 0.110 con un  $\text{expBeta}$  de 0.940 (se reduce el riesgo de efecto adverso por cada unidad que aumenta la puntuación de OABq-SF calidad vida Coping) entonces el modelo mejora algunos parámetros de calidad: AUC 0.775 y un % aciertos del 65% con sensibilidad del 65.2%, especificidad del 64.7%, VP+ 71.4% y VP- 57.9%.

A modo de resumen, se presenta una tabla explicativa de las variables predictoras y dependientes así como de los p-valores del análisis bivalente.

**Tabla 50:** Resumen de los modelos predictivos

	Factores predictores	AUC	% aciertos	Sensibilidad	Especificidad
Incontinencia	volumen miccional Volumen con la primera sensación Frecuencia miccional Diurna	0.941 (p-valor 0.001)	85%	83.3%	85.3%
Frecuencia	Presión del detrusor con flujo máximo	0.707 (p-valor 0.030)	70%	84%	46.7%
Urgencia	Hiperactividad del detrusor (Puntuación OAB calidad Vida Coping)	0.659 (p-valor 0.090) 0.775 (p-valor 0.003)	62.3% (65%)	43.5% (65.2%)	88.2% (64.7%)

**Tabla 51:** Análisis de los p-valores del análisis bivariante.

t-student	p-valor		
	urgencia	incontinencia	frecuencia
Edad	0,257	0,825	0,602
Índice masa corporal	0,707	0,870	0,534
Grosor de pared vesical	0,462	0,412	0,325
Puntuación total de cuestionario IPSS	0,479	0,804	0,711
Puntuación total IPSS VACIADO	0,797	0,783	0,936
Puntuación total IPSS LLENADO	0,373	0,533	0,609
Puntuación OAB síntomas	0,192	0,244	0,381
Puntuación OAB calidad Vida	0,509	0,454	0,855
Puntuación OAB calidad Vida Coping	0,090	0,430	0,253
Puntuación OAB calidad Vida Sleep	0,202	0,627	0,142
Puntuación OAB calidad Vida Social	0,310	0,868	0,472
Frecuencia miccional diurna	0,574	0,017	0,795
Frecuencia miccional nocturna	0,977	0,694	0,622
Urgencias miccional por día	0,769	0,969	0,943
Flujo máximo en flujometría	0,481	0,120	0,243
Flujo medio en flujometría	0,543	0,118	0,283
Tiempo micción en flujometría	0,857	0,318	0,952
Volumen miccional en flujometría	0,839	0,013	0,973
Volumen residual en flujometría	0,979	0,389	0,908
Acomodación vesical	0,970	0,386	0,397
Presión con primera sensación miccional	0,625	0,347	0,618
Volumen con primera sensación miccional	0,886	0,008	0,693
Presión con primer deseo miccional	0,463	0,360	0,362
Volumen con primer deseo miccional	0,640	0,015	0,726
Presión con deseo normal	0,913	0,345	0,892
Volumen con deseo normal	0,808	0,021	0,917
Presión con deseo fuerte	0,657	0,324	0,975
Volumen con deseo fuerte	0,844	0,038	0,905
Presión con deseo de urgencia	0,428	0,511	0,748

<b>Volumen con deseo de urgencia</b>	0,783	0,037	0,846
<b>Flujo miccional máximo</b>	0,224	0,572	0,148
<b>Flujo miccional medio</b>	0,186	0,445	0,068
<b>Tiempo de micción</b>	0,708	0,843	0,705
<b>Volumen miccional</b>	0,510	0,022	0,293
<b>Volumen residual</b>	0,689	0,589	0,357
<b>Presión de apertura del detrusor</b>	0,083	0,508	0,080
<b>Presión del detrusor con flujo máximo</b>	0,060	0,584	0,029
<b>Presión de cierre del detrusor</b>	0,908	0,713	0,649
<b>BOO Index</b>	0,079	0,328	0,047

**Tabla 52:** Análisis mediante chi cuadrado de las variables dicotómicas

<b>Pruebas de chi-cuadrado de Pearson</b>	<b>Urgencia</b>	<b>Incontinencia</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>Hiperactividad del detrusor</b>	<b>0,03</b>	<b>0,847</b>	<b>0,075</b>
<b>Incontinencia de orina de esfuerzo</b>	----	----	---
<b>Incontinencia de orina de urgencia</b>	<b>0,212</b>	<b>0,542</b>	<b>0,261</b>
<b>Urgencias y micciones por día</b>	<b>0,720</b>	<b>0,962</b>	<b>0,931</b>

## **VII.- DISCUSIÓN**

**7.1.- De las características muestrales clínicas, de flujometría libre y estudios urodinámicos antes y después de la radioterapia.**

**7.2.- De las características muestrales de la ecografía antes y después de la radioterapia**

**7.3.- De las características muestrales subjetivos (cuestionarios IPSS y OABq-SF) antes y después de la radioterapia.**

**7.4.- De la entrevista clínica CTCAE (grado de efecto adverso post-radioterapia).**

**7.5.- Del modelo predictivo obtenido.**

**7.6.- Limitaciones del estudio.**

**7.7.- Perspectivas futuras.**

## **7.1 DE LAS CARACTERÍSTICAS MUESTRALES CLÍNICAS, DE FLUJOMETRIA LIBRE Y ESTUDIOS URODINÁMICOS ANTES Y DESPUÉS DE LA RADIOTERAPIA.**

Analizando los datos de flujometría miccional libre de los 40 pacientes, no se constata ningún cambio significativo antes y después de la realización de la radioterapia externa. Tras ajustar los parámetros según el grupo de edad y PR, tampoco se constató que hubiese cambios significativos intraobservador. Únicamente se puede presuponer una tendencia obstructiva en aquellos pacientes de edad avanzada y sin PR, puesto que son 5 ml/s menos que la media y empeorando postradioterapia, al igual que el VRM que llega hasta los 60cc comparado con los 30cc de media. Estos hechos concuerdan con los estudios publicados en que señalan un empeoramiento inicial en los primeros meses tras la radioterapia con normalización de los parámetros basales (flujo miccional máximo y VRM) a los 6 meses (Tanaka N et al, 2009; Ervandian M et al, 2018). Este hecho hace que, el seguimiento con flujometría libre para demostrar cambios a nivel del patrón miccional, no sea válido, y únicamente nos aportaría información sobre la patología que nos refiere el paciente, como una prueba más en el estudio de la calidad miccional en la práctica clínica.

Para los parámetros urodinámicos, únicamente muestran un descenso significativo del volumen miccional residual, la capacidad vesical representado por el volumen en el deseo fuerte y con la urgencia miccional, similar a lo relatado en el estudio de Do (Do V et al, 2002). En esta disminución de los volúmenes de la capacidad durante el llenado, no influye el factor edad o el haberse sometido a PR, comparado a lo relatado en pacientes con tumores ginecológicos (Volkan Emirdar et al, 2016). En el presente estudio, se constata un descenso de 35 cc con el deseo fuerte y de 34cc con el deseo de urgencia, por el contrario, Do et al reflejan un mayor descenso de estos volúmenes, llegando a 70cc con el deseo fuerte y 85cc con el primer deseo miccional. Aunque la recuperación de estos parámetros a su estado basal es tiempo-dependiente (Choo R et al, 2002; A Collado Serra et al, 2009; Ervandian Maria et al, 2018), los datos de su evolución en el promedio de 4.2 meses postradioterapia pueden indicar una tendencia a

recuperar el estado basal después de más tiempo. Se estima que a los 18 meses solo se mantiene la reducción de la capacidad a deseo fuerte, primeras sensaciones miccionales y con el deseo normal (Choo R et al, 2002) y más allá de los 18 meses no hay alteraciones significativas en las sensaciones miccionales (A Collado Serra et al, 2009; Ervandian Maria et al, 2018). Sin embargo, el mecanismo de esta reducción en las sensaciones miccionales es desconocido. La denervación parasimpática y simpática y/o una insuficiente vascularización como consecuencia de la PR (Cheryn Song et al, 2010) o bien de la acción directa de la radioterapia, provocando a nivel de la mucosa una fibrosis y reducción de la elasticidad por la activación de citoquinas o factores de crecimiento (Ting-Ting Cao et al, 2020), se han propuesto como posibles etiologías.

Las presiones asociadas con cada una de las sensaciones miccionales sufren un descenso, siendo el único significativo a lo largo del tiempo, la presión con el deseo normal que llega a descender 2 cmH<sub>2</sub>O. Si se analiza según el factor edad, sí que se ve afectado significativamente en los pacientes menores de 75 años, las presiones con la primera sensación miccional, primer deseo miccional y el deseo normal. Por otro lado, el haberse sometido a PR, únicamente desciende significativamente el deseo normal. En la literatura, por el contrario, las presiones tras haberse sometido a radioterapia aumentan a los 3 meses y se mantienen hasta los 18 meses elevados, pero no significativamente (Do V et al, 2002; Choo R et al, 2002). El hecho de la reducción de las presiones, puede ser explicado por una reducción de la resistencia de salida de la orina por una disminución del volumen prostático con una reducción media de 11,5%, siendo mayor en glándulas de mayor tamaño basal (Frank SJ et al, 2010; Nobumichi Tanaka et al, 2009).

Los cambios en el volumen residual que arroja el estudio, son significativos en los pacientes sin PR y en aquellos menores de 75 años, con un descenso medio de 32,5cc. Este resultado puede ser explicado por una reducción del volumen prostático y también con el aumento en la edad, ya que se registra una tendencia a la obstrucción urinaria baja como indica el BOO index de 33 a 39. Por el contrario, en los menores de 75 años los

parámetros del BOO index fueron de 19 a 16. Este dato, puede ser debido a una menor reserva contráctil del detrusor o bien a un mayor porcentaje de pacientes con alteraciones del tracto urinario inferior y sintomatología subclínica a nivel de vaciado. En apoyo de esto, estudios prospectivos randomizados usando alfa bloqueante, han encontrado un beneficio clínico con disminución de la tasa de retenciones de orina (de 12,9% a 1,8%) y una mejoría clínica subjetiva después de 6 meses de toma del fármaco a través de los cuestionarios IPSS y calidad de vida (Kimon Tsirkas et al, 2020).

No hubo cambios significativos en la acomodación vesical, la hiperactividad del detrusor o la BOO index, ni tampoco tras segregarlos según la edad o la realización de la PR. Estos hallazgos se corresponden bien con la idea de que la mayoría de los pacientes toleran bien la IMRT y que los síntomas urinarios agudos inducidos por la radiación se resuelven, con el retorno de la función del tracto urinario inferior a los valores iniciales a los 4 meses. Por el contrario, a mujeres sometidas a radioterapia externa debido a neoplasias ginecológicas informan, como en este estudio prospectivo con 33 pacientes de Farquharson et al. (Farquharson DI et al, 1987) reducciones significativas en el flujo urinario máximo, el volumen al primer deseo de orinar, la capacidad cistométrica y la acomodación vesical durante e inmediatamente después de la RT. Además, la acomodación vesical fue significativamente menor en aquellos pacientes que recibieron > 30 Gy en toda la vejiga.

