

**UNIVERSIDAD DE SALAMANCA**



**FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**

**IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA DE LAS  
ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO DEL  
CÁNCER DE PRÓSTATA  
ORGANOCONFINADO**

**D<sup>a</sup>. ANDREA ÁLVAREZ-OSSORIO RODAL**

**TESIS DOCTORAL**

**Agosto 2018**



PROF. Dr. D. FRANCISCO SANTIAGO LOZANO SÁNCHEZ, DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA.

CERTIFICA:

Que la presente Tesis Doctoral, titulada “**IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA DE LAS ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA ORGANOCONFINADO**”, realizada por D<sup>a</sup>. Andrea Álvarez-Ossorio Rodal, para optar al Título de Doctor por la Universidad de Salamanca, reúne todas las condiciones necesarias para su presentación y defensa ante el Tribunal Calificador.

Para que conste y a petición del interesado, expido el presente certificado en Salamanca a 23 de agosto de 2018.

Fdo. Prof. D. Francisco Santiago Lozano Sánchez.



DRA. DÑA. MARÍA FERNANDA LORENZO GÓMEZ, DOCTORA EN MEDICINA Y CIRUGÍA, ESPECIALISTA EN UROLOGÍA, PROFESORA ASOCIADA DE UROLOGÍA, ACREDITADA PROFESORA CONTRATADO DOCTOR, DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA.

CERTIFICA:

Que D<sup>a</sup>. Andrea Álvarez-Ossorio Rodal ha realizado bajo su dirección el trabajo titulado **“IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA DE LAS ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA ORGANOCONFINADO”**, considerando que reúne las condiciones necesarias para ser presentado como Tesis Doctoral en la Universidad de Salamanca.

Para que así conste y obre a los efectos oportunos, se expide el presente certificado, en Salamanca a 23 de agosto de 2018.

Fdo. Prof. Dra. Dña. María Fernanda Lorenzo Gómez.



A mis padres, por permitirme soñar con este momento.





## AGRADECIMIENTOS

Deseo dejar constancia de mi agradecimiento a todos los profesionales que han hecho posible este trabajo.

A mi Directora, la Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez por su dedicación y esfuerzo en mi aprendizaje, tanto profesional como personal, en ambos aspectos ha sido un modelo a seguir. Gracias de verdad.

A todo el Departamento de Cirugía, a su Director Prof. Dr. D. Francisco Santiago Lozano Sánchez, por permitirme desarrollar este trabajo, y en especial a la Dra. Lorenzo Gómez por inculcarme mi interés por la investigación y por su absoluta dedicación y consejo científico en la metodología de este estudio y por hacer realidad uno de mis mayores retos tanto a nivel profesional como personal.

A mi mami por estar ahí siempre que la necesitaba, queriéndome tanto.

A mi papi por el apoyo incondicional, por creer y confiar en mí y por enseñarme que los sueños se consiguen con esfuerzo y constancia, por ser un ejemplo a seguir en la vida, pero sobre todo como médico. Por levantarme cuando no podía más, por ayudarme y por transmitirme con tanta pasión la medicina y en especial la urología.

A mis hermanos Paula, Juan y Jose.

A mi bicho David, por animarme a conseguir mi sueño, creer en mí y apoyarme siempre.

Al Dr. D. Ángel Gil Vicente, mi padre de Salamanca, gracias por cuidarme con tanto cariño.

A todos los colaboradores del Grupo de Investigación Multidisciplinar, tanto españoles como extranjeros, por su ardua labor y rigor científico.

A mis compañeros del Departamento de Cirugía, que con su apoyo y colaboración han contribuido a que culmine este proyecto.



## ÍNDICE

<b>I.INTRODUCCIÓN</b>	<b>15</b>
1.Anatomía y fisiología prostática	<b>17</b>
2.Cáncer de próstata	<b>22</b>
2.1.Definición	<b>22</b>
2.2.Historia natural del cáncer	<b>23</b>
2.3.Epidemiología	<b>25</b>
2.4.Etiología y factores de riesgo	<b>38</b>
2.5.Diagnóstico	<b>50</b>
2.5.1.Diagnóstico precoz	<b>50</b>
2.5.2.Tacto rectal	<b>53</b>
2.5.3.Antígeno prostático específico	<b>55</b>
2.5.4.Biopsia prostática	<b>61</b>
2.5.5.Diagnóstico por imagen	<b>63</b>
2.6.Pronóstico	<b>68</b>
2.7.Clasificación	<b>73</b>
2.7.1.Cáncer de próstata localizado de bajo riesgo	<b>77</b>
2.7.2.Cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio	<b>78</b>
2.7.3.Cáncer de próstata localizado de alto riesgo y locamente avanzado	<b>78</b>

2.8.Tratamiento	<b>79</b>
2.8.1.Tratamiento quirúrgico del cáncer de próstata	<b>80</b>
2.8.1.1.Prostatectomía radical	<b>80</b>
2.8.1.2.Indicaciones de la prostatectomía radical	<b>91</b>
2.8.2.Radioterapia curativa como tratamiento del cáncer de próstata	<b>95</b>
2.8.2.1.Radioterapia externa	<b>95</b>
2.8.2.2.Braquiterapia transperineal	<b>101</b>
2.9.Efectos secundarios del tratamiento del cáncer de próstata	<b>106</b>
2.9.1.Complicaciones de la prostatectomía radical	<b>106</b>
2.9.2.Complicaciones de la radioterapia externa	<b>108</b>
2.9.3.Complicaciones de la braquiterapia	<b>111</b>
3. Calidad de vida relacionada con la salud	<b>115</b>
4. Evaluación de la calidad de vida del paciente con cáncer de próstata mediante cuestionarios internacionalmente validados	<b>119</b>
<b>II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO</b>	<b>147</b>
<b>III.MATERIAL Y MÉTODO</b>	<b>151</b>
1.Generalidades	<b>153</b>
2.Instalaciones	<b>153</b>
3.Método	<b>153</b>

3.1. Selección muestral	<b>153</b>
3.2. Diseño	<b>154</b>
3.3. Grupos de estudio	<b>154</b>
3.4. Variables estudiadas	<b>154</b>
3.5. Consentimientos informados	<b>155</b>
3.6. Análisis estadístico	<b>155</b>
3.7. Conflicto de intereses	<b>156</b>
<b>IV. RESULTADOS</b>	<b>157</b>
1. Edad del paciente	<b>159</b>
2. Antígeno Prostático Específico (PSA)	<b>161</b>
3. Índice de Masa Corporal (IMC).	<b>163</b>
4. Estadío Tumoral (TNM)	<b>165</b>
5. Anatomía Patológica: puntuación de Gleason	<b>171</b>
6. Edad del Cirujano	<b>173</b>
7. Diagnósticos secundarios	<b>174</b>
8. Resultados en el test de calidad de vida SF-36	<b>191</b>
<b>V. DISCUSION</b>	<b>209</b>
<b>VI. CONCLUSIONES</b>	<b>225</b>

<b>VII.BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>229</b>
<b>VIII.ANEXOS</b>	<b>251</b>
1. Abreviaturas utilizadas en el texto	<b>253</b>
2. Cuestionario de calidad de vida SF 36	<b>255</b>
3. Leyenda de figuras	<b>261</b>
4. Leyenda de imágenes	<b>265</b>
5. Listado de tablas	<b>267</b>

## **I. INTRODUCCIÓN**





Como decía Gil Vernet en 1944 (1): “Por la extraordinaria frecuencia con que se presenta, por las circunstancias que rodean su aparición y desarrollo, por las dificultades que ofrece su diagnóstico precoz y por la desorientación que reina en su tratamiento, el cáncer de próstata ocupa el primer lugar en importancia entre los cánceres que se producen en el sexo masculino y constituye, a la vez, uno de los problemas más difíciles que se plantean en patología urogenital”.

## 1. Anatomía y Fisiología Prostática

La próstata es un órgano glandular, fibromuscular, de peso aproximado de 20 gr, localizada en el suelo pélvico, pasa por su interior longitudinalmente la uretra, razón por la que cualquier crecimiento de este órgano, se traduce en una obstrucción urinaria de mayor o menor cuantía y síntomas de prostatismo.

La anatomía de la próstata ha sido una cuestión a debate entre anatomistas, patólogos y urólogos. Las primeras descripciones de Lowsley proponían que la glándula presentaba un patrón lobular de desarrollo similar al de otros mamíferos con cinco lóbulos prostáticos: 2 laterales, posterior, anterior (que regresaría con la edad) y medio. Sin embargo, en humanos los lóbulos dorsal, ventral y laterales de la etapa fetal se fusionan en el adulto dando lugar a una estructura homogénea.

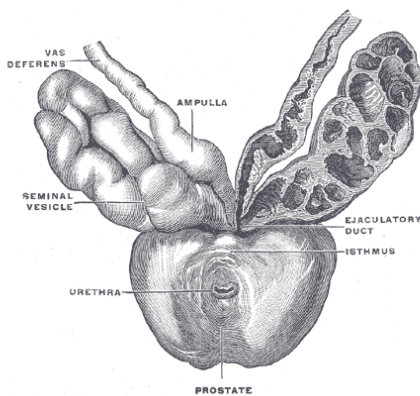


Figura 1. Glándula prostática (2).

Según el modelo de *Gil Vernet* la próstata es diferente, anatómica y endocrino- lógicamente en su parte supramontanal o craneal, y en su porción caudal (3).

Así, anatómicamente distingue:

*A: Próstata caudal*, en “embudo con eje mayor hacia abajo y hacia adelante” (dos lóbulos posterolaterales con una fuerte comisura posterior, y unidos por delante por un lóbulo anterior).

*B: Próstata craneal*, incrustada en el embudo, en forma de prisma triangular de base superior, que rodea la uretra supramontanal y está compuesta por elementos glandulares.

Estudios posteriores de *McNeal* demuestran que la glándula prostática se estructura como un órgano compuesto por componentes glandulares y no glandulares unidos por una cápsula común (4).

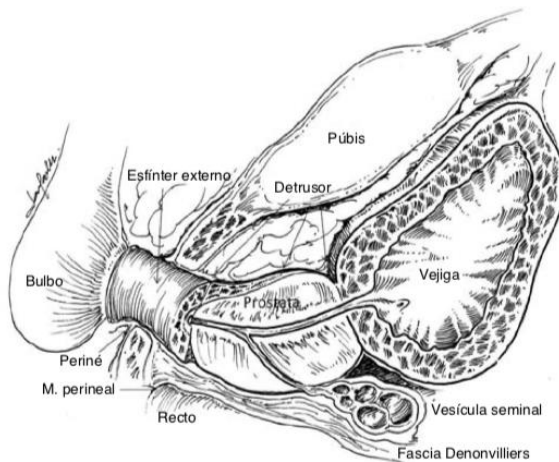


Figura 2. Relación de las estructuras pélvianas en una sección sagital de la próstata (5).

La cápsula es un anillo fibromuscular bien definido en la zona posterior y lateral, pero no existe una separación anatómica bien definida a nivel de la base y porción anterior.

El revestimiento fibromuscular anterior es una capa incompleta que reviste la superficie anterior de la próstata, donde se mezclan fibras lisas del esfínter interno y externo (estriado) y donde hay carencia de elementos glandulares. Constituye aproximadamente el 33% del volumen de la próstata.

La uretra es el punto de referencia para la descripción de toda la anatomía topográfica prostática. Presenta una angulación en la mitad de su porción prostática, la cual divide este segmento en dos porciones, proximal y distal, cada una de aproximadamente 15 mm de longitud. La pared de la uretra proximal consta de fibras musculares lisas de disposición longitudinal, en el espesor de las cuales se hayan las glándulas periuretrales. El esfínter preprostático rodea la uretra proximal (desde el cuello vesical hasta el verumontanum) y se constituye como una estructura de alta densidad formada por fibras musculares lisas de disposición circular que se fusionan, en su vertiente anterior, con el estroma fibromuscular. Colabora en evitar la eyaculación retrógrada.

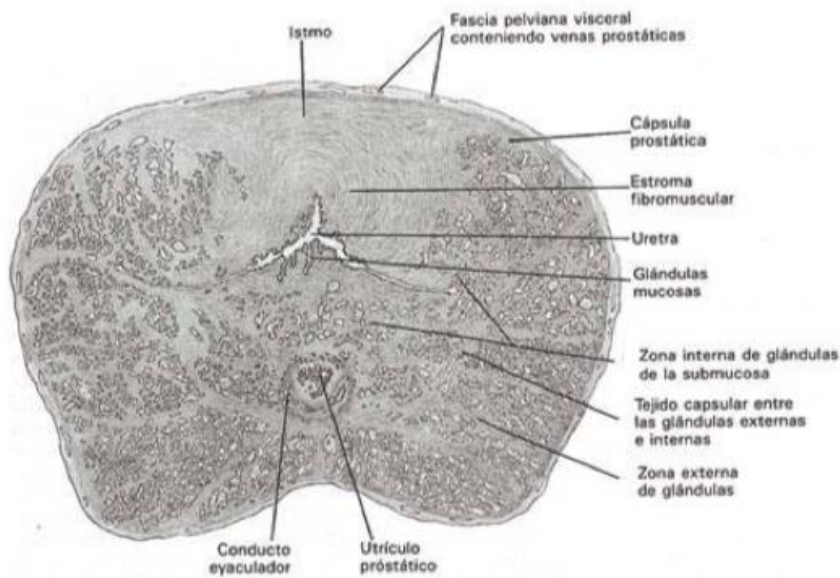


Figura 3. Corte Histológico de la glándula prostática (6).

La uretra distal se extiende desde el verumontanum hasta el ápex prostático, en donde se encuentra en continuidad con el esfínter uretral externo. Esta formada, fundamentalmente, por fibras musculares estriadas.

La próstata glandular está formada a su vez por dos capas celulares: las células secretoras y las células basales. Las células secretoras se originan a partir de las células basales por división y maduración. Por lo que encontramos acinos y conductos revestidos por un epitelio y sumergidos en la matriz de estroma, tejido fibromuscular, vascular y conectivo. En el estroma se localizan sobre todo miofibroblastos (positivos para vimentina y actina) y células musculares lisas (positivas para miosina y desmina). Finalmente, en todas las zonas prostáticas existen grupos aislados de células endocrino-paracrinas las cuales pueden tener una función paracrina en respuesta a estímulos neurales.

La próstata está diferenciada histológicamente en zonas que se corresponden con una distinta sensibilidad hormonal y una función biológica específica. De esta forma, el pepsinógeno II solo se encuentran en la zona central. El zinc solo se encuentra en la zona periférica. Por el contrario, el antígeno prostático específico y la fosfatasa ácida prostática son producidos por igual en todas las zonas prostáticas.

La secreción prostática tiene dos funciones principales:

a: Alcanzar una concentración de zinc elevada en el esperma, para mantener condensada la cromatina hasta que penetra en el óvulo.

b: Iniciar la movilidad progresiva del espermatozoide y capacitarlo para atravesar el moco cervical.

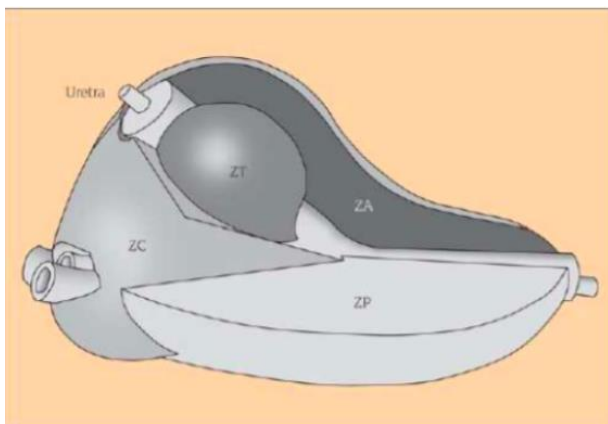


Figura 4. Anatomía de la Próstata. ZP, ZC, ZT, ZA: zona periférica, central, transicional y anterior (7).

Desde el punto de vista anatómico, aunque se han descrito varios modelos anatómicos para el estudio de la próstata, distinguimos tres zonas: periférica, central y de transición.

La zona transicional constituye aproximadamente un 5% del tejido glandular prostático, previamente al desarrollo de la hiperplasia benigna de la próstata, y forma dos lóbulos a ambos lados de la uretra proximal. La zona transicional mantiene relación de vecindad con las zonas periférica, central y con el estroma fibromuscular anterior, los cuales constituyen la denominada cápsula quirúrgica. Histológicamente está compuesta por acinos glandulares uniformes de pequeño tamaño y forma redondeada, similares a los observados en la zona periférica. El estroma que los circunda consta de tejido conectivo fibroelástico con fibras de músculo liso, vasos y nervios. La densidad del estroma es mayor que en la zona central y periférica determinando un patrón ecográfico hipoeoico. Esta zona es asiento de la hiperplasia benigna de próstata (HBP) aunque en ella pueden originarse hasta un 10-20% de los CaP.

La zona central constituye el 25% del tejido glandular prostático, Forma una estructura piramidal con base en la próstata y vértice a nivel del verumontanum. Histológicamente contiene voluminosos acinos glandulares con epitelio papilar, no uniformes en tamaño y forma. Son frecuentes en esta zona los fenómenos de atrofia glandular.

El punto en que las vesículas seminales y conducto deferente penetran en la zona central se denomina “pico de las vesículas seminales” y constituye un punto de debilidad anatómica debido a la ausencia de cápsula prostática. La zona central es relativamente resistente al desarrollo de patología aunque se considera *que* el 5-10% del CaP tienen su origen en ella.

La zona periférica constituye el 70% del tejido glandular. Comprende las superficies laterales, dorsal y apical de la próstata, extendiéndose ventralmente de forma variable, en donde mantiene relación de continuidad con el estroma fibromuscular anterior. Se puede visualizar mediante ultrasonido endorectal y es la zona de la que se obtienen muestras si se elige tomar biopsias.

La cápsula prostática, constituida como una condensación del estroma glandular, forma una delgada capa o bien está ausente a nivel del ápex prostático determinando un área de debilidad anatómica denominada área trapezoidal cuyos límites son la uretra membranosa, la

fascia de Denonvillers, la zona periférica a nivel del ápex y el músculo *rectouretral*. La zona periférica es asiento del 70% de los CaP. Pueden ser únicos o multifocales y se localizan próximos a la cápsula prostática o en directo contacto con ella. También es donde se puede desarrollar la neoplasia intraepitelial prostática (PIN).