En el presente estudio, tampoco se encontró un aumento de la incontinencia urinaria de esfuerzo después de radioterapia. Se mantuvo en el 7,5% de los casos, sin variación significativa en los pacientes mayores de 75 años, ni los que se sometieron a PR (mediana de 22,5 meses tras la cirugía (5-120 meses). Esto indicaría que este tipo de incontinencia no debería ser una causa de retraso en el inicio de la radioterapia adyuvante (realizada en los 6 primeros meses tras la cirugía). Se necesitan estudios aleatorizados con mayor evidencia científica para precisar el tiempo óptimo para aplicar radioterapia post cirugía, debido a que un aumento de la inflamación periuretral podría provocar cambios fibróticos con disminución de la flexibilidad uretral y alteraciones en la función vesical y por consiguiente

alteraciones en la continencia. (Hiroyuki Momozono et al, 2016). Por el contrario, la incontinencia urinaria de urgencia secundaria a contracciones del detrusor durante la fase de llenado, aumentó del 5% al 12,5%, independientemente de la realización de PR y de la edad. Esto concuerda con los datos del estudio de Hosier (Gregory W Hosier et al, 2016) al relatar un aumento del riesgo de desarrollar síntomas miccionales de llenado en aquellos pacientes sometidos a radioterapia tras PR comparado a los que no tuvieron que someterse a radioterapia.

Entre los parámetros clínicos existe diversidad de resultados. El peso y el IMC no tiene variación significativa antes y después de la radioterapia. Pero si se le aplica el factor edad, se objetiva una divergencia significativa, en los menores de 75 años aumentan 1 kg y los mayores de 75 años reducen 2,5 kg. Esto podría dar a pensar que, dado que en los menores de 75 años podría haber afectado la disminución de actividad por la PR, pero si se analiza según este factor no tiene cambios significativos. En la literatura no existe mención sobre este detalle y dado que el tamaño muestral es reducido puede haber sido una coincidencia estadística.

Desde el punto de vista clínico, la frecuencia miccional diurna se constata un aumento significativo de 2 veces al día de media, siendo el perfil de estos pacientes los menores de 75 años, los que han sido operados de PR y los pacientes mayores de 75 años sin PR. En cambio, la frecuencia miccional nocturna no existe variación significativa excepto en los que no se realizó una PR. Este hecho, se relaciona con la significancia en la reducción de la capacidad vesical funcional y la disminución del volumen miccional de urgencia junto con el aumento de las contracciones involuntarias del detrusor. Este hecho se contradice con los datos aportados por los estudios de Choo y Do (Do V et al, 2002; Choo R et al, 2002), en donde no se modifica la frecuencia miccional cada 24 horas ni a los 3 meses ni tras 18 meses de seguimiento. Por el contrario, en un estudio retrospectivo (Hayama Y et al, 2019) más reciente y como técnica radioterápica la IMRT, notifica un aumento de la frecuencia tanto diurna como nocturna durante la aplicación de la IMRT, disminuyó a los 3 meses después de la finalización normalizando a los 6 meses después de la IMRT. Este aumento de la

frecuencia miccional, no está relacionado con un aumento de las infecciones de orina en donde no existió un incremento significativo.

## **7.2 DE LAS CARACTERÍSTICAS MUESTRALES DE LA ECOGRAFÍA ANTES Y DESPUÉS DE LA RADIOTERAPIA.**

En el presente estudio se pone de manifiesto una reducción del volumen prostático medido mediante ecografía abdominal de un 22% (45,56 gramos pre radioterapia comparado con 35,93 gramos post radioterapia). Esta reducción es levemente mayor a la media estimada en los estudios que ronda una reducción media del 11,5%, siendo mayor en glándulas de mayor tamaño basal (Frank SJ et al, 2010). Esta reducción se ve incrementada en aquellos pacientes sometidos a neoadyuvancia hormonal, llegando hasta un 31% tras 3 meses de deprivación hormonal, entre los 3 y los 6 meses la reducción media fue del 9% y más allá de los 6 meses no hubo una reducción significativa (Langenhuijsen J.F et al, 2011). Por ello, dado que el 66,7% de los pacientes se encontraba en tratamiento con hormonoterapia, los resultados son acordes a lo descrito en la literatura.

En los últimos años, cada vez existe una mayor tendencia en la práctica clínica de apoyarnos en valoraciones complementarias para poder discutir con el paciente la mejor opción terapéutica personalizando el riesgo de progresión clínica. De ahí, que la ecografía cada vez está más presente en el día a día para la valoración de los pacientes con STUI, utilizando mediciones vesicales para poder predecir el comportamiento clínico del paciente y su equiparación con pruebas invasivas como el EUD. A día de hoy, únicamente existe referencia al uso de ecografía para objetivar los cambios provocados por la radioterapia en ratas, siendo un método para la cuantificación no invasiva de los cambios en el grosor de la pared de la vejiga como posible predictor de la cistitis por radiación, cuantificando una clara relación dosis-efecto (Spinelli AE et al, 2020). En humanos, únicamente hace referencia el estudio de Tanaka et al (Tanaka O et al, 2019) en donde intenta cuantificar los cambios de volumen en la próstata, pared vesical y pared rectal durante el tratamiento con IMRT mediante la realización de RMNmp previo al tratamiento, a mitad de la dosificación y al finalizar el

tratamiento. En el estudio pone de manifiesto una reducción significativa únicamente de la pared vesical, desde los 67cc hasta los 57cc.

En el estudio, se observa un aumento del 6% del grosor de la pared vesical, de 3,05mm hasta los 3,22mm, siendo este aumento no significativo ni estadísticamente ni clínicamente, ya que representa un cambio en un rango de la normalidad como pone de manifiesto los estudios de Belal (Belal M et al, 2010), en donde los valores normales se encuentran entre 3,3mm  $\pm$  0,08mm, siendo el punto de corte de 5mm para definir obstrucción del tracto urinario inferior. Pero este aumento del grosor de la pared vesical, aunque sea incierta su implicación, se debería profundizar más en esta vía para poder discernir si pudiese ser una herramienta para cuantificar o predecir comportamientos a nivel vesical.

### **7.3 DE LAS CARACTERÍSTICAS MUESTRALES SUBJETIVAS (CUESTIONARIOS IPSS Y OAB-SF) ANTES Y DESPUÉS DE LA RADIOTERAPIA.**

Los cuestionarios autocompletados y validados, son una herramienta ampliamente extendida en la práctica clínica para abordar múltiples dominios del paciente y poder objetivar cambios. Con ello, evaluamos la eficacia del tratamiento u objetivamos cambios en un periodo de tiempo.

El cuestionario IPSS, está validado y se utiliza de manera diaria en la consulta de urología y de oncología radioterápica para evaluar la calidad miccional desde el punto de vista del paciente. Los pacientes de nuestro estudio, tenían una puntuación con sintomatología moderada (9,025) al comienzo sin que se modifique estadísticamente a los 4 meses, con una puntuación de 10. Si se estratifica entre los ítems que evalúan los síntomas de llenado o de vaciado si pone de manifiesto que se elevan de manera similar en ambos (2,850 a 3,125 en la puntuación de sintomatología de vaciado; 6,175 a 6,875 en la puntuación de sintomatología de llenado). Esta elevación de la sintomatología en todas las esferas miccionales, por el contrario, conlleva subjetivamente una leve mejoría de la calidad miccional,

evolucionando la puntuación de calidad de vida de 1,425 a 1,375, es decir, entre “muy satisfecho” y “más bien satisfecho”. Estos resultados son similares a los estudios publicados al respecto. En este estudio de un grupo japonés (Nakai Y et al, 2018), evaluaron mediante cuestionarios la evolución miccional no solo durante el tratamiento con IMRT, si no también, durante los 2 años posteriores de seguimiento. Ponen de manifiesto que los pacientes sufren cambios significativos a nivel miccional durante el tratamiento, teniendo la mayor puntuación al finalizar la radioterapia, pero se normaliza a parámetros basales a los 3 meses quedándose estable los 2 años de seguimiento (siendo la evolución de las puntuaciones 8, 14, 23, 12, 8. Basal, a la mitad de tratamiento, al finalizar tratamiento, 1 mes y 3 meses respectivamente). De igual manera, existe un empeoramiento subjetivo del paciente medido mediante la escala de calidad de vida, llegando a 4 de puntuación “más bien insatisfecho” estando basalmente con una puntuación de 2,7 entre “más bien satisfecho” y “tan satisfecho como insatisfecho”.

Si intentamos descifrar qué pacientes van a tener un empeoramiento miccional, en el estudio de Tomita et al (Tomita N et al, 2015) ponen de manifiesto que aquellos pacientes con un IPSS basal por debajo de 7 tienen un desde el inicio un empeoramiento significativo que se mantiene durante los 2 años de seguimiento. Por el contrario, aquellos con IPSS grave mejoran desde el inicio y también de perpetúa todo el tiempo de seguimiento. Pero los de IPSS moderado no empiezan a mejorar hasta los 6 meses de seguimiento. Estas variaciones en la puntuación del cuestionario, las justifican por una reducción de la carga tumoral mediante el tratamiento con radioterapia, junto a la reducción del tamaño prostático mediante la terapia de deprivación androgénica, aunque matizan que el tiempo de tratamiento con análogos no ha tenido ningún efecto sobre los cambios en la puntuación de IPSS. El factor que causa el empeoramiento en el IPSS en el grupo leve puede ser la toxicidad tardía de la propia radioterapia. De hecho, el análisis de los efectos de las características de los pacientes y los parámetros de la IMRT sobre las toxicidades tardías de GU indicó que solo el V70 vesical se asoció con una toxicidad tardía de GU de  $\geq$  Grado 2. Esto fue consistente con los hallazgos de Chen et al. (Chen RC et al, 2009), quien describió que la función urinaria informada por el paciente, según los índices

de síntomas de cáncer de próstata a los 36 meses después de la RT de haz externo y otras terapias locales. Los aumentos de la disfunción fueron mayores entre los pacientes con función basal normal o intermedia, mientras que los pacientes con función basal deficiente experimentaron una mejoría después de la RT.

La utilización del IPSS también ha sido utilizado para evaluar con otras técnicas radioterápicas como la braquiterapia de baja tasa, Budäus y col. (Budäus L et al, 2012) informaron un detrimento en la puntuación del IPSS de 7 a 12 unidades con respecto a la puntuación basal entre las 2 y las 10 semanas tras la implantación de las semillas, resolviéndose al año en el 75% de los casos. Como causante de este empeoramiento, lo relacionaban con la uretritis radioinducida.

Si la puntuación del cuestionario lo relacionamos con el volumen residual de la flujometría libre. Tsirkas en su estudio (Tsirkas K et al, 2020) estudiaba el efecto que tenía la toma de alfa bloqueantes peri tratamiento radioterápico en 2 grupos de pacientes tratados con radioterapia externa. Se encontró una relación significativa en el descenso del volumen residual como factor pronóstico independiente para la mejoría de la puntuación de IPSS. Este hecho podría ser explicado por el efecto positivo del alfa-bloqueante. En nuestra serie, el volumen residual de la flujometría libre no se modifica significativamente, al igual que los cuestionarios. Pero si lo comparamos con los estudios de presión/flujo, en donde sí que era significativo, nos puede hacer pensar en que el estudio urodinámico puede encontrar esa significancia meses antes, en aquellos pacientes de clínica moderada según los cuestionarios IPSS antes que la flujometría libre. Si esta suposición fuera cierta, sería una posible indicación para poder estratificar a los pacientes subsidiarios de tratamiento y así no tener un detrimento en su calidad miccional.

Si nos centramos más en la clínica miccional de llenado, en la VH, el cuestionario específico sería el OAB, con una forma reducida y validada para su uso en la práctica clínica. En la literatura los estudios exploran la sintomatología de la VH a través de ICS male questionnaire for urinary

symptoms o a través de criterios de toxicidad de RTOG (Boettcher M. et al 2012), siendo difícilmente interpretables para el análisis del síndrome de VH. En nuestra serie el cuestionario OABq-SF no encuentra cambios significativos en el tiempo ni estratificados entre los pacientes prostatectomizados o de mayor edad. Se pone de manifiesto un aumento de 3 puntos en los síntomas de llenado con un deterioro de la calidad de vida global de 2 puntos, siendo sobre todo este deterioro en el dominio del sueño disminuyendo 4,5 puntos, pero sin que se modifique la vida social del paciente.

A pesar de que la clínica de VH (frecuencia, urgencia y/o incontinencia de orina) es el efecto secundario más frecuentemente reportado en las series de radioterapia (tanto braquiterapia como radioterapia externa) (Hayama Y et al, 2019; Boettcher M et al, 2012; Ghadjar P et al, 2013), llegando en algunas series al 100% en toxicidades G1-2, con una difícil solución si la 1º escala terapéutica no ha tenido éxito. La tendencia de los artículos científicos y parece también de los investigadores, es en explorar los síntomas de vaciado y sus complicaciones (retención de orina, dificultad para la micción), siendo de hecho una contraindicación para determinadas técnicas radioterápicas. Una posible causa de este vacío bibliográfico, puede ser la poca estandarización en la práctica clínica de oncología radioterápica de los cuestionarios para los síntomas de llenado, y dar por hecho que es una patología que va a sufrir el paciente pero que en la gran mayoría se va a solucionar entre los 42 meses siguientes al tratamiento radioterápico. Pero sin llegar a profundizar en aquellos pacientes que van a tener que sufrir líneas de tratamiento posteriores, con una calidad de vida peor que en los pacientes con síntomas de vaciado (Cambronero J et al, 2016).

#### **7.4 DE LA ENTREVISTA CLÍNICA (CTCAE, GRADO DE EFECTO ADVERSO POST-RADIOTERÁPICO).**

Con el sistema de puntuación CTCAE, casi el 75% de los pacientes con CaP localizado que se someten a IMRT desarrollan toxicidades urinarias de Grado 1-2, mientras que la toxicidad de Grado 3 es relativamente rara, aproximadamente  $\leq 5\%$  (Di Franco R et al, 2017). En nuestro estudio, la tasa

de toxicidades G1 es similar a las series publicadas, siendo la frecuencia miccional (62,5%), urgencia miccional (57,5%) y espasmos vesicales (55%) las toxicidades más frecuentes. Por el contrario, no se constató ningún evento de retención de orina o de síntomas de vaciado.

Este perfil de efectos secundarios se circunscribe en una entidad llamada VH, cuya definición del 2002 según la ICS es “síndrome clínico caracterizado por la presencia de urgencia miccional aislada, o en combinación con incontinencia urinaria de urgencia, junto con un aumento de la frecuencia miccional y nicturia, en ausencia de otra enfermedad demostrable” (Abrams P et al, 2002). Esta entidad clínica, en la población general, es muy prevalente, pero tiene poca representabilidad en la consulta médica, no está claro el origen, pudiendo ser cultural, educacional o incluso por omisión del profesional. Por ello, en los controles post-tratamiento se debería poner énfasis en una entrevista dirigida para no infradiagnosticar esta patología, la cual se asocia a un deterioro de la calidad de vida. El grupo de Hayama en el estudio que realiza a pacientes que son sometidos a IMRT, pone de manifiesto un empeoramiento de la frecuencia diurna, nocturna y urgencia, que se agrava durante las semanas que dura el tratamiento, pero se va recuperando paulativamente hasta su normalización tras los 6 meses de la finalización (Hayama Y et al, 2019).

Si diseccionamos los datos, nos aparece que el hecho de no haberse sometido a PR, tiene un aumento significativo de la frecuencia miccional. No se demuestra efecto secundario en 54,5% de los pacientes sometidos a PR con respecto al 16,7% de los no sometidos. Por el contrario, no se pone de manifiesto esta significancia según la edad o con la agrupación de PR y edad. La urgencia miccional y los espasmos vesicales, a pesar de no tener significancia estadística, se vislumbra una tendencia similar ( $p = 0,097$  y  $p = 0,085$  respectivamente). Aunque no exista esta significancia estadística, si que es significativo a nivel clínico, existiendo una diferencia del 27% de pacientes asintomáticos (27,8% sin PR con respecto a 54,5% de los pacientes con PR).

Una de las causas por las que la radioterapia podría provocar mayor clínica de VH, sería la mayor sensibilidad del área trigonal a la radiación (Nicholas S et al, 2017). Pero este efecto protector en el grupo de pacientes que han sido sometidos a PR, no parece que tenga un patrón lógico, ya que son pacientes en los que el cuello vesical y/o el trigono este artefactado anatómicamente con una posible afectación del esfínter interno con sus respectivos receptores alfa y beta adrenérgicos. Una explicación fisiopatológica, puede estar en que la uretra prostática tenga un papel más importante de lo que se piensa en la producción de sintomatología de llenado, y que la afectación de la radioterapia externa afecte en mayor medida, ya que como no es posible delimitarla como OAR por encontrarse colapsada, absorba una dosis mayor del umbral de tolerancia. Apoyando esta teoría, el grupo de Mc Elveen define como factores de riesgo para predecir la incontinencia de orina después de braquiterapia de baja tasa con I125, son el valor de IPSS pre-implante y la dosis (D10) en la uretra (McElveen TL et al, 2004).

En la literatura existen escasos trabajos que exploren en pacientes sometidos a alguna técnica radioterápica, la aparición de la entidad clínica de VH. En el trabajo de Martin Boettcher compara la braquiterapia de baja tasa con la PR (Boettcher M et al, 2012), concluyendo resultados similares que los presentados en nuestro trabajo. La braquiterapia está asociada a tasas más altas de aparición de urgencia miccional, independientemente de la edad y del estado basal del paciente, y se alargaban incluso 3 años después. La sintomatología clínica es muy fluctuante, pero fue significativamente más alta en pacientes tratados con braquiterapia con respecto a los tratados con PR, además de ser un problema subestimado cuando se establece la entidad clínica de VH, especialmente en los pacientes tratados con braquiterapia.

## **7.5. DEL MODELO PREDICTIVO OBTENIDO**

Dentro de las limitaciones que explico previamente, los modelos predictivos que se han calculado sirven a modo exploratorio para generar hipótesis o tener en consideración en la práctica clínica, sin ser determinante

para tomar decisiones clínicas. Se han elegido los 3 modelos que se describen a continuación debido a que la urgencia y frecuencia miccional son las 2 toxicidades más frecuentes, y la elección de la incontinencia de orina, es debido al impacto que tiene en la calidad de vida de los pacientes. No se ha podido realizar un modelo predictivo de retención aguda de orina debido a que no ha habido ningún evento durante el seguimiento.

En la literatura, se han explorado de manera retrospectiva y prospectiva indicadores predictivos de toxicidad genitourinaria tanto en la fase aguda como en la crónica (O'Callaghan ME et al 2017). El único nomograma descrito para radioterapia externa que predice el riesgo de sufrir toxicidad genitourinaria a los 5 años, identifica la edad del paciente, tener diabetes, estar con tratamiento anticoagulante y la dosis de radioterapia recibida como predictores de riesgo (Mathieu R et al, 2014). Martens y col. revisaron retrospectivamente los predictores de retención urinaria en 207 pacientes con braquiterapia. En su modelo, la tasa de flujo máximo antes del implante y el volumen de la próstata fueron predictores estadísticamente significativos de la retención urinaria posterior al implante. Estimaron que, por cada aumento de una unidad en la tasa de flujo máximo, las probabilidades de cateterismo disminuían en un 6% (Martens C et al, 2006). Keyes y col. determinaron que un IPSS basal mayor ( $P < 0,001$ ), un mayor grado de edema postimplante ( $P < 0,001$ ) y un volumen prostático preimplante mayor ( $P = 0,02$ ) aumentaban la probabilidad de efectos adversos urinarios agudos de grado 3 de RTOG. Al centrarse en efectos adversos urinarios tardíos de grado  $\geq 2$ , los predictores incluyeron un IPSS basal mayor, un IPSS posimplante máximo, la presencia de toxicidad aguda y un V150 prostático más alto (volumen de la próstata cubierto por el 150% de la dosis) (todos  $P < 0,05$ ) (Keyes M et al, 2009).

En el presente estudio, se explora por primera vez de manera conjunta, parámetros subjetivos del paciente a través de cuestionarios autorellenables (IPSS y OABq-SF), parámetros subjetivos del facultativo a través de una entrevista médica estandarizada y parámetros objetivos a través de la ecografía abdominal, flujometría libre y el estudio urodinámico.