#### Aplicaciones Fisiopatológicas de los Modelos Anatómicos de la Próstata

Los modelos de Gil Vernet y McNeal aunque bien diferentes, pueden compararse en el plano morfológico. De esta forma se puede considerar que existen dos territorios completamente diferentes en el seno de la próstata: Una próstata a la vez “externa” y lateral, que podría denominarse próstata periférica y que corresponde a la zona periférica de McNeal y a la próstata caudal de Gil Vernet, y una próstata “interna” que corresponde a la próstata craneal de Gil Vernet y que incluye la zona de las glándulas periuretrales, la zona de transición y la zona central del modelo de McNeal.

Según Gil Vernet, el CaP se desarrolla casi exclusivamente en la próstata caudal la cual está subordinada a la acción de los andrógenos. Hasta finales de los años 60, se admitía que el CaP tenía una localización posterior. McNeal demostró que los tumores se localizan en las tres zonas de la próstata, aunque tiene predilección por asentar en la zona periférica. En esta zona pueden aparecer tanto en la zona posterior como en las zonas laterales o anterolaterales. Así, lejos de ser únicamente el CaP una entidad accesible al Tacto rectal (TR) en la mayoría de los casos, hasta un 50% de los casos puede originarse en la mitad anterior.

## **2.Cáncer de próstata**

### **2.1.Definición**

El cáncer de próstata es una malignización del tejido prostático, de lento desarrollo que se caracteriza por un desequilibrio entre las reacciones de división y muerte celular de las células prostáticas (8).

Este se desarrolla en un 90% en la zona periférica, y otro 10% se desarrolla en la zona transicional y la zona central (9).

Más del 90% del cáncer de próstata son adenocarcinomas que provienen de las células epiteliales secretoras. Estas contienen receptores de andrógenos en su superficie, por lo que son andrógeno dependientes (8).

## **2.2.Historia natural del cáncer de próstata**

Hoy día, la historia natural del cáncer de próstata sigue siendo un punto de desavenencias y desencuentros; sobre todo diferencias dadas por la heterogeneidad de la evolución y progresión de la enfermedad tras el diagnóstico, y diferencias en la prevalencia de ésta.

Los estudios que han llegado a conclusiones más firmes, han sido los realizados basándose en el análisis de tratamiento conservador-observacional o estudios de vigilancia activa y los estudios realizados en piezas quirúrgicas y de autopsia.

Una vez diagnosticado el cáncer de próstata, su progresión es particularmente lenta.

Cuando la enfermedad es metastásica, la supresión hormonal consigue controlar la enfermedad una media de 2 a 4 años, hasta que la enfermedad recidiva, y vuelve a progresar, momento desde el cual la media de supervivencia es de 1-2 años (10).

En los casos de enfermedad localizada la progresión de la enfermedad es mucho más lenta y la forma de manifestarse clínicamente es muy heterogénea. Esto era de lo que habíamos hablado previamente, de la diversidad de líneas celulares, con su propio camino de progresión y agresividad que nos llevará a los diversos comportamientos clínicos, múltiples y diferentes.

Los distintos estudios realizados concluyen que existen diferentes factores como el grado de diferenciación celular o el volumen tumoral, que ayudan a predecir el comportamiento de la enfermedad y la supervivencia de la misma.

Chodak y Albertsen afirman que los cánceres prostáticos bien diferenciados tienen una supervivencia mucho mayor que aquellos con líneas celulares menos diferenciadas y más

agresivas (11, 12).

Otros autores como Stamey o McNeal basando sus teorías en piezas de prostatectomía y autopsias, relacionando el volumen tumoral, grado histológico y la agresividad tumoral, demuestran que a mayor volumen tumoral mayor es el grado de indiferenciación del tumor con lo que mayor es la probabilidad de enfermedad extraprostática (13, 14).

Por tanto, en el cáncer prostático existen distintas líneas celulares, que dan lugar a diversos tipos de crecimiento, progresiones y supervivencia. Hay líneas que presentan un crecimiento lento, con escasas posibilidades de progresión y tasas de supervivencia superiores a los 10 años, mientras que otras tienen un índice de crecimiento más rápido y son más agresivas.

Por ello, los tumores formados por células con lento crecimiento y más diferenciados no se beneficiarían de un diagnóstico precoz, a diferencia de aquellos más voluminosos e indiferenciados en los que sí existe el beneficio de un diagnóstico y tratamientos precoces (15).

El ciclo celular se realiza de una manera especial en las células prostáticas. La mitosis es dependiente de andrógenos (en especial de DHT) y de los factores de crecimiento, excepto del TGF-B, que es antagonista del crecimiento en condiciones normales. En el estroma prostático, el complejo receptor androgénico-dihidrotestosterona activa la secreción de los factores de crecimiento, que llegan hasta el epitelio, donde inician la señal para la proliferación y supervivencia de las células epiteliales secretorias (16).

A partir de ahí los distintos factores de crecimiento activan cascadas de activación o represión; que cuando se desarrolla el cáncer, usarán las proteínas y genes a favor de la perpetuación de éste (17).

En condiciones normales la función vital del epitelio glandular prostático es secretar PSA, pero cuando existe una malignización, se producirá una vía aberrante de producción de los mismos factores de crecimiento. Se producirán de modo autocrino y siempre a favor del



crecimiento del tumor. El tumor usará la DHT disponible que sin embargo ya no es indispensable. El tumor será capaz de retroalimentarse en forma autocrina con factores de crecimiento sintetizados para favorecerse y al igual de otras sustancias como andrógenos suprarrenales, estrógenos y progesterona, que antes eran de menor importancia que la DHT.

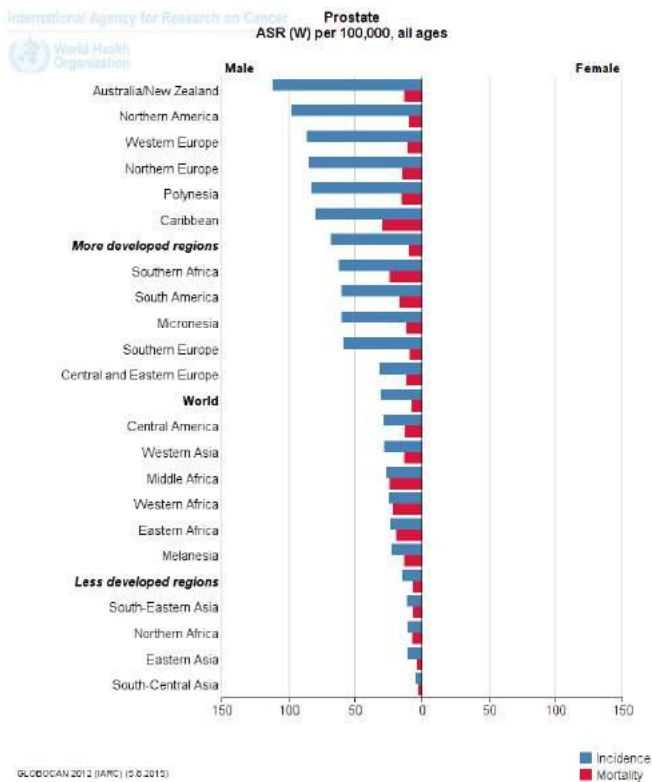
Cuando ocurre la transformación a cáncer, los mecanismos paracrinos de acción en el receptor androgénico son reemplazados por un mecanismo autocrino. Las células cancerosas son cada vez menos dependientes de los factores celulares estromales (17-19).

### **2.3.Epidemiología del cáncer de próstata**

El cáncer de próstata (CaP) en el mundo, es el cuarto más común en ambos sexos y el segundo cáncer más frecuente en el hombre (20)

Con un estimación de 307.000 muertes en 2012, el cáncer de próstata es la quinta causa de muerte por cáncer en los hombres alcanzando un 6,6% del total de muertes en el varón (21). En el mundo se espera, que la incidencia de CaP crezca a 1,7 millones de casos nuevos y 499.000 nuevas muertes en 2030, debido al crecimiento y envejecimiento de la población mundial (22).

La amplia variación en las tendencias y tasas de incidencia de CaP internacionales, se deben en parte, a las diferencias sustanciales a nivel mundial en el diagnóstico de cáncer latente a través de la realización del antígeno prostático específico (PSA) en los individuos asintomáticos, así como, la detección durante la cirugía de próstata, aunque ésta es escasa. Las tasas de mortalidad y tendencias por CaP se ven menos afectadas por las prácticas de métodos diagnósticos, y lo que reflejan son las diferencias en el tratamiento del CaP en todo el mundo, así como el riesgo subyacente de su detección precoz.



3

Figura 5. Incidencia y mortalidad del CaP por edad en el mundo. Global Cáncer Statistics, 2012 (21).

El cáncer de mama es el más frecuentemente diagnosticado y la principal causa de muerte entre las mujeres, representa el 23% del total de casos de cáncer y el 14% de las muertes por dicha patología. El cáncer de pulmón es el principal tumor en los hombres, representando el 17% del total de nuevos casos de cáncer y el 23% de las muertes totales por cáncer (OMS, 2008)

En la mayor parte de los países desarrollados el cáncer es la segunda causa principal de mortalidad por detrás de las enfermedades cardiovasculares (23). Pero así mismo, datos epidemiológicos de la última década muestran el comienzo de esta tendencia también en el mundo menos desarrollado, hablamos de los países «en transición» y países de ingresos medianos, como pueden ser América del Sur y Asia (24-26).

El cáncer de pulmón es responsable del mayor número de fallecimientos que cualquier otro tipo de cáncer, y se prevé un aumento de esta tendencia hasta 2030 sino se consigue más

control del hábito tabáquico de la población. El cáncer de próstata constituye actualmente la segunda causa más frecuente de mortalidad por cáncer en los varones (27).

Algunos tipos de cáncer, como los de próstata, mama y colon, son más frecuentes en los países desarrollados (28). Otros tipos de cáncer, como los de hígado, estómago y cuello uterino, son más frecuentes en los países en desarrollo (OMS, 2008).

Según la OMS, hasta el 2008 tanto el cáncer de pulmón y el cáncer de próstata están a la cabeza de la incidencia de cánceres en hombres a nivel mundial, y con respecto a las mujeres la mayor incidencia pertenece al cáncer de mama y el cérvico uterino.

En la actualidad, es la neoplasia visceral más frecuente en el varón y en Estados Unidos, es la segunda con mayor mortalidad por detrás del cáncer de pulmón y por delante del cáncer colorrectal (23, 28-30).

En el año 2030 el 19,6% de la población mundial será mayor de 65 años y tenemos datos, de que la probabilidad de desarrollar un cáncer de próstata para los varones de 60 años es del 15%, con lo que esto nos da una idea de la dimensión que alcanzará esta enfermedad en un futuro próximo (15).

En España se diagnostican unos 13.300 casos anuales de cáncer de próstata, lo que representa el 13,6% de los tumores entre los hombres. Aunque la incidencia en España, en comparación con el resto de países desarrollados, se puede considerar baja, la tendencia es a aumentar, sobre todo desde principios de los años 90. Los datos epidemiológicos más actualizados en España lo sitúa como el más frecuente y el tercero en mortalidad para el varón (21).

En Europa el cáncer de próstata tiene una incidencia en autopsias del 30%, una incidencia de detección casual del 12%, una incidencia cuando ya hay manifestaciones clínicas del 4% y una mortalidad específica del 2% (31-33).

El cáncer de próstata, con exclusión del cáncer superficial de piel, es el tumor más frecuentemente diagnosticado en hombres americanos (34). Es considerado como la segunda causa de muerte por cáncer en hombres, después del cáncer de pulmón.

Su incidencia aumenta alrededor de un 3% anualmente (35), y como consecuencia directa también su mortalidad. En los pasados 12 años la incidencia de cáncer de próstata se incrementó en un 50 %, y las muertes aumentaron un 40% (36).

Las tendencias de la mortalidad por cáncer de próstata varían considerablemente de un país a otro en el mundo industrializado (37). La mortalidad por cáncer prostático se ha reducido en Estados Unidos, Austria (38), Reino Unido y Francia, mientras que la supervivencia a los 5 años ha aumentado en Suecia, debido probablemente a un incremento de la actividad diagnóstica y a una mayor detección de tumores no mortales (39, 40).

El descenso de la mortalidad observado recientemente en los Estados Unidos se atribuye a menudo a la política de cribado agresivo adoptada de forma generalizada, aunque aun no hay una prueba absoluta de que el cribado mediante el antígeno prostático específico (PSA) reduzca la mortalidad por cáncer de próstata (41).

La prueba de PSA, que se introdujo en muchos países desarrollados entre mediados de 1980 y principios de 1990 (42) (incluidos los países nórdicos, los Estados Unidos, Canadá y Australia), ha demostrado que aumenta la detección de CaP en un 81% en comparación con el examen digital rectal solo, y detecta el cáncer en fase indolente ya que de otra manera no se diagnosticaría hasta años después. Antes de la introducción de la prueba de PSA, la detección de CaP se debía en ocasiones a un hallazgo incidental en la resección transuretral de la próstata (RTU) para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata (43).

A pesar de la importante morbilidad y mortalidad del cáncer de próstata, su etiología es aún un mundo parcialmente desconocido. Es una enfermedad heterogénea, con una historia natural difícil de predecir (44, 45).

Conocer ciertos aspectos de su epidemiología, como pueden ser la disociación entre incidencia y prevalencia, las grandes diferencias étnicas y geográficas en cuanto a incidencia y mortalidad, la influencia ambiental... son fundamentales para poder identificar agentes inductores, promotores o protectores de este tipo de neoplasia, así como para definir estrategias preventivas y plantear posibles opciones terapéuticas (44).

### Incidencia

Las tasas de incidencia de cáncer de próstata son muy variables a nivel mundial; son más altas en Australia / Nueva Zelanda y América del Norte (111,6 y 97,2 por 100000, respectivamente), en el Norte de Europa y Europa Occidental , debido a la práctica de antígeno específico de la próstata (PSA) y la generalización de la biopsia. Las tasas de incidencia son también relativamente altas en ciertas regiones menos desarrolladas, como el Caribe (79,8), el sur de África (61,8) y el Sur de América (60,1), pero siguen siendo bajas en las poblaciones de Asia (tasas estimadas de 10,5 y 4,5 en el este y sur-central Asia).

Debido a que la prueba de PSA tiene un efecto mucho mayor en la incidencia que en la mortalidad, hay menos variación en las tasas de mortalidad observada en todo el mundo que la detectada para la incidencia, y el número de muertes por cáncer de próstata es casi el mismo en los países desarrollados y en desarrollo respectivamente (165 000 y 142 000). Las tasas de mortalidad son generalmente altas en poblaciones predominantemente negras (Caribe, 29 por 100 000 y el África subsahariana, 19-24 por 100 000), muy baja en Asia (2,9 por 100 000 en Sur-Asia Central, por ejemplo) e intermedia en América y Oceanía (21).

La incidencia del cáncer de próstata ha cambiado de forma significativa en las últimas décadas. Entre los posibles factores que han provocado un aumento de la incidencia del cáncer de próstata destacan:

- Envejecimiento de la población y aumento de la esperanza de vida.

Ya que el cáncer de próstata ocurre más frecuentemente siguiendo una relación directa al aumento de la edad, un aumento en la esperanza de vida de los varones de nuestra población,

condiciona el aumento de la aparición y diagnóstico de tumores prostáticos.

El cáncer de próstata se da con mayor frecuencia en hombres mayores, ya que la próstata sigue creciendo durante la mayor parte de la vida de un hombre, con lo que a partir de los 60 años con gran frecuencia, se produce una condición inocua llamada próstata "agrandada" o hipertrofia prostática benigna (HBP), mucho más común que el cáncer de próstata (41).

- El cáncer de próstata es un tipo de cáncer que crece lentamente. Cuando se desarrolla muy a finales de la vida, como se produce en un alto porcentaje de casos, la repercusión de la enfermedad puede ser mínima, aumenta la incidencia.

Pero muchos hombres con cáncer de próstata mueren con el tiempo de causas no relacionadas con el cáncer de próstata per sé (41).

- Disminución de otras causas de mortalidad.

- Mejoras en las técnicas de diagnóstico por imagen, más métodos diagnósticos, más efectivos y eficaces, que hacen que tumores que se habrían infradiagnosticado en el pasado sean evidenciados en la actualidad.

En especial la Ecografía Transrectal, asociando la aparición de nuevos elementos de imagen (el doppler o el contraste sonográfico) protocolos de biopsia prostática ecodirigida y la determinación de los niveles del antígeno prostático específico (PSA) para un diagnóstico precoz, y el desarrollo y conocimiento de nuevas formas moleculares de este antígeno PSA (41).

- Programas de detección precoz del cáncer de próstata, junto con una mayor educación sanitaria, existencia de una mayor información a las personas y/o familiares con mayor riesgo. La población está cada vez más involucrada y concienciada del mantenimiento de su salud y su calidad de vida, aumentando sus controles, analíticas y revisiones médicas, aumentando su periodicidad (44, 45) etc...

Los varones están teniendo con el paso de los años comportamientos más saludable. Con lo

que, una persona más sana, aumenta su esperanza de vida, sus controles vitales periódicos hacen que puedan hacerse detecciones precoces de alteraciones, como en este caso nos trata, tumores prostáticos.

Aumento de las intervenciones quirúrgicas realizadas sobre enfermedades benignas de la próstata, como la hiperplasia prostática benigna, (Resección transuretral...) con un aumento significativo del diagnóstico incidental de cáncer en estadio precoz (44, 45).

Esta tendencia al aumento de la incidencia, es independiente de la edad y del nivel socioeconómico, aumenta, simplemente en general.

Este tipo de tumor tiene una gran variabilidad en su incidencia, según países, poblaciones étnicas... siendo mayor en regiones occidentales desarrolladas con respecto a otras en vías de desarrollo (46).

Este fenómeno plantea la hipótesis de que puedan existir factores ambientales implicados directamente en la etiología de la enfermedad.

Existen un gran número de estudios epidemiológicos realizados en Estados Unidos (programa SEER) que confirman el hecho de que la incidencia del cáncer de próstata es mayor en varones afro-americanos que en varones de raza blanca.