### 7.5.1 DEL MODELO CTCAE INCONTINENCIA

Como variables que tienen un efecto relevante sobre la probabilidad de sufrir un efecto adverso de incontinencia son: *Frecuencia miccional diurna, volumen miccional en la flujometría libre, volumen con primera sensación, volumen con primer deseo miccional, volumen con deseo normal, volumen con deseo fuerte, volumen con urgencia miccional, volumen miccional*. Las variables son todas las que miden volúmenes, teniendo una relación causal el aumento del volumen con la probabilidad de tener pérdida urinaria. Este hecho, junto con un aumento de la frecuencia miccional hace que el modelo predictivo tenga un gran valor predictivo negativo (96,7%). Una herramienta que no se ha utilizado en el estudio, pero que aportaría gran información sería el diario miccional de 3 días. Es un registro de las horas de la micción y los volúmenes miccionales, acompañado de datos sobre si sufre episodios de incontinencia de orina, uso de absorbentes, así como el grado de urgencia o la ingesta de líquidos (Abrams P et al, 2002). Con el uso del diario miccional se podría evitar pruebas invasivas como el EUD y sería sensible a los cambios durante el tratamiento. Además, se ha visto que los cuestionarios IPSS y OABq-SF no son lo suficientemente sensibles para encontrar cambios en el tiempo, por lo que no serían útiles en la práctica clínica si el propósito es observar y evaluar la incontinencia de orina. Una recomendación para la prevención de incontinencia sería un programa de micciones horarias, ya que aumentaríamos la frecuencia miccional reduciendo el volumen miccional.

En la literatura, únicamente aparecen 2 artículos de exploran de manera específica que variables pueden predecir un evento de incontinencia. En el estudio de Yayha, evalúan 754 pacientes sometidos a radioterapia externa convencional, analizando prospectivamente qué impacto tienen los factores clínicos, medicamentos y dosimétricos en la aparición de síntomas urinarios medidos con el LENT-SOMA. Ponen de manifiesto que la condición basal de sus síntomas urinarios junto con su condición cerebrovascular, tienen un gran valor predictivo para la aparición de incontinencia urinaria (Yahya N et al, 2015). En el estudio de Fiorino, examinan de manera retrospectiva 1176 pacientes sometidos a radioterapia

externa después de haberse sometido a una PR. Destacan que el uso de antihipertensivos, la dosis biológica recibida y el estadio tumoral pT4, eran los parámetros que podían anticipar un evento de incontinencia de orina. (Fiorino C et al, 2014).

#### 7.5.2 DEL MODELO CTCAE FRECUENCIA MICCIONAL

Las variables que tienen un efecto relevante sobre la probabilidad de sufrir un efecto adverso de frecuencia son: *en el EUD el flujo medio, presión de apertura del detrusor, presión del detrusor con flujo máximo, BOO index, hiperactividad del detrusor e incontinencia de orina de urgencia*. Para el cálculo de riesgo se ha visto que la única herramienta que podría ser válida para el cálculo de riesgo sería el EUD, con variables tanto de la fase de llenado como en la de vaciado. Después de ajustar el modelo para ganar capacidad predictiva de los pacientes sin efecto adverso en detrimento de los pacientes con efecto adverso, el único predictor sería la presión del detrusor con flujo máximo. El hecho de que un parámetro de vaciado sea predictor sobre un ítem de llenado, en este caso la frecuencia miccional, corrobora las hipótesis fisiológicas sobre la adaptación vesical ante una obstrucción miccional baja (Molero García JM, 2019), provocando una adecuación y por ende una persistencia de la clínica si no cambian los parámetros que han iniciado la toxicidad. Este hecho responde a la pregunta de porque empeora durante la realización de la radioterapia normalizándose a los 6 meses de la finalización (Hayama Y et al, 2019).

En los estudios que exploran de manera específica los predictores para la frecuencia miccional (Yahya N et al, 2015; Cozzarini C et al, 2015; Mathieu R et al, 2014), se encuentran factores del paciente como su estado basal a través del ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), la edad, el estado basal de la clínica miccional, el tener diabetes o ser fumador. Además de parámetros de dosimetría o el esquema de dosificación.

#### 7.5.3 DEL MODELO CTCAE URGENCIA MICCIONAL

Las variables que tienen un efecto relevante sobre la probabilidad de sufrir un efecto adverso de urgencia son: *Puntuación OABq-SF calidad Vida*

*Coping, presión de apertura del detrusor, BOO Index, hiperactividad del detrusor e incontinencia de orina de urgencia.* Si se ajusta el modelo para aumentar la probabilidad de acierto hasta al 65%, serían los parámetros de hiperactividad del detrusor y la puntuación OABq-SF calidad Vida Coping. Al igual que en el anterior modelo predictivo, el EUD juega un papel importante para definir y poder predecir un efecto secundario tras la radioterapia, en este caso la urgencia miccional.

Una posible forma de explorar la probabilidad de sufrir urgencia miccional en la práctica clínica sería observar cómo se adapta el paciente ante los cambios miccionales. Pudiendo comenzar como tratamiento con los anticolinérgicos o beta-3 adrenérgicos para disminuir la hiperactividad del detrusor. Existen estudios aleatorizados analizando la toma de alfa bloqueantes para mejorar parámetros miccionales (Elshaikh MA et al, 2005; Tsirkas K et al, 2020; Tsumura H et al, 2011) con una mejoría en parámetros objetivos como el residuo postmiccional, y flujo máximo, al igual que mejoría de la calidad de vida en los cuestionarios y de la calidad miccional con el IPSS. También se ha explorado dar de manera profiláctica otros fármacos como el tadanafilo a baja dosis, no encontrando beneficio a nivel miccional con respecto al uso de tamsulosina, pero si a nivel del aura sexual (Minagawa T et al, 2021). Y por último se ha explorado el uso combinado de tamsulosina y un anticolinérgico (cloruro de trospio), donde se pone de evidencia una mejoría de la clínica de llenado y calidad de vida medido a través del IPSS (Yan M t al 2017). Lo que no se ha analizado es, el uso individual de anticolinérgicos o beta-3 adrenérgicos para prevenir la clínica de llenado durante el tratamiento radioterápico. Observando el modelo exploratorio de nuestro estudio, podría justificarse un beneficio en el uso profiláctico de estos fármacos, ya que la probabilidad de sufrir efecto adverso se multiplica por 5.769 en pacientes con hiperactividad del detrusor respecto a lo que no la tienen.

En los estudios que exploran de manera específica los predictores para la frecuencia miccional (Cozzarini C et al, 2015), se observa que el tipo de hipofraccionamiento, el estado basal de urgencia miccional y si es fumador son factores predictores de urgencia miccional.

## 7.6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

En un estudio cuasi-experimental existe un conjunto de procedimientos o estrategias de investigación, orientado a la evaluación del impacto de los tratamientos en aquellos contextos donde la asignación de las unidades no es al azar, y al estudio de los cambios que se observan en los sujetos en función del tiempo. En este trabajo se ha optado por un enfoque longitudinal. El objetivo de los estudios longitudinales es analizar los procesos de cambio y explicarlos. Se pretende caracterizar el cambio de la variable de respuesta en función del tiempo y examinar qué covariables contribuyen al cambio. Uno de los aspectos específicos del enfoque longitudinal es tomar registros u observaciones de la misma (o mismas) unidades a lo largo del tiempo (Bono Cabre R., 2012).

A pesar del carácter experimental, no está exento de limitaciones que corresponde argumentar en este apartado. No obstante, a pesar de las posibles limitaciones, se defiende la validez del presente estudio en base a:

- a) El estudio se ha realizado en un único centro utilizando el mismo equipamiento y con unos protocolos homogéneos dentro del servicio de radioterapia. Además, la realización de las pruebas diagnósticas, ecográficas y clínicas fueron realizadas por la misma persona a lo largo de todo el estudio.
- b) Se utilizó una hoja de recogida de datos común para homogeneizar y no tener pérdida de datos a lo largo del tiempo.
- c) El autor registró toda la información en la base de datos, consultando de nuevo la historia clínica en caso de dudas o información incompleta.

Aún así, los factores que podrían inducir a errores o reducir la evidencia del presente estudio podrían ser:

- a) No se han podido incluir en el estudio a todos los pacientes que fueron sometidos a radioterapia, bien por falta de ofrecimiento para su inclusión por parte de los clínicos, o por declinamiento en la oferta por parte del paciente. Esto puede haber inducido en un sesgo de selección bien por parte del paciente o por el clínico.

b) El tamaño muestral estaba definido para 4 grupos experimentales, tantos como protocolos de radioterapia externa (Terapia convencional, Terapia IMRT) y braquiterapia (braquiterapia de baja tasa, braquiterapia de alta tasa con radioterapia externa) se aplicarán a los pacientes. Se estimó el tamaño muestral mediante el programa estadístico Ene 3.0® para una estimación de toxicidad genitourinaria del 15%. Para obtener una precisión del 1% con un intervalo de confianza del 95%, asumiendo una desviación típica del 6%, sería necesario incluir 139 pacientes. Teniendo en cuenta una posible aparición del 10% de pérdidas de sujetos, serían necesarios 155 pacientes. Pero por incidencias ajenas a la planificación o diseño del estudio no se recogieron provocando una disminución del tamaño muestral.

c) Aquellos derivados de la metodología utilizada para la obtención de datos y su registro.

- Sesgo por tema delicado: las preguntas sobre temas delicados como incontinencia, estado de salud..., pueden inducir respuestas falsas e influenciar negativamente la relación encuestado/encuestador en los casos de entrevistas personales.

- Sesgo por diagnóstico vago: en este caso, la misma enfermedad puede tener diferentes denominaciones diagnósticas en el curso de la misma enfermedad, algunas veces mal definidos. Este sesgo se controla al ser los pacientes evaluados en una consulta especializada y por el mismo médico.

- Sesgo por fatiga: los cuestionarios muy largos producen fatiga en los sujetos, induciendo respuestas uniformes o inadecuadas.

- Sesgo por saltos en el cuestionario: si el sistema de saltos del cuestionario no está bien diseñado se pueden perder datos y obtener respuestas inadecuadas por errores en el flujo de las respuestas.

- Sesgo por expectativa: cuando el entrevistador conoce algún aspecto del entrevistado o del protocolo de estudio que lo lleva a enfatizar preguntas en algunos de los respondedores.

- Sesgo de recuerdo: cuando el paciente al realizar de nuevo el cuestionario responde a la pregunta igual que en el previo, no por su situación clínica actual, si no por recordar la respuesta que había respondido.

El análisis de los resultados ha dado lugar a unas conclusiones que tienen validez en nuestro ámbito particular, sobre todo aquellas que

coinciden con evidencias derivadas de estudios prospectivos controlados que se han publicado sobre el tema. Las observaciones realizadas en nuestro grupo, contrastadas con los resultados publicados por otros grupos pueden ayudar a que se desarrollen hipótesis válidas que se incluyan en el diseño de ensayos clínicos prospectivos.

## **7.7. PERSPECTIVAS FUTURAS**

Son necesarias investigaciones futuras con un tamaño muestral mayor previamente calculado para un riesgo determinado, además con control de las variables de confusión y modificadoras del efecto que permitan posiblemente establecer variaciones significativas pre y postratamiento de radioterapia para las variables urodinámicas, de los cuestionarios y también de la entrevista clínica para valorar el grado adverso post radioterapia.

Asimismo, un mayor tamaño muestral podrá permitir el hallazgo de un modelo predictivo con pocas variables explicativas que tenga un buen área bajo la curva ROC así como una sensibilidad y especificidad alta. Además de una ODDS ratio significativa que especifique el mayor o menor riesgo de cada variable.

Por otro lado, sería deseable un estudio multicéntrico con participación efectiva de profesionales cualificados previamente validados comprobando variabilidad entre e intra observador para algún ítem importante. Además sería necesario, si es posible, un diseño de mayor evidencia científica tipo ensayo clínico aleatorizado con grupo control o un estudio de casos y controles entre otros.

## **VIII.- CONCLUSIONES**

De acuerdo con los resultados obtenidos en este proyecto de Tesis Doctoral y con las limitaciones propias de este tipo de estudios y su diseño, se pueden formular las siguientes conclusiones:

1. La aplicación de radioterapia de intensidad modulada en pacientes con cáncer de próstata parece no tener demasiada influencia en la aparición de efectos adversos del tracto urinario inferior.

2. Las variables de flujometría libre no se ven afectadas por la radioterapia, mostrando valores en más o en menos postradioterapia sin significación estadística.

3. El registro de datos urodinámicos, aunque muestra mayores valores postradioterapia, las diferencias solo fueron significativas para el volumen con deseo fuerte y volumen con urgencia miccional sin influencia de la prostatectomía o la edad o la interacción entre ambas.

4. Ni el peso ni el índice de masa corporal muestran diferencias significativas antes y después de radioterapia. Sin embargo, para otro dato clínico como es frecuencia micción diurna, los datos muestran una evolución significativa, pero no existe efecto combinado tiempo ni con edad ni con prostatectomía radical.

5. El estudio ecográfico y el análisis del sedimento no son influidos significativamente por la aplicación de radioterapia de intensidad modulada y no modificados por la edad o la prostatectomía.

6. Ningún ítem de los cuestionarios IPSS y OABq-SF de calidad de vida sufre variación significativa comparando antes y después de la aplicación de radioterapia, ni tampoco la prostatectomía radical y/o la edad modifican o influyen en el patrón antedicho.

7. La entrevista clínica para valorar el grado de efecto adverso mediante CTCAE postradioterapia, revela que solo la frecuencia miccional en pacientes con prostatectomía radical es estadísticamente significativa.

8. El tamaño muestral hace que los modelos predictivos sean solo exploratorios, mostrando solo tendencias. Así de los formulados, el modelo predictivo CTCAE incontinencia es el mejor.

9. Los resultados obtenidos no nos permiten admitir en general y debemos rechazar las hipótesis de trabajo planteadas como *“Es posible encontrar un modelo que pueda predecir efectos adversos postradioterapia en el tracto urinario inferior de pacientes con cáncer de próstata, y la radioterapia aplicada a pacientes con cáncer de próstata modifica significativamente los valores urodinámicos y la calidad miccional y de vida de los mismos”*.

## **IX.- REFERENCIAS / BIBLIOGRAFÍA**

Abrams P. Bladder outlet obstruction index, bladder contractility index and bladder voiding efficiency: three simple index to define bladder voiding function. *Br J Urol*. 1999;84:14-5.

Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, van Kerrebroeck P, Victor A, Wein A; Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn*. 2002;21:167-78.

Abrams P. *Urodynamics*. 3rd ed. London: Springer; 2006.

Abdollahi H., Tanha K., Mofid B., Razzaghdoust A., Saadipoor A., Khalafi L., Bakhshandeh M., Mahdavi S.R. MRI Radiomic Analysis of IMRT-Induced Bladder Wall Changes in Prostate Cancer Patients: A Relationship with Radiation Dose and Toxicity. *Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences*. 2019;50:252-260.

Ahmed A.A., Egleston B., Alcantara P., Li L., Pollack A., Horwitz E.M., Buyyounouski M.K. A Novel Method for Predicting Late Genitourinary Toxicity After Prostate Radiation Therapy and the Need for Age-Based Risk-Adapted Dose Constraints. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2013;86:709-715.

Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al, editors. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer; 2017.

Andersson KE. Bladder activation: afferent mechanisms. *Urology*. 2002;59:43-50.

Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F, Pettaway CA, Tammela TL, Teloken C, Tindall DJ, Somerville MC, Wilson TH, Fowler IL, Rittmaster RS; REDUCE Study Group.. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 362:1192-202

Applegate CC, Rowles JL, Ranard KM, Jeon S, Erdman JW.. Soy Consumption and the Risk of Prostate Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2018;10:40. doi: 10.3390/nu10010040.

Arlandis S, Ruiz MA, Errando C, Villacampa F, Arumí D, Lizarraga I, Rejas J. Quality of life in patients with overactive bladder: validation and psychometric properties of the Spanish Overactive Bladder Questionnaire-short Form. *Clin Drug Investig* 2012; 32: 523-532.

Badía X, García-Losa M, Dal-Ré R, Carballido J, Serra M, the Spanish IPSS Validation Study Group Appendix. Validation of a harmonized Spanish version of the IPSS: evidence of equivalence with the original American scale. *Urology*. 1998;52:614-620.

Budäus L, Bolla M, Bossi A, et al. Functional outcomes and complications following radiation therapy for prostate cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol* 2012;61:112-27.

Beckendorf V., Guerif S., Le Prisé E., Cosset J., Bougnoux A., Chauvet B., Salem N., Chapet O., Bourdain S., Bachaud J., Maingon P., Hannoun-Levi J., Malissard L., Simon J., Pommier P., Hay M., Dubray B., Lagrange J., Luporsi E., Bey P. 70 Gy Versus 80 Gy in Localized Prostate Cancer: 5-Year Results of GETUG 06 Randomized Trial. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics*. 2011;80:1056-1063.

Belal M, Abrams P. Noninvasive methods of diagnosing bladder outlet obstruction in men. Part 1: Nonurodynamic approach. *J Urol* 2006;176:22–8.

Bell KJ, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer* 2015; 137:1749-57.

Birder L, Andersson KE. Urothelial signaling. *Physiol Rev*. 2013;93:653-80.

Boettcher M., Haselhuhn A., Jakse G., Brehmer B., Kirschner-Hermanns R. Overactive bladder syndrome: an underestimated long-term problem after treatment of patients with localized prostate cancer?. *BJU International*. 2012;109:1824-1830.

Bono Cabre, R. Diseños cuasi-experimentales y longitudinales. 2012 (<http://hdl.handle.net/2445/30783>)

Bosch JL, Bohnen AM, Groeneveld FP. Validity of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the estimation of prostate volume in community-based men aged 50 to 78 years: the Krimpen Study. *Eur Urol*. 2004;46:753-9.

Bostwick D G, Egbert B M, Fajardo L F. Radiation injury of the normal and neoplastic prostate. *Am J Surg Pathol*. 1982;6:541-51.

Brenner D.J., Martinez A.A., Edmundson G.K., Mitchell C., Thames H.D. and Armour E.P. Direct evidence that prostate tumors show high sensitivity to fractionation (low alpha/beta ratio), similar to late-responding normal

tissue. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2002;52:6-13.

Breslow N, Chan CW, Dhom G, Drury RA, Franks LM, Gellei B, Lee YS, Lundberg S, Sparke B, Sternby NH, Tulinius H. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. *Int J Cancer*, 1977; 20:680-8.

Bryant C, Smith TL, Henderson RH, Bradford SH, Mendenhall WM, Nichols RC, Morris CG, Williams CR, Su Z, Li Z, Lee D, Mendenhall NP. Five-year biochemical results, toxicity, and patient-reported quality of life after delivery of dose-escalated image guided proton therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:422–34.

Cabello Benavente R, Jara Rascón J, Monzó JI, López Díez I, Subirá Ríos D, Lledó García E, Herranz Amo F, Hernández Fernández C. Correlación ecográfico-anatómica de la medición del volumen prostático total y de la zona transicional mediante ecografía transrectal. *Actas Urol Esp*. 2006; 30: 175-180.

Cambronero J, Errando C. Prevalence of storage lower urinary tract symptoms in male patients attending Spanish urology office. Urinary urgency as predictor of quality of life. *Act Urol Esp*. 2016;40:621-627.

Chen RC, Clark JA, Talcott JA. Individualizing quality-of-life outcomes reporting: how localized prostate cancer treatments affect patients with different levels of baseline urinary, bowel, and sexual function. *J Clin Oncol* 2009;27:3916–22.

Cheryn Song, Jungmin Lee, Jun Hyuk Hong, Myung-Soo Choo, Choung-Soo Kim and Hanjong Ahn. Urodynamic interpretation of changing bladder function and voiding pattern after radical prostatectomy: a long-term follow-up. *BJU International*. 2010;106:681-686.

Cheung M.R., Tucker S.L., Dong L., de Crevoisier R., Lee A.K., Frank S., Kudchadker R.J., Thames H., Mohan R., Kuban D. Investigation of bladder dose and volume factors influencing late urinary toxicity after external beam radiotherapy for prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2007;67:1059-1065.

Chia SJ, Heng CT, Chan SP, Foo KT. Correlation of intravesical prostatic protrusion with bladder outlet obstruction. *BJU Int*. 2003;91:371-4.

Cho S., Yi J. , Oh S. The clinical significance of poor bladder compliance. *Neurourology and Urodynamics*. 2009;28:1010-1014.

Choo R, Do V, Herschorn S, et al. Urodynamic changes at 18 months post-therapy in patients treated with external beam radiotherapy for prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;53:290–296.

A Collado Serra, E Arregui López, J Rubio Briones, M. Casaña Giner, L. Arribas Alpuente, E. Solsona Narbón. Urodynamic changes following salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. Poster (EP-1124). 2009

Cornud F, Lefevre A, Flam T, Dumonceau O, Galiano M, Soyer P, Camparo P, Barral M. MRI-directed high-frequency (29MhZ) TRUS-guided biopsies: initial results of a single-center study. *Eur Radiol.* 2020;30:4838-4846.

Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31:1341-6.

Coyne KS, Sexton CC, Thompson CL, Milsom I, Irwin D, Kopp ZS, Chapple C.R., Kaplan S., Tubaro A., Aiyer L.P., Wein A.J.. The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in the USA, the UK and Sweden: results from the Epidemiology of LUTS (EpiLUTS) study. *BJU Int.* 2009;104:352-60.