Por ejemplificar esto, en la población menor de 65 años la incidencia de la enfermedad en varones blancos-americanos se sitúa en 45/100000, siendo de 81/100000 nuevos casos en los afro-americanos (47).

El riesgo calculado para que una persona desarrolle un cáncer clínicamente evidenciable a lo largo la vida fue de 8.7 % para hombres blancos y 9.4 % para hombres negros ( estudio del National Cancer Institute Surveillance en su Epidemiology and End Results (SEER) (1984-86) (44, 45).

Y el riesgo estimado de fallecer por cáncer se calculó en aproximadamente un 3 % (47).

En Estados Unidos un hombre es diagnosticado con cáncer de próstata cada 3 minutos y una muerte como consecuencia de esta enfermedad se estima que ocurre cada 15 minutos (26).

Estas son las estadísticas puntuales de los Estados Unidos, no es una estadística generalizada, ni podemos englobar una estandarización de estos datos. Ya que parece que la incidencia del cáncer de próstata no es igual en todos los países, y dentro incluso de cada nación, existen discordancias igualmente, debido a factores como puede ser la raza.

Por ejemplo, si tomamos como referencia el factor de riesgo edad, a igual añosidad, la incidencia de este tipo de tumor en americanos, es un 50% mayor en la raza negra que en los blancos (25, 48).

Estas estadísticas se basan en datos americanos, ya que en Europa, no se han realizado registros tan uniformes, aunque ciertamente, se puede decir, por datos aproximados, que el comportamiento de la enfermedad es similar: crecimiento moderado de la incidencia desde 1975 hasta 1986 y aumento significativo desde entonces hasta convertirse en uno de los cánceres más frecuentes en el varón europeo (49).

Un dato sorprendente es el aumento de las tasas de mortalidad, lo que nos indica y hace pensar, que el aumento de la incidencia no solo sea causa de un diagnóstico casual o precoz, sino que pueda también tener que ver en factores, patrones implicados en el desarrollo de esta enfermedad. Ya que como hemos comentado, nos es desconocida aún la causa exacta de este tipo de cáncer, no sabemos si es posible prevenir muchos casos de esta enfermedad, o hay factores de riesgo que están fuera de nuestro control preventivo (50).

Las estrategias para disminuir la mortalidad por cáncer de próstata son la prevención primaria, el diagnóstico precoz y los avances y mejoras en las diferentes alternativas de tratamiento con intención curativa en estadios precoces. De esta manera, se ha conseguido disminuir el índice de mortalidad ajustado por edad en Estados Unidos en un 15% (51).



Estadísticas uro-oncológicas realizadas en España (1993) arrojan datos que refieren que en nuestro país la incidencia ronda el 22.8%, mientras que la media de otros países estaría en un 44.75% (52).

### Prevalencia

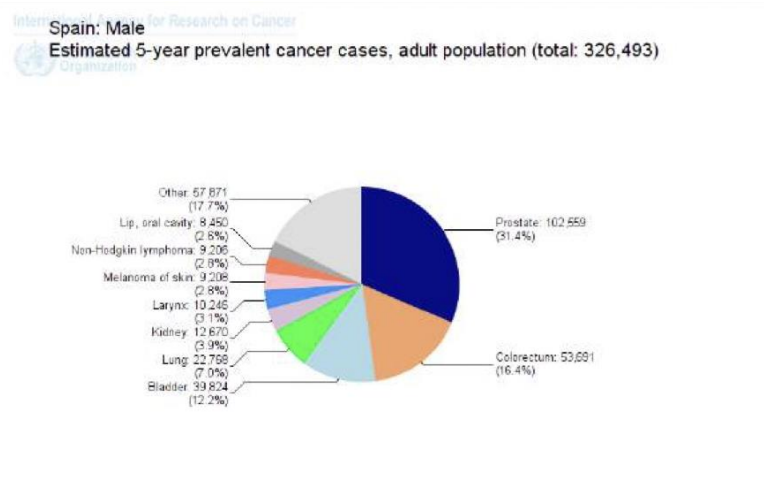
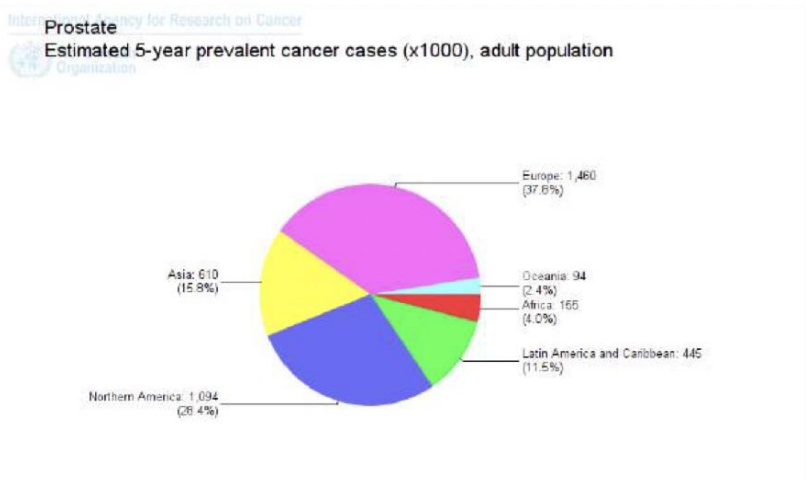
Se refiere al número de pacientes que padecen cáncer en un momento concreto, independientemente del momento del diagnóstico. La prevalencia depende de la frecuencia de aparición de la enfermedad (incidencia) y de la letalidad de la misma (supervivencia). La prevalencia se suele estudiar a los 5, 3 años y 1 año.

La prevalencia total se refiere al número estimado de personas en España, Europa que tienen o han tenido cáncer actualmente.

Los datos a 5 años incluyen pacientes diagnosticados en los últimos 5 años y que permanecen vivos.

En la actualidad, calculamos que la prevalencia total es de más de 1.500.000 personas. Esta estimación se ha realizado a partir del cálculo de la prevalencia total del cáncer, que ha realizado el Instituto Nacional del Cáncer (53).

Los datos de prevalencia a 5 años han sido obtenidos del proyecto Globocan 2012 y IARC. La prevalencia del cáncer (excepto piel no melanoma) en Europa es superior al resto de continentes y en España a 5 años es de 581 688 casos (1.467,6 casos por 100.000 habitantes). El tumor más prevalente de forma global es el de mama seguido del colorrectal. El tumor más prevalente en varones es el de próstata seguido del colorectal y de vejiga.



Figuras 6 y 7. Prevalencia del Cáncer en Europa (figura superior) y España (inferior) (21).

Por lo cuál, en resumen, en el varón la incidencia más alta es para el cáncer de próstata (21,7%), la mortalidad más elevada para el cáncer de pulmón (27,4%), y la prevalencia a 5 años mayor para el cáncer de próstata (31,4%).

## HOMBRES

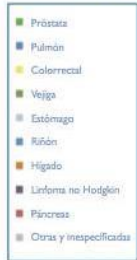


Figura 10. Incidencia en hombres en los tumores más frecuentes.

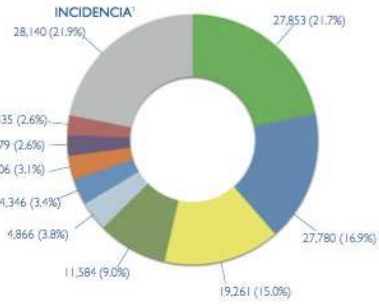


Figura 11. Mortalidad en hombres en los tumores más frecuentes.

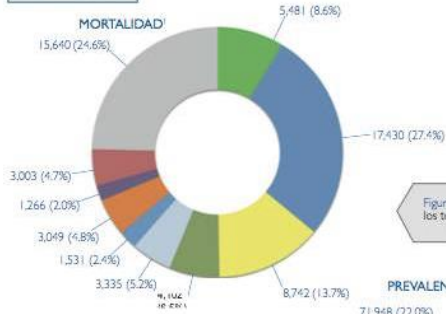


Figura 12. Prevalencia a 5 años en hombres en los tumores más frecuentes.



Figura 8. Cuadro resumen de incidencia , mortalidad y prevalencia de los tumores en el varón , a destacar el CaP. (21).

Estudios realizados en autopsias describen que hasta el 30-40% de los hombres mayores de 50 años presentarán evidencia histológica de la enfermedad, suponiendo un riesgo de ser diagnosticado de cáncer de próstata a lo largo de su vida del 9,5% y siendo la probabilidad de fallecer por la enfermedad de un 3% (12).

Ahora bien, la demostración histológica del cáncer de próstata no implica la presencia de manifestaciones clínicas ni de progresión de la enfermedad.

Una de las particularidades del cáncer de próstata es la disociación existente entre su prevalencia y su incidencia. Hasta hace unos años, se tenía la creencia de que aunque existían diferencias en las tasas de incidencia y mortalidad entre las diferentes zonas geográficas y razas, las tasas de prevalencia permanecían similares (54, 55).

Estudios autópsicos de prevalencia realizados en los últimos años, con igual metodología en razas y latitudes, aportan resultados de prevalencia muy diferentes. Sakr y cols demuestran en su estudio que la prevalencia de cáncer histológico en varones afro-americanos con independencia del grupo de edad, siempre fue más elevada en los primeros con respecto a aquellos de raza blanca. De la misma manera, otros estudios realizados en China ponen de manifiesto un aumento del cáncer histológico con la edad, pero su frecuencia es significativamente menor que la mostrada en el varón caucásico mediterráneo y en el caucásico americano y afro-americano (54, 55).

#### Prevalencia del cáncer de Próstata. Cáncer de próstata subclínico

Estudios realizados en autopsias objetivan que hasta un 30-40% de los hombres mayores de 50 años presentarán evidencia histológica de la enfermedad; con lo que un 9,5% tendrán el riesgo de ser diagnosticados de cáncer de próstata a lo largo de su vida y siendo la probabilidad de fallecer por la enfermedad un 3% de ellos (Mcneal 1968).

Se han encontrado signos histológicos de cáncer de próstata en el 42% de pacientes fallecidos por otras causas. Estos datos nos hacen concluir que un escaso porcentaje de pacientes con células cancerosas en la glándula presentarán manifestaciones clínicas (12, 56, 57).

El cáncer de próstata tiene un crecimiento relativamente lento (tiempo de duplicación de 2 a 4 años en tumores confinados en la glándula). Existen así, tumores de bajo grado, con

pequeño volumen neoplásico y no invasores, que presentarán un riesgo escaso para la salud y para la vida del huésped.

La prevalencia del cáncer de próstata clínicamente detectable no ha aumentado en los últimos años, lo que refuerza el supuesto de que la mayoría de los cánceres histológicos y/o latentes no desarrollarán enfermedad clínicamente objetivable.

Con lo que, podemos definir el cáncer de próstata insignificante o indolente como:

- Tumor limitado al órgano.
- Volumen tumoral inferior a 0,5 cc.
- Signos favorables en la biopsia (Gleason < de 6 y sin Gleason 4-5, menos de 3 cilindros afectados y ningún cilindro con más del 50% de afectación) (58).

Autores como Epstein y Goto estiman un valor predictivo positivo de cáncer indolente del 95% y 75%, respectivamente (59, 60).

Kattan también publica el desarrollo de su nomograma como modelo estadístico para predecir la presencia de cáncer indolente a partir de variables clínicas como el PSA, volumen prostático determinado por ecografía, estadio clínico y hallazgos en la biopsia prostática (Gleason, número y porcentaje de cilindros afectados, longitud total del cáncer en todos los cilindros y longitud total del tejido no canceroso) (61).

La necesidad de diagnosticar estos cánceres subclínicos es un gran reto para la urología actual.

Pero es muy difícil delimitar con certeza el potencial biológico del cáncer histológicamente detectable, ya que la biopsia prostática, tiene sus limitaciones y podría subestimarlos.

El desafío es ser capaces de discriminar y detectar con los medios diagnósticos disponibles aquellos cánceres localizados, agresivos y sintomáticos en los que es posible modificar la historia natural de la enfermedad con un tratamiento local definitivo, de aquellos tumores

subclínicos y poco agresivos que no precisarán tratamiento (58).

Con el fin de intentar salvar las limitaciones diagnósticas, aparecieron varios modelos predictivos basados en parámetros diagnósticos estándar. Nomogramas como el de Kattan podrían ser de ayuda en cuanto a discriminar este tipo de tumores y a elaborar una estrategia terapéutica adecuada.

## **2.4. Etiología y factores de riesgo**

No se conocen bien los factores que determinan el riesgo de padecer un CaP clínico, si bien se han identificado algunas características que influyen. Hay tres factores de riesgo conocidos de CaP: aumento de la edad, herencia y origen étnico.(46):

Analizaremos cada una de ellos, para ver su implicación y/o relación con el cáncer de próstata.

### Edad

La edad, factor primordial, principal. Como ya se ha comentado previamente, la prevalencia del cáncer prostático, en la forma que sea (latente o ya detectada clínicamente) aumenta en relación directamente proporcional con la edad, de forma más rápida que pueda ocurrir en cualquier otro tipo de cáncer.

Menos de un 1% de los casos de cáncer de próstata se diagnostican antes de los 40 años (62). Datos derivados de estudios de autopsia muestran que entre el 30% y el 40% de los hombres mayores de 50 años presentan evidencia histológica de la enfermedad y aproximadamente el 70% de los hombres mayores de 70 años (12, 46).

## Hormonas

El cáncer prostático es un tumor andrógeno-dependiente. Estudios con animales han demostrado una alta incidencia de tumores inducidos in vivo a causa de un tratamiento crónico a base de testosterona.

Esta relación con los andrógenos, está sustentada también en otros hallazgos. El cáncer de próstata es raro en pacientes con deprivación androgénica (hombres castrados antes de la pubertad) Con lo que distintos tipos de estudios han demostrado esta dependencia, existiendo entonces una relación directa entre los niveles plasmáticos de androstendiona y el desarrollo del cáncer prostático (63).

El mecanismo por el cual los andrógenos favorecen el desarrollo del cáncer de próstata parece encontrarse en la capacidad anabolizante, como hemos explicado en las bases moleculares del cáncer de próstata, a través del aumento de la proliferación celular y la inhibición de la apoptosis (64).

Esta dependencia androgénica ha constituido la base para el tratamiento paliativo del cáncer prostático con bloqueo androgénico.

También se ha observado una fuerte relación entre los niveles de IGF-I (Insuline-like Growth Factor I), ya que este factor de crecimiento, actuaría estimulando la actividad mitógena de las células epiteliales prostáticas. Pero por otro lado, los niveles de IGF-II están inversamente relacionados con el desarrollo del cáncer de próstata (65).

Según los resultados obtenidos en el estudio de Framingham, los hombres con aumento de densidad ósea pueden tener un riesgo mayor de desarrollar un cáncer prostático (66).

Y se ha relacionado la existencia de esa alta densidad ósea con la exposición mantenida a altos niveles de andrógenos, IGF-I y la ingesta de calcio.

## Raza

Los hombres afroamericanos presentan tasas más altas de cáncer prostático. Se ha intentado explicar este hecho a través de una hipótesis de diferencias hormonales.

Los hombres afroamericanos presentan unos niveles de testosterona en sangre un 13% más altos que los blancos (67). En otros estudios también se han objetivado diferencias en la actividad 5-alfareductasa, que podrían explicar diferencias raciales, en este caso, la baja incidencia de cáncer de próstata entre los hombres japoneses (68).

Sin embargo, cuando se ha analizado el factor raza en relación a la supervivencia de hombres con cáncer de próstata localizado tratados con radioterapia externa (ensayos randomizados) no se han podido sacar diferencias concluyentes, que demuestren que la raza constituya un factor pronóstico independiente cuando se estratifican los pacientes en función del grupo de riesgo y el tratamiento realizado (69).

La frecuencia de cánceres detectados en la necropsia es aproximadamente la misma en diferentes partes del mundo (27). Pero esto contrasta, con que la incidencia del cáncer de próstata difiera entre las distintas zonas geográficas; por ejemplo cuando los varones japoneses emigran a Hawai, California, su riesgo aumenta, aproximándose al de los varones estadounidenses (70, 71). Esto entonces nos indica que hay factores exógenos que influyen en el riesgo de progresión desde el cáncer indolente o latente al cáncer clínico (70).

Se está estudiando el por qué de estas diferencias étnicas. Se hace hipótesis de que el aumento de la incidencia en la raza negra sea que la diferencia sea sólo en la forma clínicamente evidenciable de la enfermedad, y que pudiera ser similar la prevalencia del carcinoma incidental de próstata en ambas razas.

Ya que tomando como base la mayor mortalidad por causa de cáncer de próstata entre afroamericanos, pudiera deberse a una relación con la pobreza, un déficit de información y



educación sanitaria sobre el tema, difícil acceso a medios de diagnóstico avanzados... más que fuera un factor una característica racial inherente (70).

Pero otros estudios, abogan por la hipótesis, de que incluso el carcinoma de próstata latente es más prevalente en la población negra.

Habría que seguir estudiando estas posibles discordancias de hipótesis, para tomar partido en posibles métodos de diagnóstico y/o tratamiento precoz en personas con mayores factores de riesgo.

Se concluye que los factores hereditarios son importantes para determinar el riesgo de padecer un cáncer de próstata clínico, mientras que los factores exógenos influirán de forma importante en este riesgo.

Podemos determinar factores exógenos tales como: consumo de alimentos, modelo de conducta sexual, alcohol, radiación, exposición a determinadas sustancias... (72) los explicaremos a continuación.

### Dieta

En base a un estudio prospectivo poblacional con más de 900.000 adultos se ha podido establecer una relación entre la obesidad y el riesgo de fallecer a causa de cáncer, entre ellos, en concreto, el cáncer de próstata (73).

Se vio, que el exceso de grasa en la dieta favorecería los depósitos lipídicos corporales, desde los cuales el colesterol se transformaría en andrógenos circulantes, aumentando los niveles totales de hormonas sexuales y con ello el riesgo de cáncer prostático.

La leptina es una hormona relacionada con la adiposidad que se encuentra a niveles más altos en las personas obesas que en las delgadas. Se ha sugerido que la leptina desempeña un papel en la angiogénesis, y así aumenta la relación obesidad-cáncer de próstata (74).