Cozzarini C., Rancati T., Carillo V., Civardi F., Garibaldi E., Franco P., Avuzzi B., Esposti C.D., Girelli G., Iotti C., Palorini F., Vavassori V., Valdagni R., Fiorino C. Multi-variable models predicting specific patient-reported acute urinary symptoms after radiotherapy for prostate cancer: Results of a cohort study. *Radiotherapy and Oncology.* 2015;116:185-191.

De Crevoisier R., Bayar M.A., Pommier P., Muracciole X., Pêne F., Dudouet P., Latorzeff I., Beckendorf V., Bachaud J., Laplanche A., Supiot S., Chauvet B., Nguyen T., Bossi A., Créhange G., Lagrange J.L. Daily Versus Weekly Prostate Cancer Image Guided Radiation Therapy: Phase 3 Multicenter Randomized Trial. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics.* 2018;102:1420-1429.

Dearnaley D., Syndikus I., Mossop H., Khoo V., Birtle A., Bloomfield D., Graham J., Kirkbride P., Logue J., Malik Z., Money-Kyrle J., O'Sullivan J.M., Panades M., Parker C., Patterson H., Scrase C., Staffurth J., Stockdale A., Tremlett J., Bidmead M., Mayles H., Naismith O., South C., Gao A., Cruickshank C., Hassan S., Pugh J., Griffin C., Hall E., CHHiP Investigators Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial . *The Lancet. Oncology.* 2016;17:1047-1060.

Dennis LK, Dawson DV. Meta-analysis of measures of sexual activity and prostate cancer. *Epidemiology* 2002; 13:72-9.

Descotes, Jean Luc. Diagnosis of prostate cancer. *Asian Journal of Urology*. 2019;6:129-136.

Di Franco R, Borzillo V, Ravo V, Ametrano G, Falivene S, Cammarota F, Rossetti S, Romano FJ, D'Aniello C, Cavaliere C, Iovane G, Piscitelli R, Berretta M, Muto P, Facchini G. Rectal/urinary toxicity after hypofractionated vs conventional radiotherapy in low/intermediate risk localized prostate cancer: systematic review and meta analysis. *Oncotarget*. 2017;8:17383-17395.

Dickerman BA, Markt SC, Koskenvuo M, Pukkala E, Mucci LA, Kaprio J. Alcohol intake, drinking patterns, and prostate cancer risk and mortality: a 30-year prospective cohort study of Finnish twins. *Cancer Causes Control*, 2016; 27:1049-58.

Djavan B, Fong YK, Harik M, Milani S, Reissigl A, Chaudry A, Anagnostou T., Bagheri F., Waldert M., Kreuzer S., Fajkovic H., Marberger M.. Longitudinal study of men with mild symptoms of bladder outlet obstruction treated with watchful waiting for four years. *Urology*. 2004;64(6):1144-8.

Do V, Choo R, Deboer G, et al. Urodynamic findings 3 months after radiotherapy in patients treated with conformal external beam radiotherapy for prostate carcinoma. *BJU Int*. 2002;90: 62–67

Elliott S.P., Meng M.V., Elkin E.P., McAninch J.W., Duchane J., Carroll P.R., CaPSURE Investigators. Incidence of urethral stricture after primary treatment for prostate cancer: data From CaPSURE. *The Journal of urology*. 2007;178:529-34.

Elshaikh MA, Ulchaker JC, Reddy CA, Angermeier KW, Klein EA, Chehade N, Altman A, Ciezki JP. Prophylactic tamsulosin (Flomax) in patients undergoing prostate 125I brachytherapy for prostate carcinoma: final report of a double-blind placebo-controlled randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;62:164-9.

Ervandian M, Djurhuus JC, Høyer M, Graugaard-Jensen C, Borre M. Long-term urodynamic findings following radical prostatectomy and salvage radiotherapy. *Scand J Urol*. 2018;52:20-26.

Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Parretta E, Lenzi A, Giugliano D.. Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: meta-analysis. *J Endocrinol Invest* 2013. 36:132-9.

Farquharson DI, Shingleton HM, Sanford SP, Soong SJ, Varner RE Jr, Hester S. The short-term effect of pelvic irradiation for gynecologic malignancies on bladder function. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 81–4.

Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, Gavin A, Visser O, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer* 2018; 103:356-87.

Fiorino C, Cozzarini C, Rancati T, Briganti A, Cattaneo GM, Mangili P, Di Muzio NG, Calandrino R. Modelling the impact of fractionation on late urinary toxicity after postprostatectomy radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;90:1250-7.

Fowler CJ, Griffiths D, De Groat WC. The neural control of micturition. *Nat Rev Neurosci.* 2008;9:453-6.

Frank S.J., Kudchadker R.J., Kuban D.A., Crevoisier R.D., Lee A.K., Cheung R.M., Choi S., Tucker S.L., Dong L A. Volumetric Trend Analysis of the Prostate and Seminal Vesicles During a Course of Intensity-Modulated Radiation Therapy. *American Journal of Clinical Oncology.* 2010;33:173-175.

Ghadjar P, Jackson A, Spratt DE, Oh JH, Munck af Rosenschöld P, Kollmeier M, Yorke E, Hunt M, Deasy JO, Zelefsky MJ. Patterns and predictors of amelioration of genitourinary toxicity after high-dose intensity-modulated radiation therapy for localized prostate cancer: implications for defining postradiotherapy urinary toxicity. *Eur Urol.* 2013;64:931-8.

Gellrich J., Hakenberg O.W., Oehlschlager S., Wirth M.P. Manifestation, latency and management of late urological complications after curative radiotherapy for cervical carcinoma. *Onkologie.* 2003;26:334-340.

Gilmour RE, Churchill EM, Steckler RE, Houle AM, Khoury AE, Mclorie GA. A new technique for dynamic analysis of bladder compliance. *J Urol.* 1993;150:1200-3.

Goldberg ID, Bloomer WD, Dawson DM. Nervous system toxic effects of cancer therapy. *JAMA.* 1982;247:1437-41.

Gratzke C., Bachmann A., Descazeaud A., Drake M.J., Madersbacher S., Mamoulakis C., Oelke M., Tikkinen K.A.O., Gravas S. EAU Guidelines on the Assessment of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms including Benign Prostatic Obstruction. *European urology.* 2015;67:1099-1109.

Gregory W Hosier, Karthik K Tennankore, Jeffrey G Himmelman, Jerzy Gajewski, Ashley R Cox. Overactive Bladder and Storage Lower Urinary Tract Symptoms Following Radical Prostatectomy. *Urology*. 2016;94:193-7

Griffiths J. The mechanics of the urethra and micturition. *British J Urol*. 1973;45:497-507.

Gustavo Arruda Viani, Eduardo Jose Stefano, Sergio Luis Afonso. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009. 74: 1405.

Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, Hayes RB, Legler JM, Prorok PC, Ries LA, Merrill RM, Kaplan RS. Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer--part I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. *J Natl Cancer Inst*. 1999; 91:1017-24.

Hayama Y, Doi H, Hasegawa T, Minami Y, Ichimura N, Koike M, Shiomi H, Oh RJ, Oishi F. Lower urinary tract symptoms in patients with prostate cancer under and after intensity-modulated radiation therapy. *Low Urin Tract Symptoms*. 2019;11:O127-O134.

Haylen B, Ashby D, Suthers J. Maximum and average orine flow rates in normal male and female populations. The Liverpool nomograms. *British J Urol*. 1989;64:30-8.

Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol*. 2012; 30:143-8.

Hiroyuki Momozono, Hideaki Miyake, Masato Fujisawa. Impact of periurethral inflammation on continence status early after robot-assisted radical prostatectomy. *Journal of Endourology*. 2016; 30:1207-1213.

Hoffman RM, Gilliland FD, Eley JW, Harlan LC, Stephenson RA, Stanford JL, Albertson PC, Hamilton AS, Hunt WC, Potosky AL. Racial and ethnic differences in advanced-stage prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Natl Cancer Inst*. 2001; 93:388-95.

ICRU. International Commission on Radiation Units and Measurements. Dose specification for reporting external beam therapy with photons and electrons. ICRU Report 29. International Commission on Radiation Units and Measurements: Bethesda, Maryland; 1978.

ICRU. International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. ICRU Report 50. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press; 1993.

ICRU. International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (Supplement to ICRU Report 50). ICRU Report 62. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press; 1999.

ICRU. International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording, and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT). ICRU Report 83. J ICRU 2010;10:1–106.

Irwin DE, Milsom I, Hunskar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn S, Coyne K, Kelleher C, Hampel C, Artibani W, Abrams P. Population-Based Survey of Urinary Incontinence, Overactive Bladder, and Other Lower Urinary Tract Symptoms in Five Countries: Results of the EPIC Study. Eur Urol. 2006;50:1306-15.

Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. BJU Int. 2003; 91:789-94.

Kagan AR. Bladder, testicle, and prostate irradiation injury. Front Radiat Ther Oncol 1989;23:323-337.

Kapatoes JM, Olivera GH, Reckwerdt PJ, Fitchard EE, Schloesser EA, Mackie TR. Delivery verification in sequential and helical tomotherapy. Phys Med Biol. 1999;44:1815-41.

Kayikci A, Cam K, Kacagan C, Tekin A, Ankarali H. Free prostate-specific antigen is a better tool than total prostate-specific antigen at predicting prostate volume in patients with lower urinary tract symptoms. Urology. 2012;80:1088-92.

Keyes M, Miller S, Moravan V, Pickles T, McKenzie M, Pai H, Liu M, Kwan W, Agranovich A, Spadinger I, Lapointe V, Halperin R, Morris WJ. Predictive factors for acute and late urinary toxicity after permanent prostate brachytherapy: long-term outcome in 712 consecutive patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009;73:1023-32.

Kessler TM, Gerber R, Burkhard FC, Studer UE, Danuser H. Ultrasound assessment of detrusor thickness in men can it predict bladder outlet obstruction and replace pressure flow study?. J Urol. 2006;175:2170-3.

Key TJ. Nutrition, hormones and prostate cancer risk: results from the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Recent Results Cancer Res*, 2014; 202:39-46.

Kittel JA, Reddy CA, Smith KL, Stephans KL, Tendulkar RD, Ulchaker J, Kenneth Angermeier, Steven Campbell, Andrew Stephenson, Eric A Klein, D Allan Wilkinson, Jay P Ciezki. Long-Term Efficacy and Toxicity of Low-Dose-Rate 125I Prostate Brachytherapy as Monotherapy in Low-, Intermediate-, and High-Risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;92:884-93.