Ciertos investigadores recomiendan como forma de prevención del cáncer de próstata una dieta concreta baja en grasas. Realmente se desconoce cuál es la mejor dieta, pero se cree en el efecto protector de algunos alimentos:

- El tomate, rico en licopeno, que reduciría el daño oxidativo del ADN (75, 76).
- Ingesta elevada de productos ricos en selenio y la vitamina E, podrían prevenir el cáncer prostático por su capacidad antioxidante (77).

### Tabaco

A pesar de haber realizado estudios, análisis, casos-controles no se ha conseguido demostrar una asociación entre tabaco y cáncer prostático (78).

Pero sí, estudios prospectivos han encontrado una asociación significativa entre el tabaco y la muerte por cáncer de próstata, sacando la conclusión de que los fumadores presentan un aumento del riesgo relativo de 1.5-2 (79).

En un estudio reciente (sin significación estadística) realizado en pacientes tratados con braquiterapia se observa una tendencia a presentar peor control bioquímico en los pacientes fumadores (80).

### Hipertrofia benigna de próstata

Podríamos pensar en que un agrandamiento anormal, una proliferación de tejido prostático sería precursor, o indicaría un aumento del riesgo de desarrollar un cáncer de próstata.

Pero aquí exponemos varios argumentos para determinar que la HBP no es un proceso precursor de los carcinomas prostáticos.

En primer lugar: las diferencias de ubicación dentro de la glándula prostática.

Aproximadamente un 80% de los tumores prostáticos se desarrollan en los lóbulos periféricos de la próstata (según el modelo anatómico de McNeal), y la mayoría de los tumores restantes se ubican a nivel periuretral en la llamada zona de transición. Y curiosamente, la mayoría de áreas de hipertrofia benigna se originan en la zona transicional.

En segundo lugar, el principal componente de la HBP es una proliferación estromal, a diferencia de la proliferación a expensas del tejido glandular que es el que encontramos en los tumores prostáticos (81).

Aunque la HBP y el cáncer de próstata tienen en común una dependencia androgénica, no se ha podido demostrar una relación directa entre el desarrollo de la HBP y del cáncer de próstata.

Es probable que la existencia de síntomas miccionales obstructivos y/o irritativos derivados de una HBP, hagan que el sujeto acuda con más frecuencia, o simplemente acuda a realizarse revisiones urológicas y, por lo tanto, por probabilidad, se diagnostiquen más cánceres prostáticos (81).

### Infecciones prostáticas

El término prostatitis define una serie de síntomas genitourinarios que a menudo no se correlacionan con lo que sería la definición de prostatitis desde el punto de vista de la histología.

Parece que existe una relación entre la inflamación prostática y el desarrollo de neoplasia, pero ciertamente aún es una suposición, por que no existen datos concluyentes. Estudios observacionales han sugerido que una historia de prostatitis podría estar asociada con un aumento del riesgo de presentar cáncer de próstata (82).

Se ha asociado el consumo de antiinflamatorios no esteroideos con una disminución de la incidencia del cáncer prostático, e incluso una disminución del riesgo de diseminación en

pacientes ya con este tipo de tumor (83). Esto podría estar explicado tomando como base que en la carcinogénesis juega un papel importante la inflamación crónica del tejido; y por otro lado, la acción de algunos antiinflamatorios modificando la expresión del receptor androgénico.

Se ha determinado un aumento del riesgo de presentar cáncer de próstata en pacientes con antecedentes personales de infección por gonorrea o sífilis (84).

#### PIN (*Prostatic intraepithelial neoplasia*)

La neoplasia intraepitelial prostática, se entiende como una proliferación intraluminal de las células secretoras del sistema ductal-acinar de la próstata. Presenta una gran atipia citológica que puede ir desde cambios mínimos, microscópicos, hasta un verdadero carcinoma.

Fue McNeal en 1965 quién puso sobre aviso de la posible naturaleza maligna de esta lesión y en 1985, conjuntamente con Bostwick, describieron ya los criterios diagnósticos para su reconocimiento.

Se identifica en aproximadamente 2-16.5% de las biopsias prostáticas por aguja. Se cree que cerca de un 50% de los hombres con PIN de alto grado en la biopsia, presentarán un carcinoma en subsiguientes biopsias realizadas dentro de los 2 primeros años de seguimiento (se recomienda un seguimiento cada 3-6 meses durante los dos primeros años y posteriormente cada año) (85).

Estas características citológicas son prácticamente constantes, y ayudan a determinar y graduar el PIN.

En resumen: identificar PIN en la próstata no es indicativo de la realización de un tratamiento radical (86).

Previamente al estudio de PIN, se describieron ciertas zonas atróficas, identificándose como lesiones potenciales de cáncer prostático. Recientemente se han descrito lesiones atróficas, altamente proliferativas, con predominancia en la zona periférica.

Pueden aparecer junto con zonas PIN, otras veces, con frecuencia se sitúan adyacentes a pequeños carcinomas y pudiendo presentar alteraciones genéticas similares a las detectadas en lesiones PIN de alto grado y en los adenocarcinomas. Estas áreas que se asocian a un componente inflamatorio y que muestran signos fenotípicos de daño oxidativo, se han denominado atrofia inflamatoria proliferativa. Se ha sugerido que el componente inflamatorio causado por un daño oxidativo podría ser la clave del mecanismo patogénico implicado en la carcinogénesis prostática, igual que se ha visto en otros cánceres como el gástrico y el hepático, también de estirpe epitelial (87).

#### Actividad sexual y vasectomía

En varios estudios, se ha asociado una mayor actividad sexual y la precocidad en el inicio de ésta, enfermedades de transmisión sexual y el número de parejas a un aumento del riesgo de presentar cáncer prostático, siendo la hipótesis de una infección viral, la base de explicar esta patogénesis.

Teniendo en cuenta que el cáncer de próstata es un tumor andrógeno dependiente, posiblemente, los hombres con mayor actividad sexual presenten unos niveles más elevados de testosterona en sangre, que pudieran aumentar el riesgo de presentar un tumor prostático (63, 88).

Pero, un estudio prospectivo reciente ha determinado una hipótesis contraria, que estudia la asociación entre la frecuencia de eyaculaciones y el riesgo de presentar cáncer de próstata; llegando a la conclusión de que hay una disminución del riesgo de padecer cáncer de próstata

en aquellos pacientes con mayor actividad sexual (89).

No existe una evidencia directa de que los pacientes vasectomizados presenten mayor riesgo de presentar cáncer prostático. Se ha intentado demostrar por varios autores, pero no han podido determinar la asociación (90, 91).

### Factores exposicionales

Existe un gran número de trabajos que analizan la posible contribución de múltiples factores ambientales en el desarrollo del cáncer prostático. Pero, en ninguno de ellos se ha conseguido sacar una respuesta concluyente, parece que no existe una relación comprobada ni definitiva entre los factores estudiados y la enfermedad.

Quizás podemos hacer una mención al cadmio. Este elemento es antagonista del zinc, y el zinc es un elemento que ejerce un papel importante en la reparación del ADN alterado.

La próstata es el órgano con las mayores concentraciones de zinc del cuerpo, y se ha visto que estos niveles decaen en el cáncer de próstata y en la prostatitis (siendo normales por ejemplo en la hiperplasia benigna).

Con lo que a menor zinc en el organismo, menor posibilidades de que este repare el ADN alterado, que podría dar lugar a mutaciones genéticas que degeneren en alteraciones celulares que llevarían a células tumorales y así al cáncer de próstata (92).

### Factores genéticos. Cáncer de próstata hereditario.

El cáncer de próstata, como hemos explicado previamente, es uno de los tumores más con mayor heterogeneidad en cuanto a histología, clínica, evolución, progresión, diseminación... Actualmente existen datos que sugieren que el comportamiento clínico del cáncer de próstata se asocia a unas diferencias en los patrones de expresión proteica detectables en el momento del diagnóstico (93).

Existe un gran interés por determinar posibles factores genéticos que puedan explicar el origen, desarrollo, progresión y la refractariedad al tratamiento hormonal del cáncer de próstata. Estos estudios permitirán, quizá, identificar biomarcadores útiles en el diagnóstico, pronóstico y potenciales tratamientos.

En la siguiente tabla se muestran los genes asociados con cáncer de próstata (62).

Algunos de los genes asociados con el cáncer de próstata son (62):

- P53
- TNNB1
- AR
- KLF6
- GSTP1
- HPN,AMACR,TARP,FASN
- PDGFR, PIM1, fosfo-AKT
- Fosfo-MAPK, c-myc
- AR, NFkB, SRC1
- ERBB2, S100P, IGFBP2
- Kai1, CDH1, MKK4
- ELAC2/HPC2, RNaseL
- AR, CYPs, hOGG1

A partir del análisis de 691 hombres con cáncer de próstata localizado, se determinó que un 9% de cáncer prostático de estos pacientes estaba determinado por un alelo raro de alto riesgo y que 43% de los casos el diagnóstico se realizó antes de los 55 años. Se calculó que la penetrancia de ese alelo sería del 88% a los 85 años (94).

Las alteraciones cromosómicas numéricas y estructurales aparecen como cambios somáticos frecuentes en el cáncer prostático. Los cromosomas más frecuentemente afectados son el 8, 10, 13, 16 y 17. La pérdida del 8p aparece como un determinante precoz en el desarrollo del cáncer de próstata pues se ha podido observar de forma frecuente en lesiones intraepiteliales (PIN).

En 1996, se determinó la existencia de este alelo de alto riesgo en el brazo largo del cromosoma 1 (1q24-25). A este locus de susceptibilidad mayor se le denominó HPC1 (*hereditary prostate cancer gene 1*) (95).

Todavía no se han podido determinar unos genes específicos implicados en el desarrollo del cáncer de próstata. La hipermetilación de la región promotora de la glutatión transferasa se ha relacionado con el origen del cáncer de próstata. Esta lesión puede observarse en aproximadamente el 90% de los casos de cáncer de próstata y el 70% de los PIN de alto grado.

La inactivación de genes supresores de tumores como *p53*, *RBI*, *p16* y *PTEN* se encuentra con frecuencia en casos de cáncer prostático avanzado. La aparición precoz de mutaciones en estos genes indicaría un pronóstico desfavorable.

La activación de la vía de la catenina parece tener importancia en un grupo de cáncer prostático en el que activaría o modificaría la acción de los andrógenos sobre la próstata (96).

En un importante número de tumores prostáticos primarios se ha descrito la inactivación por mutación y delección del gen *KLF6* en 10p15 (97).

El cáncer de próstata hereditario es un concepto clínico que se define por la existencia de alguna de las siguientes situaciones (98):

- Agrupamiento de 3 o más parientes en un mismo grupo familiar.
- Existencia de cáncer de próstata en 3 generaciones consecutivas de la familia paterna o



materna del afectado.

-Existencia de 2 parientes afectados con manifestación clínica precoz (55 años de edad o menos).

Cuando un familiar de primer grado padece un cáncer de próstata, se duplica el riesgo como mínimo. Cuando dos o más familiares de primer grado se encuentran afectados, el riesgo aumenta entre 5 y 11 veces. Entre un 5-10% de los hombres con cáncer de próstata tendrían un CPH.

De los pacientes diagnosticados antes de los 55 años, más del 40% presentarían una susceptibilidad heredada. No se han podido demostrar diferencias en cuanto a grado de histológico y estadio entre los pacientes con CPH y los pacientes con cáncer de próstata esporádico.

Si se analiza la supervivencia, la mayoría de estudios muestran resultados similares (99-101), aunque algunos autores señalan peor pronóstico asociado al CPH (102).

La característica clínica más relevante es la edad en el momento del diagnóstico.

Como promedio, el CPH se diagnostica 6-7 años antes que el cáncer de próstata esporádico; por este motivo, los pacientes con CPH tienen más años de vida potenciales y, por lo tanto, mayor probabilidad de morir por cáncer de próstata. Así, por ejemplo, un estudio realizado en Suecia (103) muestra que un 50% de los hombres diagnosticados de cáncer de próstata mueren de su enfermedad. Este porcentaje aumenta hasta el 75% cuando se trata de pacientes con CPH.

El análisis de familias con CPH permite realizar estudios de ligamiento genético y la clonación de algunos de los genes implicados en el origen del cáncer de próstata. La probable herencia poligénica, la contribución de los factores ambientales y la existencia de factores genéticos adicionales que modifican el riesgo de cáncer, dificultarán el análisis genético.

## Quimioprevención.

La prevención del cáncer puede llevarse a cabo incidiendo en tres niveles posibles:

1. Reducir la exposición a toxinas ambientales.
2. Modificar aquellas conductas que puedan suponer un riesgo.
3. La administración de algún agente farmacológico a los pacientes de riesgo.

Con los conocimientos actuales de la etiología y la historia natural del cáncer de próstata, parece que la quimioprevención sería la estrategia a seguir en la prevención de este tumor. El esfuerzo más importante en quimioprevención se ha centrado en la regulación hormonal del epitelio prostático.

El finasteride, un inhibidor de la 5-alfa-reductasa, inhibe el paso de la conversión de testosterona a dihidrotestosterona, el andrógeno primario prostático. Los resultados obtenidos en el ensayo del *Prostate Cancer Prevention Trial* concluyen que el finasteride previene o retrasa el cáncer de próstata (104).

## **2.5. Diagnóstico del cáncer de próstata**

### **2.5.1. Diagnóstico precoz**

Podemos definir el diagnóstico precoz en determinada población como la evaluación de varones asintomáticos (población en riesgo, antecedentes, factores hereditarios o exógenos)(105-107).

Su objetivo está marcado por disminuir la mortalidad como consecuencia del cáncer de próstata y aumentar los años de vida ajustados por la calidad.

Podemos definir dos grupos de cribado precoz:

1. Diagnóstico precoz poblacional o colectivo: entendido éste como el cribado que forma parte de un estudio o análisis, y que lo inicia la persona encargada de dicho cribado.

2. Diagnóstico precoz oportunista: es un cribado individual, que busca la propia persona, el mismo sujeto objeto de diagnóstico es el que busca la exploración y estudio por parte del médico.

Su diagnóstico se basa, hoy día, en tres pilares diagnósticos: Tacto rectal sospechoso, nivel elevado de PSA y biopsia transrectal ecodirigida.

Diversos estudios demuestran que el uso combinado de las tres exploraciones mejora la detección del tumor, ya que la utilización aislada de cada uno de ellos no ofrece suficiente rentabilidad diagnóstica (105-107).

En los últimos años se está haciendo bastante crítica en el hecho del excesivo énfasis en el diagnóstico temprano del cáncer de próstata, el cual genera tratamientos en muchos casos innecesarios con sus consecuencias, y la consecuente connotación al paciente de tener “cáncer”, con la implicación familiar, personal, psicológica que ello supone (108).

Con el fin de intentar mejorar el rendimiento diagnóstico de los elementos “clásicos” de cribado (PSA y ecografía transrectal) se han hecho en los últimos años multitud de estudios, y se han ido introduciendo nuevos métodos (ecografía transrectal en 3D, color doppler, power doppler y contraste ultrasonográfico) para completar a los usados inicialmente y que permitan un enfoque diagnóstico más adecuado del paciente con sospecha clínica de cáncer de próstata (109, 110).

Según los resultados de varios ensayos actuales aleatorizados, la mayor parte de las principales sociedades urológicas, concluyen que, a día de hoy, no resulta apropiado el cribado colectivo generalizado del cáncer de Próstata. Pero, por el contrario, la detección precoz individualizada (cribado oportunista) debe ofrecerse a personas tras una buena educación e información sanitaria.

Para que tenga interés el realizar un screening de una determinada patología han de darse una serie de condiciones (111).:

1. Que la patología a tratar constituya un grave problema sanitario por su incidencia, prevalencia, gravedad y coste económico.
2. Que existan medios de diagnóstico útil, idealmente seguro, barato y fácil de realizar.
3. Que existan tratamientos eficaces y que aplicados precozmente y en fase asintomática, aumenten la supervivencia y disminuyan la morbi-mortalidad respecto al tratamiento aplicado en fase sintomática.
4. Que el screening tenga un efecto significativo tanto cualitativo como cuantitativo sobre la esperanza de vida. Sería ideal que el tratamiento no produjese una morbilidad importante.

Aún así dos preguntas siguen sin respuesta y continúan dando lugar a controversias y a actuaciones empíricas:

1. A que edad debe iniciarse la detección precoz.
2. Cual es el intervalo para el PSA y el tacto rectal.

Por ello para ser capaces de detectar precozmente un mayor número de cánceres prostáticos es imprescindible tener en cuenta dos supuestos fundamentales:

1º La necesidad de limitar y restringir la indicación de biopsia prostática (112), aumentando fundamentalmente la rentabilidad diagnóstica del PSA.

Se han desarrollado diversas formas moleculares del PSA en función de distintos parámetros como la edad, el volumen prostático y de la zona transicional, velocidad de PSA, etc. Con el objetivo de aumentar su especificidad sin provocar una pérdida importante en su sensibilidad.

2º Aumentar el rendimiento diagnóstico de la biopsia prostática mediante (112):

-Elementos de diagnóstico por imagen, que nos permitan un mejor análisis morfológico de la glándula prostática y aumentar la habilidad de discriminar lesiones benignas y malignas, realizando biopsias prostáticas dirigidas.

-La mejora de nuestro esquema de biopsia prostática para conseguir una mayor tasa de detección, realizando biopsias selectivas sobre zonas sospechosas e intentando disminuir el número de cilindros aleatorios innecesarios.

## **.5.2.Tacto rectal.**

El tacto rectal sigue siendo la prueba inicial más utilizada en el diagnóstico del cáncer de próstata, aunque muy poco sensible. Tiene grandes limitaciones, pues el tacto es subjetivo, ya que está muy influenciado por la experiencia del clínico, correcta técnica, colaboración

del paciente y nivel de sospecha (113). Definiciones de la lesión palpada como “grande” “pequeña” “difuso” “focal” son difícilmente reproducibles en la práctica clínica (114).

Por ello podemos decir que el TR tiene baja sensibilidad y alta especificidad (aproximadamente un 82%) con un valor predictivo positivo de 6-39% cuando se utiliza en programas de cribaje del cáncer de próstata (115, 116). La sensibilidad del TR para predecir la enfermedad órgano-confinada es sólo de un 50%, cuya sensibilidad disminuye aún más en pacientes con bajos niveles de PSA.

Por ello, la determinación del estadio clínico con este procedimiento es inexacta, con lo que para el estadiaje no debe ser el único método utilizado (117).

La mayoría de los cánceres de próstata se localizan en la zona periférica de la glándula prostática, con lo que será posible su palpación mediante tacto rectal cuando su volumen sea mínimo de unos 2-3 cc (118). En cuanto nuestro TR indique algún grado de sospecha, o duda, será candidato e indicación absoluta de biopsia prostática.

De 100 tactos rectales, 18 cánceres de próstata serán diagnosticados gracias a un tacto rectal sospechoso (independiente del PSA) (118).

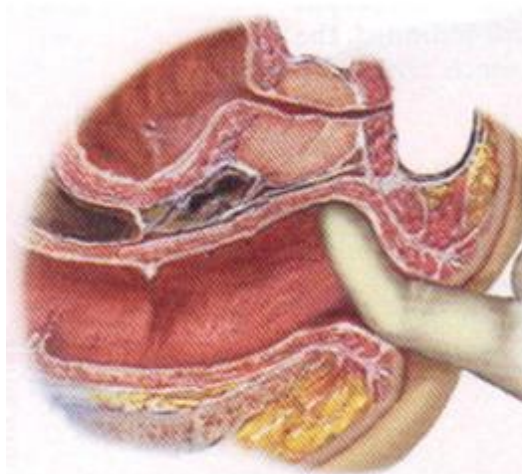


Figura 9. Tacto rectal. Evaluación de la cara posterior prostática, cuello vesical y vértice prostático (119).

Para Cooner, aproximadamente el 12% de los tumores de próstata detectables tienen cifras normales del PSA y un tacto rectal anormal (120). En diferentes estudios de screening, se han encontrado alteraciones del TR en aproximadamente en un 15 %, (121) detectando en ellos una tasa de cáncer de próstata alrededor del 10%.

El TR puede detectar pacientes con carcinomas prostáticos que pasarían inadvertidos si el PSA fuese usado como único método de detección (un 25% de los carcinomas de próstata diagnosticados) (121).

La simplicidad, bajo coste, y la ausencia de efectos adversos y la capacidad para detectar en algunas ocasiones carcinomas de próstata potencialmente curables ayudan a defender su utilización (122). Sin embargo, el screening realizado únicamente con tacto rectal, ha sido asociado con bajas tasas de detección (121). El porcentaje alcanzado con el tacto rectal es del 0.78 al 1.7%, inferior al alcanzado con el PSA o la ecografía transrectal. Esto unido a la poca detección de tumores curables (con gran número de falsos positivos), y el cierto grado de incomodidad para el paciente causado por este examen, determinan que la utilización del TR como único método de screening no sea apropiado (121).

### **2.5.3.El antígeno prostático específico (PSA)**

El descubrimiento y posibilidad de determinar en sangre la concentración de PSA supuso y ha supuesto una revolución en el diagnóstico del Cáncer de Próstata (123).

Descubierto por Wang y cols en 1979, el PSA es una glucoproteína segregada casi exclusivamente por el epitelio de los acinos prostáticos (124). Tiene actividad proteolítica y forma parte del grupo de las kalikreínas humanas (35).

Hasta 1991, el PSA era el único marcador órgano específico (con la posible excepción de la tiroglobulina) pero no así marcador de patología prostática (124, 125).

La función del PSA es la licuefacción del semen tras la eyaculación, evita su coagulación y así permite liberar los espermatozoides para que migren en el tracto genital femenino.

Prácticamente es una proteína de síntesis exclusiva en la próstata y sólo una pequeñísima parte (< 0,1%) del PSA pasa a la circulación sanguínea, donde está unido a la antitripsina y a la alfa 2-macroglobulina (126, 127).

Los niveles de otras sustancias secretadas por la glándula prostática, por ejemplo, como la fosfatasa ácida sérica, no son casi nunca, tan sensibles como los niveles de PSA para un diagnóstico clínico determinado.

Una parte del PSA permanece libre o “no fijado”, es precisamente el PSA que pasa a la sangre el que se determina para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento del cáncer de próstata, en el que el nivel de PSA suele ser elevado como consecuencia de la rotura de la capa de células basales y de la membrana basal por las células neoplásicas (128). Ya que es producido casi exclusivamente por el tejido epitelial prostático, que se puede cuantificar en suero y que presenta una alta sensibilidad, se suele utilizar como test inicial en el diagnóstico del cáncer de próstata.

A diferencia del tacto rectal o la ecografía transrectal, es una prueba cuantitativa, reproducible, fácilmente tolerada y aceptada por el paciente, además es barata y nos reproduce resultados independientemente del observador, prueba objetiva.



El uso del PSA para la detección precoz del cáncer de próstata ha aumentado de un modo notable la incidencia de esta neoplasia, provocando una disminución del número de pacientes con enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico y una disminución de la tasa de mortalidad por cáncer prostático (129).

El PSA tiene valor específico de tejido, no de patología. Como hemos dicho tiene una alta sensibilidad, pero al contrario es una prueba poco específica (influenciada por adenomas prostáticos, HBP y otras causas) (125).

El rango normal lo solemos delimitar arbitrariamente entre 0-4 ng/ml, pero no existen valores de referencia internacionales aceptados de forma generalizada (125).

#### Porcentaje de PSA libre. Cociente PSA libre / PSA total.

Indica qué cantidad de PSA circula libre comparado con el que está unido a proteínas. Varios estudios afirman que el % de PSA libre es menor en pacientes con cáncer de próstata frente a aquellos con HBP.

Y otros, se han encargado de demostrar el beneficio potencial del PSA libre en cuanto a la reducción del número de biopsias innecesarias, hasta en un 20% con un punto de corte de PSA libre del 25%. Según la FDA, se puede considerar que el PSA libre es un arma útil en el diagnóstico y screening del cáncer de próstata en pacientes con PSA de 4-10 ng/ml.

Autores han visto que la probabilidad de cáncer de próstata ajustado a la edad es más efectivo cuando se usa el porcentaje de PSA libre y PSA total, que el PSA de forma aislada, incluso más efectivo en diferenciar de patología benigna (130).

### Velocidad del PSA (V-PSA) y tiempo de duplicación del PSA (TD-PSA)

Hay dos métodos de medición del PSA a lo largo del tiempo. Son los siguientes:

Velocidad del PSA (V-PSA), definida como un incremento anual absoluto del PSA sérico (ng/ ml/año) (131).

(grado de comprobación científica: 1b).

Tiempo de duplicación del PSA (TD-PSA), que mide el aumento exponencial del PSA sérico a lo largo del tiempo, lo que refleja una variación relativa (132).

Estos dos conceptos pueden tener importancia pronóstica en los pacientes con CaP tratado. Sin embargo, su uso es limitado en el diagnóstico del CaP. En estudios prospectivos han demostrado que estas determinaciones no proporcionan información adicional en comparación con el PSA solo (133).

### Densidad de PSA (PSAD)

Concepto definido por Benson en 1992 (134). Corresponde al cociente entre PSA y volumen prostático (que se determina calculando el tamaño de la glándula con ecografía transrectal)

El estudio de Benson demostró que había una diferencia estadísticamente significativa en el PSAD en hombres con cáncer de próstata, frente aquellos con HBP, pero no ha continuado siendo demostrado en estudios posteriores (135).

### PSA específico por edad

Son intervalos creados con el fin de aumentar la sensibilidad en pacientes jóvenes y la sensibilidad en pacientes mayores, siempre con el mismo objetivo, evitar la realización de

biopsias innecesarias. Es conocido que la medida del PSA es diferente con la edad, independiente de otros factores.

### **Rangos de edad-PSA**

<b>EDAD (años)</b>	<b>PSA (ng/ml)</b>
40-49	2.5
50-59	3.5
60-69	4.5
70-79	6.5

En un trabajo realizado por Carter (136) , en relación con cambios longitudinales en los valores del PSA en pacientes sin HBP o cáncer, no encontró diferencias significativas con la edad, sin embargo, Babaian (137) si halló una relación significativa en la cifras del PSA en relación de la edad cuando se consideraba el volumen de la glándula.

Con el paso del tiempo, se producen muchos cambios microscópicos y macroscópicos que afectan a la concentración de PSA en el suero. Independiente del tamaño, otros factores que pueden alterar sus cifras son la existencia de prostatitis subclínicas, isquemia prostática o infarto.

Pero son muchos los estudios realizados a este respecto y que confirman el aumento en la media del PSA con la edad (35, 138-140).

### Isoformas del PSA (128)

En lo referente al PSA, existen en múltiples isoformas moleculares (141):

- BPSA (PSA relacionado con HBP)
- PSA inactivo y el proPSA, relacionados con el CaP

En 2003, un estudio en hombres con PSA de 2-10 ng/mL demostró que el % de proPSA calculado como el proPSA, dividido por el PSA libre, fue más específico en detectar cáncer de próstata que el PSA complejo o el PSA libre en solitario (142).

Otros autores demuestran que en pacientes con PSA 2,5-4 ng/mL, el %proPSA mejora al % de PSA libre en la detección del cáncer prostático y evita biopsias innecesarias (143).

#### Prostate Health Index (PHI) test

PHI es una prueba en sangre recientemente aprobada, combinando PSA libre y total y la pro isoforma PSA (p2PSA), destinada a reducir el número de biopsias de próstata innecesarias. Estudios multicéntricos prospectivos demostraron que la prueba PHI no sólo supera para la detección de CaP al PSA libre y total, sino también tiene una predicción mejorada del CaP clínicamente significativo, tanto en los hombres con un PSA entre 4-10 ng / ml como entre 2-10 ng / mL. La prueba PHI puede, por tanto, tener un papel en el control de los hombres en vigilancia activa. Su impacto clínico es, todavía por determinar, teniendo en cuenta el beneficio para la toma de decisiones clínicas (144).

#### Marcador PCA3

El marcador de ARNm no codificador específico de la próstata, PCA3, se mide en el sedimento de orina obtenido después de un masaje prostático con el tacto rectal.

El examen de orina Progensis para PCA3 está disponible en el mercado. PCA3 es superior al total y del porcentaje de PSA libre para la detección de CaP en hombres con PSA

elevado.

PCA3, se descubrió en 1999 usando un método que comparaba niveles de expresión de ARNm entre tejido benigno y maligno. En un 95% de las 56 piezas de prostatectomía radical examinadas, PCA3 estaba altamente sobreexpresado en las áreas tumorales comparado con las áreas no tumorales. Usando técnicas de expresión de ARN mediante Northern Blot, las zonas con hiperplasia prostática y las zonas normales prostáticas procedentes de los mismos pacientes no expresaban PCA3 o lo hacían en muy pequeña cantidad. Esto hace que PCA3, a diferencia del PSA sea específico de cáncer próstata. PCA3 es independiente del nivel de PSA en sangre y del número de biopsias realizadas previamente.

Las principales ventajas del PCA3 sobre el PSA son su sensibilidad y especificidad algo mayores. La concentración de PCA3 no se ve afectada por el volumen prostático ni la prostatitis (145).

Hay datos contradictorios acerca de si los valores de PCA3 están relacionados con la agresividad del tumor. La puntuación de PCA3 podría ser utilizado junto con PSA y otros factores de riesgo clínico en un nomograma, u otras herramientas de estratificación del riesgo para tomar una decisión con respecto a la primera o repetición de la biopsia (146).

Aunque la expresión de PSA es constante en células normales y está débilmente regulada a la baja en células tumorales de cáncer de próstata, la puntuación de PCA3, que es el cociente entre el ARNm de PCA3 y el ARNm de PSA multiplicado por 1000, se usa como baremo de medición. Cuanto mayor sea la puntuación de este cociente mayor es la probabilidad de que una biopsia muestre cáncer.

En los pacientes con cáncer de próstata con extensión fuera de los límites de la próstata, el score de PCA3 es significativamente mayor que en los pacientes en los que el tumor no se extiende fuera de la próstata. La puntuación de PCA3 también se relaciona con el volumen tumoral, siendo mayor en los casos con tumores más grandes. Los niveles de

PCA3 son también mayores en los tumores con estadio T2 frente a los T1 y en los casos cuya suma de Gleason es  $\geq 7$  frente a  $< 7$ . Los pacientes con mayor número de cilindros afectados por cáncer en la biopsia también presentan un score de PCA3 superior. Resumiendo, cuanto más agresivo es el tumor, más elevada será la puntuación de PCA3, sin embargo, PCA3 score aumenta con el volumen de CaP, pero hay datos contradictorios sobre si se predice de forma independiente la puntuación de Gleason, y su uso para el control de la vigilancia activa no está confirmado

Todos los estudios realizados están basados en la idea de que las células prostáticas se vierten en la orina obtenida después de un masaje prostático. Para ello se recogen los primeros 20-30 ml de orina emitidos tras la realización de un masaje prostático (3 compresiones en cada lóbulo prostático). Se separan 2 ml de la orina emitida tras el masaje y se colocan en un tubo que contiene inhibidores de las ribonucleasas, ya que en caso contrario el ARN sería destruido en unos 20 minutos.

La principal indicación actual del examen de orina PCA3 puede ser la de determinar si un hombre necesita una biopsia de repetición después de un resultado de biopsia negativa inicialmente y para predecir la agresividad del tumor en la biopsia, pero su costo-efectividad queda por demostrar.

Hasta ahora, ninguno de los biomarcadores señalados se utiliza habitualmente para asesorar a pacientes concretos sobre la necesidad de practicar una biopsia de próstata para descartar un CaP.

#### **2.5.4. Biopsia prostática**

En su comienzo la biopsia de próstata se realizaba a ciegas sobre las zonas sospechosas según el tacto rectal; autores como Rifkin, introducen en 1983 la biopsia de próstata ecodirigida como técnica diagnóstica en el cáncer de próstata (147).

Otros autores como Torp-Pedersen continuaron con el desarrollo de la biopsia ecodirigida, convirtiéndose, hoy en día, en elemento diagnóstico fundamental en la detección del cáncer de próstata (148).

### Biopsia estándar

La necesidad de una biopsia de próstata (10 o 12 cilindros) ha de determinarse en función de la concentración de PSA, un tacto rectal sospechoso o ambos. También debe tenerse en cuenta la edad del paciente, enfermedades concomitantes (índice ASA e Índice de comorbilidad de Charlson) y las consecuencias terapéuticas.

El primer valor elevado de PSA no debería conllevar una biopsia inmediata. El valor de PSA debe repetirse tras varias semanas en condiciones óptimas: sin eyaculación previa ni manipulación (sondas, cistoscopia o resección transuretral, y sin infección urinaria) en el mismo laboratorio, utilizando los mismos métodos (grado de comprobación científica: 2a) (149, 150).

### Biopsias de repetición

Las indicaciones de las biopsias de repetición son:

- Elevación del PSA o PSA persistente, y tacto rectal sospechoso.
- Proliferación microacinar atípica (ASAP).

El momento óptimo para repetir la biopsia es muy controvertido, depende del resultado histológico de la biopsia basal y de una sospecha persistente de cáncer de próstata (PSA alto o elevación importante, tacto rectal sospechoso, antecedentes familiares). Cuanto mas tarde se practique la biopsia de repetición, mayor es la tasa de detección (151).

### Limitaciones de la biopsia prostática

Las limitaciones de la biopsia prostática pasan por la incapacidad de diagnosticar un cáncer prostático en primeras biopsias, siendo necesario llevar a cabo biopsias de repetición (incluso con un gran número de cilindros), y sobre todo en esas situaciones dónde el PSA continúa subiendo y la biopsia previa es negativa.

Esto es entendible, ya que no es posible mapear toda la glándula, siendo necesarios elementos de imagen como el power doppler y/o el contraste sonográfico que permiten incluir cilindros de las zonas sospechosas y reducir el número total de cilindros de la biopsia aleatoria estándar, cuestiones que se mencionaran al explicar estos métodos diagnósticos de imagen.





## 2.5.5. Diagnóstico por imagen

### Ecografía transrectal

La ecografía transrectal constituye un buen método para la valoración del volumen prostático y para la realización de la biopsia ecodirigida por la capacidad de detectar las zonas sospechosas, pero no se recomienda como test de cribaje inicial; esto es debido a que la ecografía transrectal presenta una sensibilidad para el diagnóstico del cáncer de próstata del 70-92%, una especificidad del 40-65% y un valor predictivo positivo (VPP) del 17-35%, lo que limita su utilidad para la detección precoz del cáncer de próstata (35).

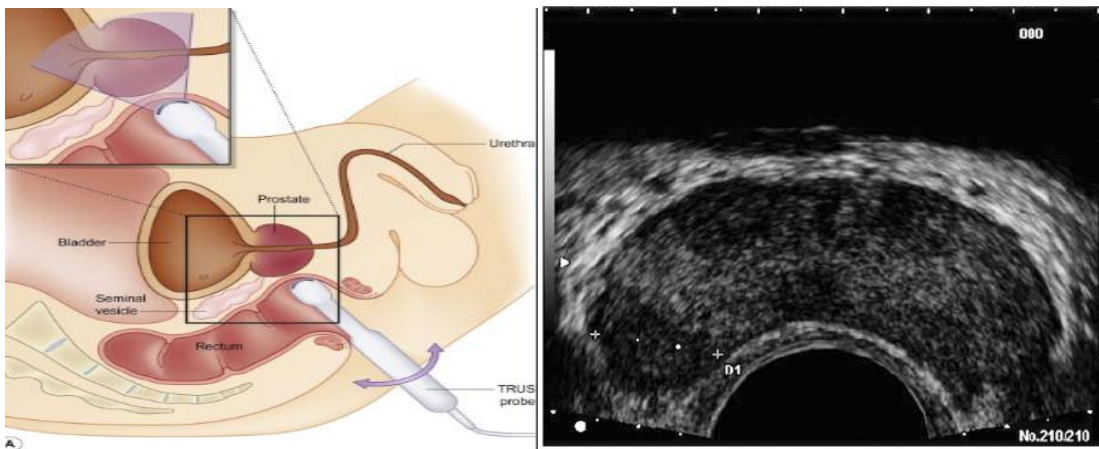


Figura 10. Ecografía transrectal. 1. Colocación del paciente e introducción de la sonda de ultrasonografía. 2. Visión ecográfica de la próstata (corte transversal) con zonas hipocogénicas sospechosas de tumoración (152).