Kristal AR, Till C, Song X, Tangen CM, Goodman PJ, Neuhauser ML, Schenk JM, Thompson IM, Meyskens FL Jr, Goodman GE, Minasian LM, Parnes HL, Klein EA. Plasma vitamin D and prostate cancer risk: results from the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014; 23:1494-504.

Langenhuijsen J.F., van Lin E.N., Hoffmann A.L., Spitters-Post I., Alfred Witjes J., Kaanders J.H., Mulders P.F. Neoadjuvant androgen deprivation for prostate volume reduction: The optimal duration in prostate cancer radiotherapy. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2011;29:52-57.

Lee J.A., Kim C.Y., Park Y.J., Yoon W.S., Lee N.K., Yang D.S. Interfractional variability in intensity-modulated radiotherapy of prostate cancer with or without thermoplastic pelvic immobilization. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2014;190:94-99.

Lee JH, Kwon H, Park YW, Cho IC, Min SK. Relationship of estimated glomerular filtration rate with lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia measures in middle-aged men with moderate to severe lower urinary tract symptoms. *Urology*. 2013;82:1381-5.

Lee W.R., Dignam J.J., Amin M.B., Bruner D.W., Low D., Swanson G.P., Shah A.B., D'Souza D.P., Michalski J.M., Dayes I.S., Seaward S.A., Hall W.A., Nguyen P.L., Pisansky T.M., Faria S.L., Chen Y., Koontz B.F., Paulus R., Sandler H.M. Randomized Phase III Noninferiority Study Comparing Two Radiotherapy Fractionation Schedules in Patients With Low-Risk Prostate Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34:2325-2332.

Litwin Mark S, Tan Hung Jui. *JAMA*, 2017; 317:2532-2542.

Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, DiPaola RS, Barry MJ, Zietman A, Michael O'Leary, Elizabeth Walker-Corkery, Siu-Long Yao.

Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. *JAMA*. 2009;302:1202-9.

Magi-Galluzzi C, Sanderson H, Epstein JI. Atypia in nonneoplastic prostate glands after radiotherapy for prostate cancer: duration of atypia and relation to type of radiotherapy. *Am J Surg Pathol*. 2003;27:206-12.

Matta R., Chapple C.R., Fisch M., Heidenreich A., Herschorn S., Kodama R.T., Koontz B.F., Murphy D.G., Nguyen P.L., Nam R.K. Pelvic Complications After Prostate Cancer Radiation Therapy and Their Management: An International Collaborative Narrative Review. *European Urology*. 2019;75:464-476.

Mathieu R., Arango J.D.O., Beckendorf V., Delobel J., Messai T., Chira C., Bossi A., Le Pris e E., Guerif S., Simon J., Dubray B., Zhu J., Lagrange J., Pommier P., Gnep K., Acosta O., De Crevoisier R. Nomograms to predict late urinary toxicity after prostate cancer radiotherapy. *World Journal of Urology*. 2014;32:743-751.

Mariados N, Sylvester J, Shah D, Karsh L., Hudes R., Beyer D., Kurtzman S., Bogart J., Hsi R.A., Kos M., Ellis R., Logsdon M., Zimberg S., Forsythe K., Zhang H., Soffen E., Francke P., Mantz C., Rossi P., DeWeese T., Hamstra D.A., Bosch W., Gay H., Michalski J. Hydrogel spacer prospective multicenter randomized controlled pivotal trial: dosimetric and clinical effects of perirectal spacer application in men undergoing prostate image guided intensity modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92:971–7.

Martin S.E., Begun E.M., Samir E., Azaiza M.T., Allegro S., Abdelhady M. Incidence and Morbidity of Radiation-Induced Hemorrhagic Cystitis in Prostate Cancer. *Urology*. 2019;131:190-195.

Massi M, Gasperoni Fleva F, Paganoni A, Zunino P, Manzoni A, Franco N, Veldeman L, Ost P, Fonteyne V, Talbot C, Rattay T, Webb A, Symonds P, Johnson K, Lambrecht M, Haustermans K, De Meerleer G, de Ruyscher D, Vanneste B, Van Limbergen E, Choudhury A, Elliott R, Sperk E, Herskind C, Veldwijk M, Avuzzi B, Giandini T, Valdagni R, Cicchetti A, Azria D, Jacquet M, Rosenstein B, Stock R, Collado K, Vega A, Aguado-Barrera M, Calvo P, Dunning A, Fachal L, Kerns S, Payne D, Chang-Claude J, Seibold P, West C, Rancati T. A Deep Learning Approach Validates Genetic Risk Factors for Late Toxicity After Prostate Cancer Radiotherapy in a REQUITE Multi-National Cohort. *Frontiers in Oncology*. 2020;10:541281.

Mathieu R, Arango JD, Beckendorf V, Delobel JB, Messai T, Chira C, Bossi A, Le Pris e E, Guerif S, Simon JM, Dubray B, Zhu J, Lagrange JL, Pommier

P, Gnep K, Acosta O, De Crevoisier R. Nomograms to predict late urinary toxicity after prostate cancer radiotherapy. *World J Urol.* 2014;32:743-51.

Martens C, Pond G, Webster D, McLean M, Gillan C, Crooke J. Relationship of the International Prostate Symptom score with urinary flow studies, and catheterization rates following 125I prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2006;5:9-13.

McElveen TL, Waterman FM, Kim H, Dicker AP. Factors predicting for urinary incontinence after prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;59:1395-404.

Michalski J.M., Moughan J., Purdy J., Bosch W., Bruner D.W., Bahary J., Lau H., Duclos M., Parliament M., Morton G., Hamstra D., Seider M., Lock M.I., Patel M., Gay H., Vigneault E., Winter K., Sandler H. Effect of standard vs dose-escalated radiation therapy for patients with intermediate-risk prostate cancer: the NRG Oncology RTOG 0126 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2018;4:e180039.

Minagawa T, Oguchi T, Saitou T, Fukazawa A, Hashida I, Koiwai K, Iijima K, Kato H, Ogawa T, Ishizuka O. Impact of low-dose tadalafil on adverse events after low-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: A bi-center randomized open-label trial. *Int J Urol.* 2021;28:432-438.

Molero García JM. Fisiopatología de los síntomas del tracto urinario inferior (STUI). Hiperplasia benigna de próstata un abordaje multidisciplinar. 1 ed. 2019;1:1-14.

Nakai Y, Tanaka N, Anai S, Miyake M, Asakawa I, Morizawa Y, Hori S, Torimoto K, Fujii T, Hasegawa M, Fujimoto K. Quality of life worsened the most severely in patients immediately after intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Res Rep Urol.* 2018;10:169-180.

National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP). Common Toxicity Criteria for Adverse Events v4.03 (CTCAE) 2009.

Nicolas Mottet, Roderick C.N. van den Bergh, Erik Briers, Thomas Van den Broeck, Marcus G. Cumberbatch, Maria De Santis, Stefano Fanti, Nicola Fossati, Giorgio Gandaglia, Silke Gillessen, Nikos Grivas, Jeremy Grummet, Ann M. Henry, Theodorus H. van der Kwast, Thomas B. Lam, Michael Lardas, Matthew Liew, Malcolm D. Mason, Lisa Moris, Daniela E. Oprea-Lager, Henk G. van der Poel, Olivier Rouvère, Ivo G. Schoots, Derya Tilki,

Nilsson S, Norlén BJ, Widmark A. A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. *Acta Oncol Stockh Swed.* 2004;43:316-81.

Nitti VW, Brucker M. Urodynamic and Video-Urodynamic Evaluation of the Lower Urinary Tract. *Campbell and Walsh Urology*. 11 ed. 2015;73:1718-43.

Nicholas S., Chen L., Choflet A., Fader A., Guss Z., Hazell S., Song D.Y., Tran P.T., Viswanathan A.N. Pelvic Radiation and Normal Tissue Toxicity. *Seminars in radiation oncology*. 2017;27:358-369.

No authors listed. LENT SOMA tables: Table of contents. *Radiotherapy and Oncology* 1995;35:17-60.

Nobumichi Tanaka, Kiyohide Fujimoto, Yoshihiko Hirao, Isao Asakawa, Masatoshi Hasegawa, and Noboru Konishi. Variations in International Prostate Symptom Scores, Uroflowmetric Parameters, and Prostate Volume After 125I Permanent Brachytherapy for Localized Prostate Cancer. *Urology*. 2009;74:407-411.

O'Callaghan ME, Raymond E, Campbell JM, Vincent AD, Beckmann K, Roder D, Evans S, McNeil J, Millar J, Zalberg J, Borg M, Moretti K Patient-Reported Outcomes After Radiation Therapy in Men With Prostate Cancer: A Systematic Review of Prognostic Tool Accuracy and Validity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;98:318-337.

Oelke M. International Consultation on Incontinence-Research Society (ICI-RS) report on non-invasive urodynamics: the need of standardization of ultrasound bladder and detrusor wall thickness measurements to quantify bladder wall hypertrophy. *Neurourology and urodynamics*. 2010;29:634-639.

Palorini F., Rancati T., Cozzarini C., Improta I., Carillo V., Avuzzi B., Casanova Borca V., Botti A., Degli Esposti C., Franco P., Garibaldi E., Girelli G., Iotti C., Maggio A., Palombarini M., Pierelli A., Pignoli E., Vavassori V., Valdagni R., Fiorino C. Multi-variable models of large International Prostate Symptom Score worsening at the end of therapy in prostate cancer radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*. 2016;118:92-98.

Ragin C, Davis-Reyes B, Tadesse H, Daniels D, Bunker CH, Jackson M, Ferguson TS, Patrick AL, Tulloch-Reid MK, Taioli E. Farming, reported pesticide use, and prostate cancer. *Am J Mens Health*. 2013; 7:102-9.

Randazzo M, Müller A, Carlsson S, Eberli D, Huber A, Grobholz R, Manka L, Mortezaei A, Sulser T, Recker F, Kwiatkowski M. A positive family history as a risk factor for prostate cancer in a population-based study with organised prostate-specific antigen screening: results of the Swiss European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC, Aarau). *BJU Int*. 2016; 117:576-83.

Roddam AW, Allen NE, Appleby P, Key TJ, Ferrucci L, Carter HB, Metter EJ, Chen C, Weiss NS, Fitzpatrick A, Hsing AW, Lacey JV Jr, Helzlsouer K, Rinaldi S, Riboli E, Kaaks R, Janssen JA, Wildhagen MF, Schröder FH, Platz EA, Pollak M, Giovannucci E, Schaefer C, Quesenberry CP Jr, Vogelmann JH, Severi G, English DR, Giles GG, Stattin P, Hallmans G, Johansson M, Chan JM, Gann P, Oliver SE, Holly JM, Donovan J, Meyer F, Bairati I, Galan P.. Insulin-like growth factors, their binding proteins, and prostate cancer risk: analysis of individual patient data from 12 prospective studies. *Ann Intern Med.* 2008; 149:461-71.