### Ecografía transrectal convencional (ETR)

Watanabe describe por primera vez la utilización de la ETR en el estudio de la próstata a principios de los años setenta (153). El cáncer de próstata en esos años estaba empezando a despertar un creciente interés, y junto con la introducción en la práctica habitual del PSA como marcador tumoral, la ecografía transrectal se convierte en una técnica imprescindible para la confirmación histológica y estadiaje del tumor a través de la biopsia prostática (154).

La ETR es un método diagnóstico:

- Barato (en comparación con otros como pueden ser la Resonancia Magnética endorrectal o la RM espectroscópica).
- Bien tolerada e inocua para el paciente.
- Se encuentra disponible en todos los Hospitales y Servicios de Urología.
- No exige una curva de aprendizaje larga ni costosa.
- Permite la realización de la biopsia prostática ecodirigida sobre las zonas sospechosas de malignidad.

#### Patrones ultrasonográficos del cáncer de próstata.

En los primeros estudios realizados, el cáncer prostático se describía ecográficamente como una imagen hiperecogénica, heterogénea, asimétrica, ocupante de espacio y que desestructuraba los tejidos de la glándula. Posteriormente se fue descubriendo que este tipo de patrón ecográfico correspondía a tumores ya localmente avanzados y, por tanto, fácilmente diagnosticables al tacto y con el PSA.

A partir de 1985 se descubre que el cáncer de próstata organoconfinado manifiesta con frecuencia como un nódulo hipoecoico en la zona periférica de la próstata. Y en la actualidad, se asume por parte de todos los autores que no existe un único patrón claramente definido, no hay un patrón que sea común en todas las neoplasias prostáticas confirmando la gran variabilidad y heterogenicidad anatómico-ecográfica que presenta este tipo de tumor. Por tanto se puede afirmar sin ninguna duda que no todos los tumores intraprostáticos se aprecian en la ETR y que no todas las lesiones objetivadas en la ETR se corresponden con zonas neoplásicas (155-157).

### Limitaciones de la ETR

Como cualquier elemento de diagnóstico por imagen, la ETR tiene también sus limitaciones, y como hemos dicho se define con una baja sensibilidad, especificidad y VPP (105).

Se trata de una técnica totalmente dependiente del examinador, es decir, con un alto índice de subjetividad y exige cierta experiencia para conseguir un óptimo rendimiento diagnóstico.

El tamaño, localización, accesibilidad y la ecoestructura de la lesión son parámetros que también influyen en la eficacia en la detección y caracterización de los tumores (158).

### RMN multiparamétrica (mpMRI)

La mpMRI, tiene una excelente sensibilidad para CaP con puntuación de Gleason  $> 7$  y puede detectar tumores que se pierden en la biopsia sistemática. Las biopsias dirigidas también parece evaluar la agresividad del CaP mejor que la biopsia sistemática (159) Aunque algunos autores proponen mpMRI para reducir el exceso de detección de focos no significativos, sólo unos pocos ensayos controlados se han publicado. Una revisión sistemática reciente concluyó que, mientras que en la actualidad no había suficiente evidencia para recomendar mpMRI antes de una primera biopsia de próstata, pero en la biopsia de repetición logra mayor tasa de detección de cáncer (160).

Para disminuir la variabilidad inter-observador haría falta dos evaluaciones independientes aunque al parecer esto no mejoró la variabilidad en comparación con la puntuación basada en un Score recientemente propuesto (PIRADS) (161).

La Guía Clínica EAU 2018 (162).

con un grado de recomendación 1a, recomienda la biopsia prostática guiada por RMN cuando la sospecha del CaP es persistente:

<b>Recommendations</b>	<b>LE</b>	<b>Strength rating</b>
Perform multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) before repeat biopsy when clinical suspicion of PCa persists in spite of negative biopsies.	1a	Strong
Include systematic biopsies and targeting of any mpMRI lesions seen during repeat biopsy.	2a	Strong

### Tomografía computerizada (TC)

La sensibilidad de la TC para la detección de enfermedad extracapsular es muy baja, si bien su especificidad es muy alta.

Esta técnica de imagen estaría indicada en aquellos pacientes con enfermedad localmente avanzada con extensión extraprostática e invasión de órganos vecinos y, así mismo, para detectar la afectación ganglionar local o a distancia.

Su realización estaba justificada en pacientes con PSA > 20 ng/ml (163, 164), y según las nuevas recomendaciones de la Guía Europea de Urología con actualización en 2014 con PSA > 10 ng/mL (165).

### Gammagrafía ósea

La gammagrafía ósea es la técnica más útil y precisa para el despistaje de metástasis óseas. Su realización en el estudio de extensión parece ser útil en aquellos pacientes con PSA > 10 ng/ml (165).

Algunos autores consideran que la gammagrafía ósea como estudio de extensión podría obviarse en pacientes con Gleason  $\leq 7$ , PSA  $\leq 50$  ng/ml y estadio clínico  $\leq T2b$  (166).

## Tomografía por emisión de positrones (PET)

La utilización de PET con 18-Fluordesoxiglucosa (FDG) ha demostrado ser una técnica precisa para la demostración de tumor, estadiaje y monitorización de respuesta al tratamiento en múltiples tumores; pero realmente, al final, a pesar de esto, en la experiencia clínica se ha visto limitada en el caso del cáncer prostático por dos motivos:

1º El adenocarcinoma de próstata es habitualmente un tumor con baja actividad metabólica y, por lo tanto, con pobre captación de la FDG.

2º La FDG se elimina rápidamente por orina, lo que conlleva una acumulación de actividad en la vejiga, y por ende susceptible de errores por vecindad de los órganos.

Actualmente, la aparición de PET con colina (uno de los componentes de la fosfatidilcolina, elemento esencial de los fosfolípidos de la membrana celular) marcada con  $^{11}\text{C}$  hace que esta técnica de imagen sea potencialmente prometedora en el estadiaje y la detección de recidiva después de un tratamiento radical (167-169).

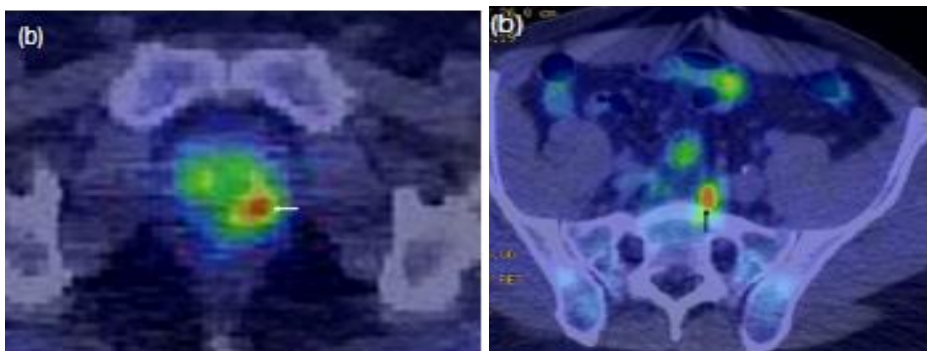


Figura 11. Imágenes de PET/TC mostrando captación de trazador en próstata (1) y en cadenas iliácas primitivas (2) (170).

## 2.6. Pronóstico

La base para determinar los factores pronósticos es el conocimiento y comprensión de la historia natural de la enfermedad y cómo diversos factores influyen en su progresión (171). Dado que hemos intentado un acercamiento al entendimiento de estos datos en los apartados previos, vamos a intentar delimitar esos factores pronósticos que es lo que nos atañe en este apartado.

En el día a día de la práctica clínica, se ve cómo hay diferencias importantes en la eficacia del tratamiento en pacientes con cáncer de próstata. Diferentes pacientes reaccionan de forma distinta a un mismo tratamiento. Por ello, se debe individualizar el tratamiento a cada enfermo, no un tratamiento es a una enfermedad.

Para conseguir esto lo primero y fundamental es estratificar los diferentes factores que influyen en el mismo.

Se necesitan factores que puedan predecir la progresión y supervivencia en el momento del diagnóstico.

Varios hallazgos clínicos, bioquímicos y patológicos han sido utilizados para predecir el pronóstico de pacientes con carcinoma de próstata (172-174):

- Estadio clínico y patológico.
- Grado histológico.
- Morfología nuclear y nucleolar.
- Volumen tumoral.
- Receptores de hormonas esteroideas.
- Niveles de fosfatasas ácidas y alcalinas.

Se usa la combinación de dichos factores, formando grupos de riesgo que permite obtener

información pronóstica más exacta que con cada uno de ellos de modo individual.

Estos factores nos aportan valiosos datos para poder estimar la calidad de vida así como el pronóstico.

Son factores de riesgo individuales:

- El estadio clínico.
- El grado de Gleason.
- Niveles de PSA previos al tratamiento.

Pero a pesar de múltiples estudios y conocimiento de estos factores, hasta la fecha, no se ha demostrado consistentemente la utilidad de estas variables (173, 175).

#### Puntuación de Gleason

La gradación de los adenocarcinomas prostáticos convencionales con el sistema de puntuación de Gleason (modificado) (176).

es el factor pronóstico aislado más potente del comportamiento clínico y la respuesta al tratamiento. Así pues, la puntuación de Gleason es uno de los parámetros incorporados a nomogramas que predicen el riesgo de recidiva tras una prostatectomía (177).

La puntuación de Gleason es la suma del grado de Gleason predominante y el segundo grado predominante (en cuanto a volumen). Cuando sólo existe un grado, se duplica el grado primario. Cuando un grado supone  $\leq 5\%$  del volumen del cáncer, este grado no se incorpora a la puntuación de Gleason (regla del 5%). Tanto el grado primario como el secundario deben indicarse además de la puntuación de Gleason. Debe definirse una puntuación de Gleason global cuando existen varios tumores, aunque también debe mencionarse un foco tumoral separado con una mayor puntuación de Gleason. Un grado de Gleason terciario de 4 o 5, sobre todo cuando es superior al 5% del volumen del CaP, es un factor pronóstico desfavorable de recidiva bioquímica. También debe indicarse la presencia de grado terciario y su proporción aproximada del volumen del cáncer 128 , además de la puntuación de Gleason (178).



La escala de Gleason se define teniendo en cuenta los patrones observados en el carcinoma de próstata, identificando el primer patrón más frecuente y el segundo patrón más prevalente, cada uno de los patrones corresponde a un valor de Gleason entre 1 y 5, la suma de ambos patrones define el valor de Gleason: el valor de Gleason 1 (Imagen 1) presenta glándulas uniformes, en masas circunscritas, bien diferenciadas, pequeñas y agrupadas.

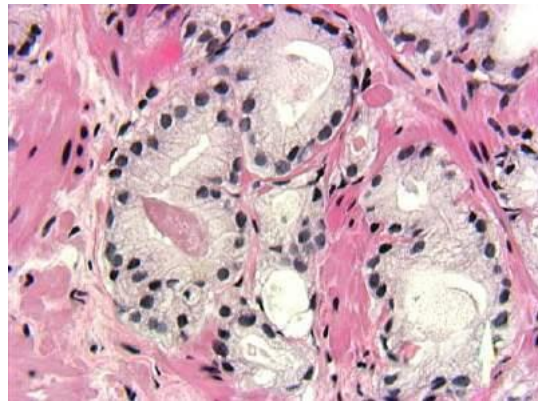


Imagen 1: Patrón de Gleason 1 en adenocarcinoma de próstata (179).

El patrón de Gleason 2 (Imagen 2) es similar al 1, pero presenta acinos con moderada variación de tamaño y morfología, mayor atipia celular, masas circunscritas pero algo más desordenadas.

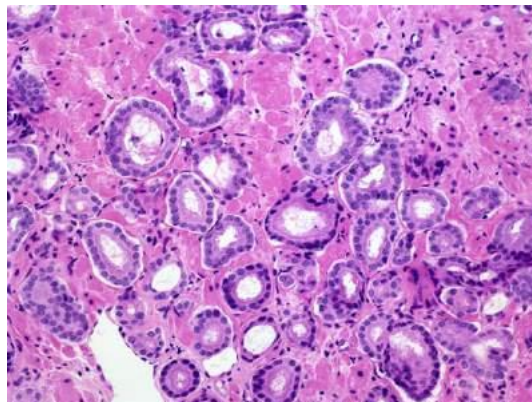


Imagen 2: Patrón de Gleason 2 en adenocarcinoma de próstata (179).

El patrón de Gleason 3 (Imagen 3) es el más frecuente de todos. La principal característica de este patrón es la amplia variación en tamaño y morfología glandular, hay glándulas pequeñas o células individuales invadiendo el estroma

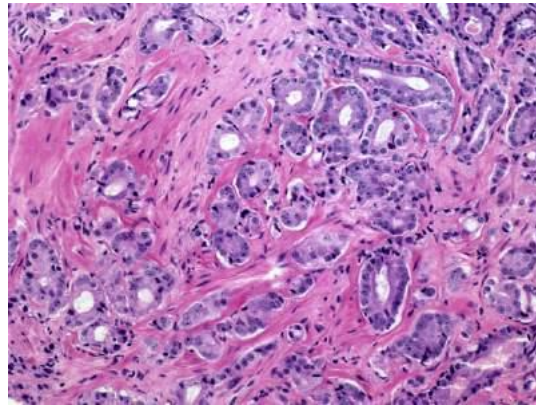


Imagen 3: Patrón de Gleason 3 en adenocarcinoma de próstata (179).

El patrón de Gleason 4 (Imagen 4) presenta como característica especial la fusión de los acinos glandulares, éstos son pequeños, con cordones infiltrantes en el estroma y con nidos en los extremos.

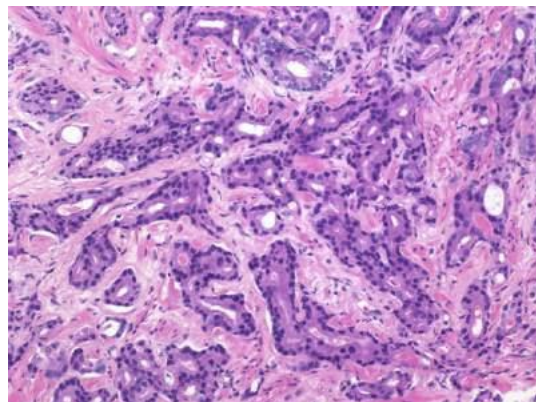


Imagen 4: Patrón de Gleason 4 en adenocarcinoma de próstata (179).

El patrón de Gleason 5 (Imagen 5), es el más anaplásico de todos, con mínima diferenciación glandular, ocasionalmente con presencia de células en anillo, y en una disposición que infiltra difusamente el estroma.

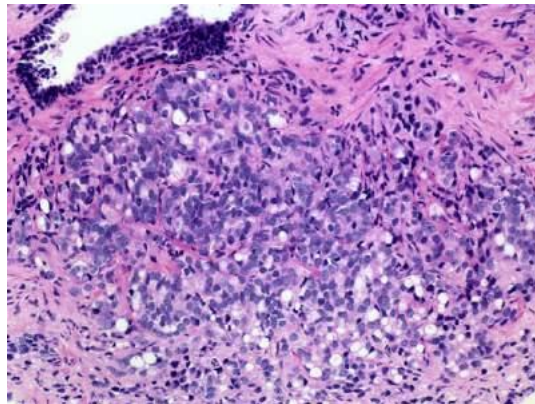


Imagen 5: Patrón de Gleason 5 en adenocarcinoma de próstata (179).

El valor de Gleason en la pieza de prostatectomía radical es uno de los valores de predicción de recidiva más importantes tras la intervención (180).

Los casos con Gleason (suma) de 2 a 4 corresponden generalmente a tumores incidentales de la zona de transición y tras la prostatectomía radical tienen buen pronóstico . Los pacientes con suma de Gleason de 5 a 6 presentan un comportamiento biológico claramente influenciado por otras variables, tales como la presencia de margen quirúrgico positivo o el estadio tumoral, presentando en general buen pronóstico respecto a la recidiva . Los casos que presentan suma de Gleason 7 tienen peor pronóstico que los casos con sumatoria de Gleason inferior (181).

Varios autores han estudiado la diferencia entre el patrón de Gleason 3+4 y 4+3. Oefelein

M.G. y cols (182) no encontraron diferencia significativa a largo plazo según fuera el patrón de Gleason 3+4 ó 4+3.

Otros trabajos como el de Noldus J. y cols (183) por el contrario, encuentran importantes diferencias a largo plazo en cuanto a progresión de enfermedad y supervivencia según sea el patrón de Gleason, siendo peor el pronóstico para aquellos con patrón 4+3. Los casos con suma de Gleason entre 8 a 10 se asocian con poca probabilidad de tener enfermedad organoconfinada en el momento de la prostatectomía radical, hecho que se da solamente entre el 9% y 30% según las series, (184), aún así, cuando el tumor está organoconfinado, se puede esperar una supervivencia sin recidiva a los cinco años entre el 62% y 84% (185).

## **2.7. Clasificación del cáncer de próstata.**

El objetivo de la clasificación de la patología tumoral es agrupar a los pacientes con resultados clínicos similares. Esto permite el diseño de ensayos clínicos en poblaciones de pacientes relativamente homogéneos, la comparación de la clínica y los datos patológicos obtenidos a partir de diferentes hospitales de todo el mundo para hacer recomendaciones sobre su tratamiento. Las Guías de la Asociación Europea de Urología clasifican los distintos grupos de riesgo en función de la clasificación D'Amico para el cáncer de próstata. Y establecen los distintos estadios clínicos tumorales en función de la clasificación TMN establecida en 2009 (186).

En la siguiente tabla (tabla 1) podemos ver la clasificación TNM establecida en el año 2009, reflejada en la Guía Europea de Urología sobre el Cáncer de próstata:

Clasificación TNM establecida en el año 2009,

T: tumor primario

Tx: no se puede evaluar el tumor primario.

T0: no hay evidencia de tumor primario.

T1: tumor no evidente clínicamente, no palpable, ni visible mediante técnica de imagen

T1a: Tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión menor o igual al 5% del tejido resecado.