Rollema HJ; Van Mastrigt R. Improved indication and follow up, in transurethral resection of the prostate using the computer program CLIM. *J Urol.* 1992;148:111-6.

Rowles JL 3rd, Ranard KM, Applegate CC, Jeon S, An R, Erdman JW Jr.. Processed and raw tomato consumption and risk of prostate cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis,* 2018; 21:319-36.

Royce T.J., Mavroidis P., Wang K., Falchook A.D., Sheets N.C., Fuller D.B., Collins S.P., El Naqa I., Song D.Y., Ding G.X., Nahum A.E., Jackson A., Grimm J., Yorke E., Chen R.C. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 06/09/2020 on line ahead printed.

Samper Ots P.M., Pérez-Escutia M.A., Cabezas M.A. Toxicidad en tratamientos de abdomen y pelvis: tipo de toxicidad y escalas de valoración. *Oncología.* 2005;28:71-77.

Schäfer W, Abrams P, Liao L, Mattiasson A, Pesce F, Spangberg A, Sterling AM, Zinner NR, van Kerrebroeck P; International Continence Society. Good Urodynamic Practices: Uroflowmetry, filling cystometry, and pressure-flow studies. *Neurourol Urodyn.* 2002; 21:261-274.

Schlachter M, Raidou R.G., Muren L.P., Preim B., Putora P.M., Bühler K.. State-of-the-Art Report: Visual Computing in Radiation Therapy Planning. *Computer Graphics Forum.* 2019;38:753-779.

Shim M., Bang W.J., Oh C.Y., Lee Y.S., Cho J.S. Correlation between prostatic urethral angulation and symptomatic improvement after surgery in patients with lower urinary tract symptoms according to prostate size. *World journal of urology.* 2020;38:1997-2003.

Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2020 Disponible en:

[https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras del cancer 2020.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf).

Schaeffer W. Detrusor as the energy source of micturition. In Benign prostatic Hypertrophy. Edited by Frank Himman. New York: Springer-Verlag; 1983.

Spinelli AE, Bresolin A, Zuppone S, Perani L, Fallara G, Di Muzio N, Vago R, Fiorino C, Cozzarini C. A non-invasive ultrasound imaging method to measure acute radiation-induced bladder wall thickening in rats. *Radiat Oncol*. 2020;15:240.

Stattin P, Holmberg E, Johansson J-E, Holmberg L, Adolfsson J, Hugosson J, National Prostate Cancer Register (NPCR) of Sweden. Outcomes in localized prostate cancer: National Prostate Cancer Register of Sweden follow-up study. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:950-8.

Stewart FA. The proliferative and functional response of mouse bladder to treatment with radiation and cyclophosphamide. *Radiother Oncol*. 1985;4:353-62.

Seymore CH, El-Mahdi AM, Schellhammer PF. The effect of prior transurethral resection of the prostate on post radiation urethral strictures and bladder neck contractures. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1986;12:1597-600.

Tanaka N, Fujimoto K, Hirao Y, Asakawa I, Hasegawa M, Konishi N. Variations in international prostate symptom scores, uroflowmetric parameters, and prostate volume after (125)I permanent brachytherapy for localized prostate cancer. *Urology*. 2009;74:407-11.

Tanaka O, Seike K, Taniguchi T, Ono K, Matsuo M. Investigation of the changes in the prostate, bladder, and rectal wall sizes during external beam radiotherapy. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2019;24:204-207.

Thomsen FB, Brasso K, Klotz LH, Røder MA, Berg KD, Iversen P. Active surveillance for clinically localized prostate cancer—a systematic review. *J Surg Oncol*. 2014;109:830-5.

Ting-Ting Cao, Hong-Wu Wen, Yu-Nong Gao, Qiu-Bo Lyu, Hui-Xin Liu, Sha Wang, Shi-Yan Wang, Hua-Xin Sun, NaYu, Hai-Bo Wang, YiLi, Zhi-Qi Wang, Olivia H. Chang, Xiu-Li Sun, Jian-Liu Wang. Urodynamic assessment of bladder storage function after radical hysterectomy for cervical cancer. Chinese medical journal. 2020;133:2274-2280.

Tomita N, Oze I, Shimizu H, Yoshida M, Kimura K, Takehana K, Shimizu A, Makita C, Tachibana H, Kodaira T, Soga N, Ogura Y, Hayashi N. International prostate symptom score (IPSS) change and changing factor in intensity-modulated radiotherapy combined with androgen deprivation therapy for prostate cancer. Nagoya J Med Sci. 2015;77:637-46.

Trotti A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, Langer C, Murphy B, Cumberlin R, Coleman CN, Rubin P. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. Semin Radiat Oncol. 2003;13:176-81.

Tsirkas K, Zygogianni A, Kougioumtzopoulou A, Kouloulas V, Liakouli Z, Papatsoris A, Georgakopoulos J, Antypas C, Armpillia C, Dellis A. A-blockers for the management of lower urinary tract symptoms in patients with prostate cancer treated with external beam radiotherapy: a randomized controlled study. World Journal of Urology. Published online 10 august 2020.

Tsumura H, Satoh T, Ishiyama H, Tabata K, Kotani S, Minamida S, Kimura M, Fujita T, Matsumoto K, Kitano M, Hayakawa K, Baba S. Comparison of prophylactic naftopidil, tamsulosin, and silodosin for 125I brachytherapy-induced lower urinary tract symptoms in patients with prostate cancer: randomized controlled trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;81:e385-92.

Velde B.L, Westhuyzen J., Awad N., Wood M., Shakespeare T.P.. Late toxicities of prostate cancer radiotherapy with and without hydrogel SpaceAOR insertion. Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology. 2019;63:836-841.

Volkan Emirdar, Umit Nayki, Ibrahim E. Ertas, Cenk Nayki, Mehmet Kulhan, Yusuf Yildirim. Urodynamic assessment of short-term effects of pelvic radiotherapy on bladder function in patients with gynecologic cancers. Ginekologia Polska. 2016;87:552-558

Watts EL, Appleby PN, Perez-Cornago A, Bueno-de-Mesquita HB, Chan JM, Chen C, Cohn BA, Cook MB, Flicker L, Freedman ND, Giles GG, Giovannucci E, Gislefoss RE, Hankey GJ, Kaaks R, Knekt P, Kolonel LN, Kubo T, Le Marchand L, Luben RN, Luostarinen T, Männistö S, Metter EJ, Mikami K, Milne RL, Ozasa K, Platz EA, Quirós JR, Rissanen H, Sawada N, Stampfer M, Stanczyk FZ, Stattin P, Tamakoshi A, Tangen CM, Thompson IM, Tsilidis KK, Tsugane S, Ursin G, Vatten L, Weiss NS, Yeap BB, Allen NE,

Key TJ, Travis RC. Low Free Testosterone and Prostate Cancer Risk: A Collaborative Analysis of 20 Prospective Studies. *Eur Urol*. 2018; 74: 585-594.

Wiegel T, Willemsse PM, Cornford P. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer—2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *European Urology*. 2021;79:243-262.

Woo S, Suh CH, Kim SY, Cho JY, Kim SH. Diagnostic performance of prostate imaging reporting and data system version 2 for detection of prostate cancer: a systematic review and diagnostic meta-analysis. *European Urology*. 2017; 72:177-188.

Yahya N, Ebert MA, Bulsara M, Haworth A, Kennedy A, Joseph DJ, Denham JW. Dosimetry, clinical factors and medication intake influencing urinary symptoms after prostate radiotherapy: An analysis of data from the RADAR prostate radiotherapy trial. *Radiother Oncol*. 2015;116:112-8.

Yan M, Xue P, Wang K, Gao G, Zhang W, Sun F. Does combination therapy with tamsulosin and tiroprium chloride improve lower urinary tract symptoms after SEEDS brachytherapy for prostate cancer compared with tamsulosin alone? : A prospective, randomized, controlled trial. *Strahlenther Onkol*. 2017;193:714-721.

Yossepowitch O, Eggener SE, Bianco FJ, Carver BS, Serio A, Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy for clinically localized, high risk prostate cancer: critical analysis of risk assessment methods. *J Urol*. 2007;178:493-499.

Yu CX, Symons MJ, Du MN, Martinez AA, Wong JW. A method for implementing dynamic photon beam intensity modulation using independent jaws and a multileaf collimator. *Phys Med Biol*. 1995;40:769-87

Yu JB, Soulos PR, Herrin J, Cramer LD, Potosky AL, Roberts KB, Gross CP. Proton versus intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: patterns of care and early toxicity. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105:25-32.

Yu J.B., Cramer L.D., Herrin J., Soulos P.R., Potosky A.L., Gross C.P. Stereotactic Body Radiation Therapy Versus Intensity-Modulated Radiation

Therapy for Prostate Cancer: Comparison of Toxicity. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32:1195-1201.

Yu T, Zhang Q, Zheng T, Huashan Shi, Yang Liu, Shijian Feng, Meiqin Hao, Lei Ye, Xueqian Wu, Cheng Yang. The effectiveness of intensity modulated radiation therapy versus three-dimensional radiation therapy in prostate cancer: a meta-analysis of the literatures. *PLoS One* 2016;11:e0154499

Zamboglou C., Thomann B., Koubar K., Bronsert P., Krauss T., Rischke H.C., Sachpazidis I., Drendel V., Salman N., Reichel K., Jilg C.A., Werner M., Meyer P.T., Bock M., Baltas D., Grosu A.L. Focal dose escalation for prostate cancer using 68Ga-HBED-CC PSMA PET/CT and MRI: a planning study based on histology reference. *Radiation Oncology*. 2018;13:1-9.

Zapała Piotr, Dybowski Bartosz, Poletajew Sławomir, Radziszewski Piotr. *Urologia Internationalis*. 2018; 100:1-12.

Zapatero A, Roch M, Büchser D, Castro P., Banda L.F., Pozo G., Martin de Vidales C., Conde A.C., Murillo M.T., Garcia-Vicente F. Reduced late urinary toxicity with high-dose intensity-modulated radiotherapy using intraprostate fiducial markers for localized prostate cancer. *Clin Transl Oncol* 2017;19:1161–7.

Zhang M, Wang K, Chen L, Yin B, Song Y. Is phytoestrogen intake associated with decreased risk of prostate cancer?. A systematic review of epidemiological studies based on 17,546 cases. *Andrology*, 2016; 4:745-56.

Zhu Z, Zhang J, Liu Y, Chen M, Guo P, Li K. Efficacy and toxicity of external-beam radiation therapy for localised prostate cancer: a network meta-analysis. *Br J Cancer*. 2014;110:2396–404.