T1b: Tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión mayor al 5% del tejido resecado.

T1c: Tumor identificado mediante punción biopsica (por ejemplo a consecuencia de un PSA elevado).

T2: tumor limitado a la próstata

T2a: El tumor abarca la mitad de un lóbulo o menos.

<p>T2b: El tumor abarca la mitad de un lóbulo, pero no los dos lóbulos.</p> <p>T2c: El tumor abarca ambos lóbulos.</p>
<p>T3: tumor que se extiende a través de la glándula prostática.</p> <p>T3a: Extensión extracapsular unilateral o bilateral.</p> <p>T3b: Tumor que invade las vesículas seminales.</p>
<p>T4: tumor fijo o que invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales: cuello vesical, recto, esfínter externo, músculos elevadores del ano, y/o pared pélvica.</p>
<p>N: ganglios linfáticos regionales</p>
<p>Nx: no se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.</p>
<p>N0: no se demuestran metástasis ganglionares regionales.</p>

N1: Se demuestran metástasis en ganglios linfáticos regionales.
M: metástasis a distancia.
Mx: no se pueden evaluar las metástasis a distancia.
M0: no se demuestran metástasis a distancia.
M1: Se demuestran metástasis a distancia.  M1a: Ganglios linfáticos no regionales.  M1b: Hueso.  M1c: Otras localizaciones.

Tabla 1. Clasificación TNM establecida en el año 2009 (187).

En el año 1998, D'Amico et al, agruparon a los pacientes según los factores de riesgo (PSA, estadio clínico y score de Gleason en la biopsia) ya identificados por otros autores, estratificaron a los pacientes con cáncer de próstata localizado según estos 3 parámetros en "Grupos de Riesgo de Recidiva". Estudiaron retrospectivamente 1.872 pacientes: 888

tratados con PR, 766 con radioterapia externa y 218 con braquiterapia más deprivación androgénica. Después de un análisis de regresión de Cox agruparon a los pacientes según el riesgo de recidiva bioquímica a 5 años en 3 grupos de riesgo (188):

- Riesgo Bajo – pacientes con PSA  $\leq$  10 ng/ml y score de Gleason en la biopsia  $\leq$  6 y estadio clínico  $\leq$  cT2a.
- Riesgo Intermedio - pacientes con PSA  $>$  10 ng/ml y  $\leq$  20 ng/ml o score de Gleason en la biopsia = 7 o estadio clínico = cT2b.
- Riesgo Alto - pacientes con PSA  $>$  10 ng/ml o score de Gleason en la biopsia  $\geq$  8 y estadio clínico = cT2c

La EAU en su Guía de Práctica Clínica sobre tratamiento quirúrgico del cáncer de próstata del año 2010 introdujo una nueva clasificación en grupos de riesgo en los pacientes con cáncer de próstata localizado ligeramente diferente a la clasificación de D'Amico (189).

### **2.7.1. Cáncer de próstata localizado de bajo riesgo**

El cáncer de próstata localizado se define como aquel tumor primario de la glándula prostática que no sobrepasa sus límites, es decir, no rebasa la cápsula ni invade estructuras vecinas. Por tanto tampoco ha dado metástasis ganglionares ni a distancia. De esta forma se considera cáncer de próstata localizado a los estadios T2 ó inferiores.

El cáncer de próstata localizado suele ser asintomático, por lo que se diagnostica en estas fases, bien como hallazgo casual, tras RTU prostática o en piezas de adenomectomía por otra causa, por elevación del PSA o tumor palpable órgano confinado.

El cáncer de próstata localizado de bajo riesgo se define como aquel que presenta (189):

- PSA menor a 10 ng/ml.
- Gleason menor o igual a 6.
- Estadio clínico T1c o T2a.



### **2.7.2.Cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio**

El cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio se define como aquel que presenta (189):

- PSA entre 10 y 20 ng/ml.
- Gleason de 7.
- Estadio clínico T2b.

### **2.7.3.Cáncer de próstata localizado de alto riesgo y localmente avanzado.**

Se define el cáncer de próstata localizado de alto riesgo como aquel que presenta:

- PSA mayor de 20 ng/ml.
- Gleason igual o superior a 8.
- Estadio clínico T2c.

Se define el cáncer de próstata localmente avanzado como aquel que presenta (189):

- Cualquier valor de PSA.
- Cualquier Gleason.
- Estadio clínico T3-T4
- Evidencia de afectación ganglionar en pruebas de imagen.

Se ha actualizado y reunificado el grado de Gleason por la sociedad de Uropatología definiendo 5 grados ISUP (tabla 2) (176).

<b>Gleason score</b>	<b>ISUP grade</b>
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4 or 3+5 or 5+3)	4
9-10	5

Tabla 2. Grados ISUP del CaP y correlación con el grado de Gleason (176).

## **2.8. TRATAMIENTO**

El tratamiento del CaP, incluso en la enfermedad clínicamente localizada, es cada vez más complejo debido a las diversas opciones terapéuticas disponibles, que presentan una eficacia oncológica equivalente, pero efectos secundarios relacionados con el tratamiento significativamente diferentes.

Las opciones terapéuticas para el manejo inicial en el cáncer de próstata localizado incluyen la radioterapia (RT externa y/o braquiterapia, con o sin terapia de privación androgénica), la prostatectomía radical, o vigilancia activa en pacientes cuidadosamente seleccionados. Puede ser aconsejable una estrategia multidisciplinaria desde el comienzo en los pacientes con CaP de alto riesgo porque es muy probable que el tratamiento adyuvante sea necesario en la enfermedad localmente avanzada.

En la elección del tratamiento se deben tener en cuenta:

- los valores basales de PSA
- la puntuación Gleason de las biopsias
- el TNM
- IPSS y flujometría

- edad del paciente
- comorbilidades asociadas
- esperanza de vida y calidad de vida del paciente.

## **2.8.1. Tratamiento quirúrgico del cáncer de próstata**

### **2.8.1.1. Prostatectomía radical**

El tratamiento quirúrgico del CaP corresponde a la prostatectomía radical (PR). Esto implica la eliminación de toda la glándula prostática entre la uretra y la vejiga, y la resección de ambas vesículas seminales, junto con el tejido circundante suficiente para obtener un margen negativo. A menudo, este procedimiento se acompaña de la disección bilateral de los ganglios linfáticos de la pelvis.

El objetivo de la PR en cualquier enfoque debe ser la erradicación de la enfermedad, mientras que la preservación de la continencia y la potencia se realizará siempre que sea posible (190).

No hay límite de edad para el PR y el paciente no se le debe negar este procedimiento por razón sólo de la edad. Sin embargo, los pacientes con una esperanza de vida de > 10 años tienen más probabilidades de beneficiarse del procedimiento. El aumento de la comorbilidad aumenta en gran medida el riesgo de morir por otras causas. Una estimación de la esperanza de vida es de suma importancia al asesorar al paciente acerca de la cirugía (191).

Actualmente, la PR es el único tratamiento para el CaP localizado que muestra un beneficio en supervivencia cáncer específica (CSS), en comparación con el tratamiento conservador, como se muestra en un ensayo aleatorizado prospectivo (192).

Durante 23,2 años de seguimiento, el ensayo clínico SPCG-4 mostró que la PR se asoció con una reducción de la mortalidad global. El riesgo relativo (RR) de muerte a los 18

años fue de 0,71 (IC 95%, 0,59-0,86). El número necesario a tratar (NNT) para evitar una muerte a los 18 años de seguimiento fue de 8; el NNT disminuyó a 4 para los hombres menores de 65 años de edad. La prostatectomía radical también se asoció con una reducción en la mortalidad CaP-específica a los 18 años (RR = 0,56; IC del 95%, 0,41 hasta 0,77). El beneficio de la cirugía con respecto a la muerte por CaP fue mayor en los hombres menores de 65 años (RR, 0,45) y en aquellos con CaP riesgo intermedio (RR, 0,38). Sin embargo, la PR se asoció con un menor riesgo de metástasis entre los hombres de más edad (RR, 0,68).

Los beneficios en supervivencia global y supervivencia cáncer específica no se reprodujeron en la población total del estudio (edad media 67 años) de otro ensayo aleatorio prospectivo. Tras una mediana de seguimiento de 10 años, el EC PIVOT demostró que la PR no redujo significativamente la mortalidad global (razón de riesgo (HR) = 0,88; IC del 95%, 0,71-1,08) y mortalidad específica CaP (HR = 0,63 ; IC del 95%, 0,36-1,09) (193).

En resumen:

- Entre los hombres con tumores de riesgo intermedio, la PR redujo significativamente la mortalidad global (HR = 0,69; 95% CI, 0,49 a 0,98).
- Entre los hombres con tumores de alto riesgo, la PR no reduce significativamente la mortalidad global (HR = 0,40; IC 95%, 0,16-1,00).
- Entre los hombres con PSA > 10, la PR reduce significativamente la mortalidad global (HR = 0,67; IC del 95%, 0,48-0,94).

Las técnicas de prostatectomía radical por vía retropúbica (PRR) y la prostatectomía perineal se realizan a través de incisiones abiertas (Figuras 12). Se pueden visualizar distintos pasos de las técnicas, retropúbica en la Figura 13 y perineal en la Figura 14.

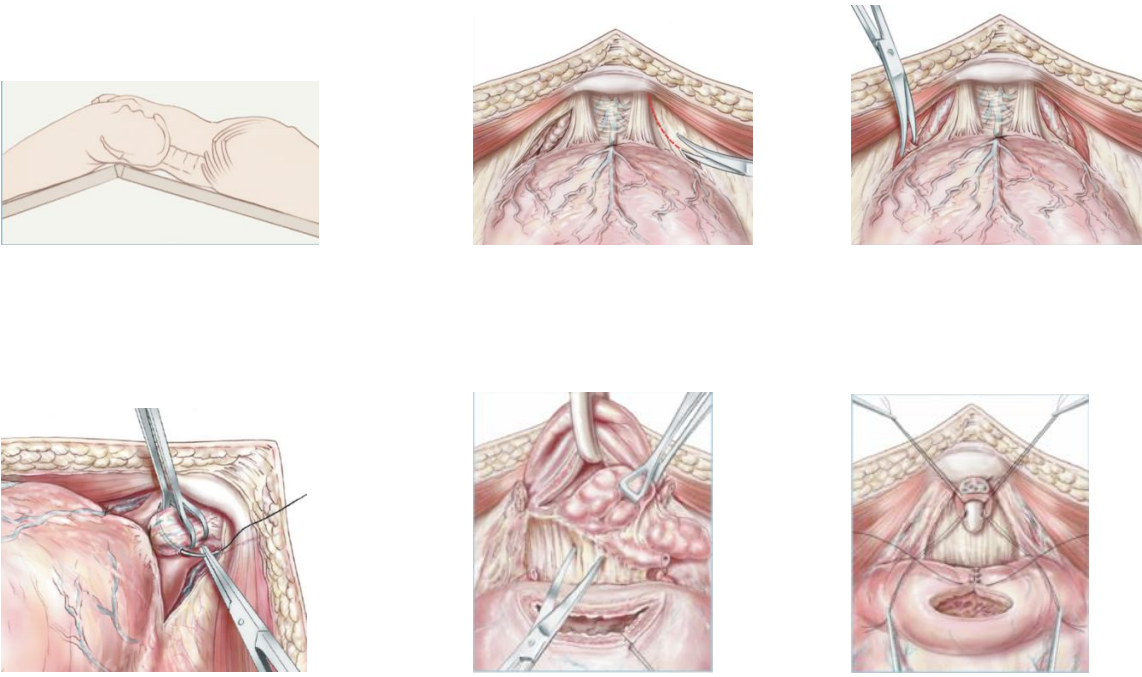


Figura 12. PR retropúbica (194).

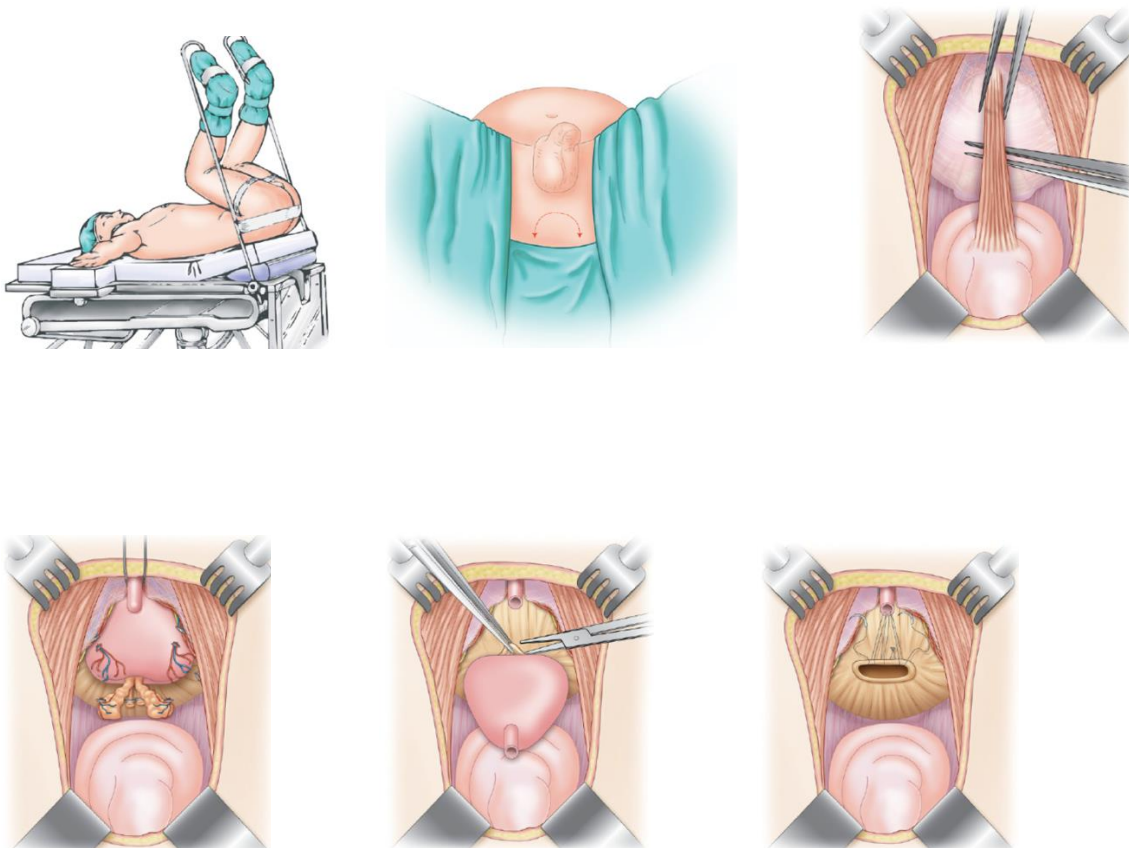


Figura 13. PR Perineal (195).

## **Prostatectomía radical laparoscópica (PRL) y asistida por robot (PLAR)**

Más recientemente se ha desarrollado, la prostatectomía radical laparoscópica mínimamente invasiva (PRL) y la asistida por robot (PRAR). PRAR está desplazando PR retropúbica como el abordaje quirúrgico estándar de oro para el CaP clínicamente localizado en los EE.UU. y se está utilizando cada vez más en Europa y otras partes del mundo. Esta tendencia se ha producido a pesar de la escasez de pruebas de alta calidad para apoyar la superioridad de la PRL sobre más modalidades de tratamiento. Una reciente revisión sistemática y la modelización económica del beneficio clínico relativo y costo-efectivo de la cirugía laparoscópica y la prostatectomía radical robótica ha demostrado que la cirugía robótica tiene menor morbilidad perioperatoria y un menor riesgo de márgenes quirúrgicos positivos en comparación con la prostatectomía laparoscópica, aunque hubo una considerable incertidumbre. No hubo evidencia de diferencias en la incontinencia urinaria a los 12 meses y no había pruebas suficientes para sacar conclusiones sobre las diferencias en los resultados de erección (196)

Un reciente estudio, muestra que la PRAR y PR retropúbica tuvieron tasas similares de complicaciones y necesidad de terapias adicionales para CaP. Sin embargo, aunque asociado con un menor riesgo de las transfusiones de sangre y una longitud ligeramente más corta de la estancia hospitalaria, la PRAR se asoció con una mayor probabilidad de experimentar complicaciones genitourinarias y médicas a los 30-60 días (197).

La experiencia quirúrgica ha disminuido las tasas de complicaciones de PR y los resultados oncológicos. Las menores **tasas de márgenes quirúrgicos** positivos para los cirujanos con experiencia, sugieren una mejora en los detalles quirúrgicos, ajustado a las características del tumor, puede disminuir las tasas de márgenes quirúrgicos positivos y mejorar el control del cáncer (198),

-Los resultados se relacionan principalmente con la experiencia, ello fue proporcionado por una reciente revisión sistemática. La diferencia principal son la falta de estudios comparativos directos de la robótica, laparoscópica y abierta. Por otra parte, hay una falta de

resultados a largo plazo que permitan la comparación en mortalidad cáncer específica y la mortalidad global (199).

La vía de abordaje un bastión anatómico inexpugnable

1904- Young : prostatectomía radical

1983- Walsh : PR con preservación

1991- Schuessler : PR laparoscópica

2000- Da Vinci aprobado FDA.



Figura 14. Hugh Hampton Young (1870-1945) (Medical Archives of the Johns Hopkins Medical Institutions. [medicalarchives.jhmi.edu](http://medicalarchives.jhmi.edu))



En 1904 Young realizó la primera operación radical de cáncer de próstata, procedimiento que recibió el visto bueno de Halsted. Tras realizar una primera incisión perineal curva, empleaba su forceps para atraer la próstata hacia la herida. Seccionó la uretra, extirpó la próstata y su cápsula, cuello de vejiga, uretra, vesículas seminales y vasos en una pieza. Tras tres operaciones de este tipo publicó un texto sobre el cáncer de próstata en el que recomendaba que lo mejor era detectarlo de forma temprana mediante exploración manual. El Instituto de Urología que dirigía llegó a ser un referente en el tratamiento del cáncer de próstata durante muchos años.

Aunque la descripción anatómica de los nervios responsables de la función eréctil se remonta hasta el siglo XIX, Walsh y colaboradores en 1983 (200), fueron los primeros en introducir el término *bandeleta* como referencia macroscópica a utilizar intraoperatoriamente para identificar y preservar los nervios cavernosos. Sin embargo, desde entonces los términos *bandeletas neurovasculares* y *nervios cavernosos* han sido usados en forma indistinta. Más recientemente, Costello y colaboradores enfatizaron que no era apropiado continuar con el intercambio de esos términos porque las *bandeletas* contienen, no sólo los nervios cavernosos, sino también, parte del aporte neurovascular del recto, músculo elevador del ano, uretra, próstata y vesículas seminales.

En 1991, Schuessler et al describió la primera prostatectomía radical laparoscópica (PRL). Sin embargo, este impulso inicial se frenó debido a que 3 de los 9 pacientes tratados con PRL entre 1991 y 1995 experimentaron importantes complicaciones y estos autores concluyeron que aunque el procedimiento era factible, técnicamente no ofrecía ninguna ventaja sobre la cirugía abierta en lo relativo a control tumoral, continencia, potencia sexual, duración de la hospitalización, convalecencia y resultados cosméticos.

El arquetipo inicial de la prostatectomía radical se conmocionó ante la evidencia clínica generada en el Instituto Montsouris de París sobre la técnica descrita por Gaston en Burdeos.

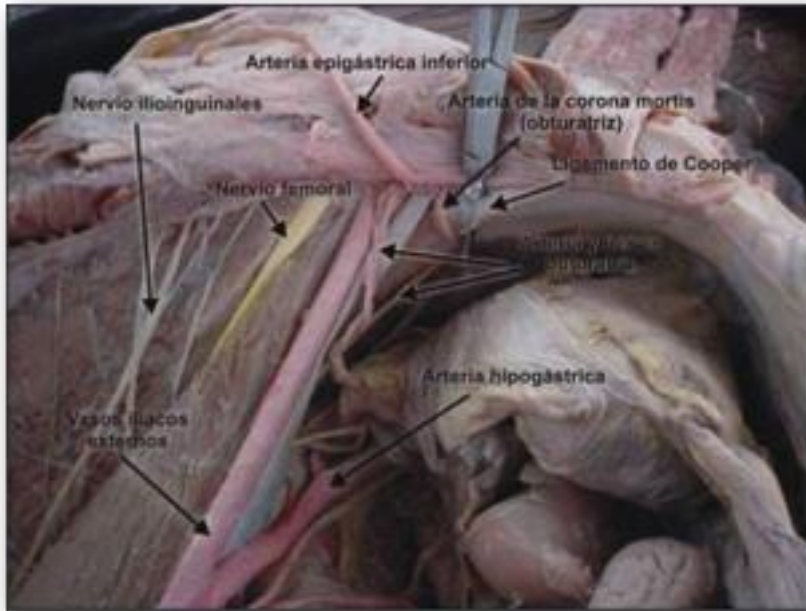


Figura 15. Relaciones neurovasculares de la próstata (201).

En Montsouris la primera PRL fue realizada en Enero de 1998 y su posterior viabilidad técnica y los alentadores resultados de los pacientes tratados validaron su visión pionera estableciéndose el primer Servicio de Urología especializado en PRL. Estos meticulosos investigadores recogieron la información prequirúrgica, quirúrgica y peri-operatoria y los resultados de los pacientes sometidos a PRL y describieron de forma decisiva los resultados de sus primeros 28, 40, 65 y 120 pacientes

El Profesor Guillonneau enseñó su técnica por todo el mundo y diversos cirujanos se convirtieron en expertos en ella, validando la misma en centros en Francia, Alemania y Bélgica, extendiéndose posteriormente a Japón, Canadá y Estados Unidos. A partir de entonces la técnica se generalizó y varios hospitales europeos la comenzaron a realizar sistemáticamente, de tal forma que en el congreso de la AUA del 2001, se presentó un trabajo multicéntrico con 1.228 pacientes operados entre enero de 1998 y noviembre de 2000 (202).

No obstante, se hizo evidente que el éxito del abordaje laparoscópico requería del desarrollo de importantes destrezas y habilidades de los cirujanos, problema que iba a quedar resuelto en un futuro con los adelantos de la tecnología en los laboratorios de robótica. Al igual que el PSA supuso una revolución en el avance en el diagnóstico precoz del cáncer prostático, la

robótica revolucionó la cirugía radical prostática, consiguiendo combinar lo mejor del abordaje laparoscópico con las ventajas de la destreza técnica en cirugía abierta.

El grupo del Henry Ford Hospital (Detroit-Michigan), liderado por el Dr. Menon, inició su andadura en esta técnica en el año 2001, quizás debido al poco éxito que consiguieron en la prostatectomía laparoscópica convencional, ya que inicialmente intentaron el desarrollo de un programa puro de PRL bajo la dirección y asesoramiento de los Dres. Guillonnet y Vallancien del Institut Mutualist Montsouris (París), Menon había establecido contacto con el sistema da Vinci Medical Surgical System en Montsouris y recibió apoyo de los cirujanos franceses para intentar su aplicación en Detroit. Según los resultados preliminares obtenidos por el grupo de Abbou, Binder, Pasticier y cols. en 2001, el equipo de Henry Ford desarrolló un abordaje anatómico de la técnica de prostatectomía radical con ayuda robótica.



Figura 16. Robot Da Vinci (abexsl.es)

### **2.8.1.2.Indicaciones de la prostatectomía radical**

#### **Cáncer de próstata localizado de bajo riesgo**

El cáncer de próstata localizado de bajo riesgo (cT1, T2a, Gleason 2-6 y PSA < 10 ng/ml, según las recomendaciones de la Guía Europea de Urología debe manejarse de la manera que sigue:

### Estadio T1a - T1b

Estadio T1a se define como un hallazgo histológico incidental de cáncer en < 5 % del tejido prostático reseccionado [resección transuretral de la próstata (RTUP) o adenomectomía abierta]. Estadio T1b se define como > Cáncer de 5 %. Las series publicadas han demostrado un estadio pT0 en 4-21 % y un estadio órgano-confinado etapa en 47-85 % de los pacientes con RP posteriores (203).

### Estadio T1c y T2a

El tumor clínicamente inaparente identificado mediante biopsia con aguja a causa de un PSA elevado (cT1c) se ha convertido en el tipo más frecuente del CaP. En un paciente individual, es difícil diferenciar entre clínicamente insignificantes y aquel CaP que amenaza la vida. La mayoría de los informes, sin embargo, el estrés de que los tumores cT1c son en su mayoría significativos y no deben dejarse sin tratar, ya que hasta 30 % de los tumores cT1c son localmente avanzados en el análisis histopatológico final (204).

### **Cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio**

El cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio (cT2b - T2c o Gleason = 7 o antígeno prostático específico 10-20 ng / mL) debe manejarse de la manera que se describe a continuación.

La prostatectomía radical es uno de los tratamientos estándares recomendados para pacientes con CaP de riesgo intermedio y una esperanza de vida > 10 años (205). El pronóstico es excelente cuando el tumor está confinado a la próstata, basándose en el examen patológico (206, 207). Una política de WW se ha propuesto para algunos pacientes con tumores localizados de riesgo intermedio (208). Sin embargo, cuando el tumor es palpable o visible en las imágenes y clínicamente confinado a la próstata, la progresión de la enfermedad se puede esperar en la mayoría de los supervivientes a largo plazo.

La mediana del tiempo hasta la progresión de la enfermedad sin tratamiento T2 ha sido reportado como 6-10 años. El estadio T2b-T2c confinado a la próstata , pero con más de la mitad de un lóbulo o ambos lóbulos, progresará en > 70 % de los pacientes dentro de los 5 años (209). Estos datos han sido confirmados por un gran ECA que incluyó pacientes con CaP mayoría T2 y compara PR y WW. Los resultados mostraron una reducción significativa en la mortalidad específica de la enfermedad a favor de PR (210).

Una linfadenectomía se debe realizar en CaP localizado y riesgo intermedio, si el riesgo estimado de ganglios linfáticos positivos supera el 5 % (211). En todos los demás casos, la linfadenectomía se puede omitir, lo que significa aceptar un bajo riesgo de perder linfáticos positivos. Linfadenectomía limitada ya no debería llevarse a cabo, ya que esto pasa por alto por lo menos la mitad de los ganglios involucrados.

### **Cáncer de próstata de alto riesgo y localmente avanzado**

El CaP de alto riesgo y localmente avanzado (cT3a o Gleason 8-10 o prostático PSA > 20 ng / mL) ha de manejarse como se describe a continuación:

El uso generalizado de la prueba de PSA ha llevado a una importante descenso de estadio y el grado del CaP, con un > 90 % de los hombres actualmente diagnosticados con enfermedad clínicamente localizada (212). A pesar de las tendencias al CaP de bajo riesgo, 20 a 35 % de los pacientes con CaP recién diagnosticado todavía se clasifica como de alto riesgo , sobre la base de cualquier cifra de PSA > 20 ng/mL, Gleason > 8 , o un estadio clínico avanzado (213).

#### Cáncer de próstata localmente avanzado: cT3a

El estadio T3a se define como cáncer que se ha perforado la cápsula de la próstata. En el pasado, CaP localmente avanzado se observó en aproximadamente el 40 % de todos los tumores diagnosticados clínicamente. Esta cifra es menor en la actualidad, aunque su manejo sigue siendo controvertido. El tratamiento quirúrgico del estadio clínico T3 tradicionalmente

se ha desalentado (214), sobre todo porque los pacientes tienen un mayor riesgo de márgenes quirúrgicos positivos y metástasis ganglionares y / o recidiva a distancia (215, 216).

#### Cáncer de próstata de alto grado: Gleason 8-10

Aunque la mayoría de los tumores poco diferenciados se extienden fuera de la próstata, la incidencia de la enfermedad limitada al órgano es de 26-31%. Los pacientes con tumores de alto grado confinados a la próstata en el examen histopatológico todavía tienen un buen pronóstico después de la PR. Además, un tercio de los pacientes con una puntuación de Gleason de la biopsia  $> 8$ , de hecho, van a tener una puntuación Gleason  $< 7$  en la pieza quirúrgica con mejores características pronósticas.

El valor de PSA y porcentaje de biopsias de próstata positivas pueden ayudar a seleccionar a los hombres con CaP de alto grado que tienen más probabilidades de beneficiarse de la PR (217).

#### Cáncer de próstata con el PSA $> 20$ ng / mL

Yossepowitch et al. han informado de los resultados de la PR como monoterapia en los hombres con PSA  $> 20$  ng/ml, en una cohorte de tumores sobre todo clínicamente órgano-confinados, y se encontró una tasa de recaída del PSA del 44% y el 53% a los 5 y 10 años, respectivamente (218).

La linfadenectomía se debe realizar en todos los casos de alto riesgo, debido a que el riesgo estimado de ganglios positivos es 15 a 40 % (211). La linfadenectomía limitada ya no debería llevarse a cabo, ya que no alcanza al menos la mitad de los ganglios afectados.

## **2.8.2. RADIOTERAPIA**

El objetivo de la radioterapia en el cáncer de próstata localizado es la administración de una dosis de radiación que destruya las células tumorales minimizando los efectos de la radiación sobre los tejidos circundantes (219). Para ello se utilizan haces de radiación gamma, generalmente fotones, dirigidos directamente hacia la próstata.

La fuente radiactiva emite fotones incidentes a nivel celular, que producen dos tipos de efectos:

a) Efecto directo: Los fotones son absorbidos por macromoléculas celulares (DNA, RNA, proteínas, enzimas) induciéndoles un daño irreversible y conduciendo a la célula a la muerte celular.

b) Efecto indirecto: La irradiación es absorbida por el medio en el que están suspendidas las moléculas (agua), disociando la molécula de agua en radicales tóxicos para la célula, llevándola a su muerte.

### **2.8.2.1 RADIOTERAPIA EXTERNA**

La radioterapia externa es uno de los tratamientos estándar con intención curativa en pacientes con cáncer de próstata localizado estando especialmente indicado en pacientes de riesgo intermedio- alto (220).

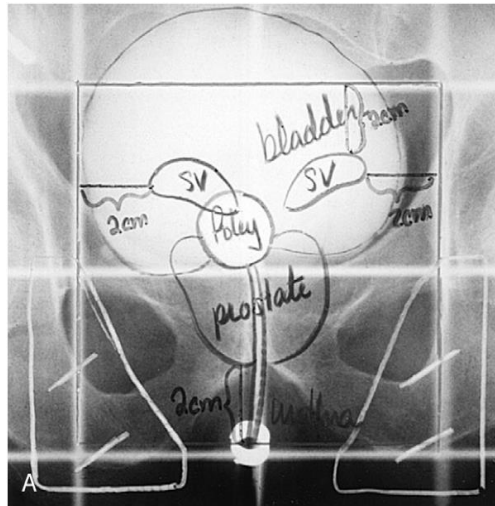


Figura 17. Ubicación prostática (Wein, Kavouisi et al. 2011)

Aunque la radioterapia externa se ha utilizado durante décadas para tratar el cáncer de próstata, todavía es una especialidad en evolución. Hasta la década de 1970, los oncólogos radioterapeutas tenían que tratar el cáncer de próstata sin conocimiento exacto de su ubicación en el cuerpo. Se consideró un gran avance para la época en el tratamiento de estos pacientes el diseño de una plataforma giratoria en la que los pacientes se colocaban de pie mientras que el haz de radiación se dirigía a la altura de los bolsillos de los pantalones. A mediados de la década de 1980 la ubicación de la próstata se infiere indirectamente mediante la introducción de un catéter de Foley lleno de contraste y una sonda rectal en el paciente. La próstata se asumía que se encontraba en el espacio entre estos dos órganos (221).

La década de 1990, tras el desarrollo de la topografía computarizada, es la de la visualización en tres dimensiones y la planificación del tratamiento. Por primera vez los órganos internos, especialmente la próstata y los órganos que la rodean, se podían identificar con una mayor precisión. Además, la visualización de la anatomía regional desde la perspectiva de la zona de incidencia de los haces de radiación permitió planificar el tratamiento con el objetivo de tratar con más precisión la próstata pudiendo aumentar la dosis de radiación suministrada y minimizando la dosis de radiación a los tejidos normales circundantes (222). Esta técnica,



denominada radioterapia conformacional tridimensional (RTC-3D) (223), ha sido el método de referencia en el tratamiento con radioterapia externa. En la actualidad, el desarrollo de la radioterapia modulada por la intensidad (RTMI), una forma optimizada de RTC-3D, está ganando terreno gradualmente en centros especializados. La RTMI emplea un software avanzado que permite, a través de un programa de simulación, distribuir la dosis total de radiación en diferentes haces que inciden desde diferentes puntos sobre el órgano diana y controlar la intensidad del haz de radiación durante el tratamiento. Gracias a estas características se puede aumentar la dosis de radiación recibida en la próstata (hasta 86 Gy) disminuyendo las dosis de radiación en órganos adyacentes a ésta (221).

Con el aumento de la dosis de radiación en la RTMI y con un campo de radiación limitado casi exclusivamente a la próstata, el movimiento próstatico cobra gran importancia para irradiar de forma óptima toda la próstata y minimizar los efectos adversos. Debido a esto, se está desarrollando el uso combinado de RTMI con técnicas de radioterapia guiada por imagen (RTGI) en las que se adquieren imágenes de dos o tres dimensiones antes de cada tratamiento realizando una localización precisa de la glándula prostática (224).

Hasta la fecha, no hay estudios aleatorizados publicados comparando RTMI y RTC-3D pero en las guías clínicas del tratamiento del cáncer de próstata más recientes, la RTMI ya se incluye como modalidad de referencia de radioterapia externa para el tratamiento del cáncer de próstata .

### **Radioterapia hipofraccionada:**

El fraccionamiento de las dosis de radiación y el tiempo total de tratamiento óptimos para la irradiación en el cáncer de próstata siguen siendo objeto de estudio. Clásicamente la radioterapia se aplica en fracciones de entre 1,8-2,0 Gy, 5 días por semana durante 8-9 semanas (225) siendo la dosis total administrada de 70-80 Gy.

La radioterapia hipofraccionada se basa en la administración de dosis por fracción más elevadas durante un número más reducido de fracciones, alcanzando una dosis total menor a la radioterapia con fraccionamiento estándar. En el cáncer de próstata la radioterapia hipofraccionada supone aplicar una única fracción  $\geq 2,5$  Gy, 4 o 5 días por semana, durante

4-5 semanas. La dosis total de radiación en RT hipofraccionada varía entre 52,5- 72 Gy. (226).

Diversos estudios preclínicos sugieren que el cáncer de próstata difiere de la mayoría de otros tumores y el uso de radioterapia hipofraccionada se justifica por el hecho de que existe una relación dosis-respuesta y una alta sensibilidad a la dosis por fracción aplicada. La RT hipofraccionada podría ser más ventajosa que la RT convencional, ya que permitiría mejorar el control tumoral y reducir las toxicidades radioinducidas. También podría ofrecer otras ventajas, como la optimización de recursos, la reducción de costes y la mejora de la calidad de vida del paciente (227).

Una revisión sistemática concluye que los estudios sobre radioterapia hipofraccionada moderada (2,5-4 Gy / fracción) realizada con 3D-CRT / IMRT tienen un seguimiento suficiente para apoyar la seguridad de esta terapia, pero de momento se carece de datos de eficacia y toxicidad a largo plazo (228). La National Comprehensive Cancer Network no ofrece recomendaciones sobre esquemas de tratamiento hipofraccionado al considerar la RT hipofraccionada un tratamiento emergente y no establecido por el momento (229).

La radioterapia corporal esterotáctica (SBRT) es una forma extrema de hipofraccionamiento en el que se administra toda la dosis de radiación en uno o un número muy limitado de fracciones. La Sociedad Americana de Oncología Radioterápica considera la SBRT una alternativa apropiada en varones con cáncer de próstata de riesgo bajo- intermedio, en casos cuidadosamente seleccionados, aunque mayor seguimiento se requiere para establecer definitivamente el papel de la SBRT.

Un estudio retrospectivo sugiere que la SBRT puede estar asociada con un aumento de la toxicidad genitourinaria en comparación con la IMRT (230), pero el estudio de los beneficios y riesgos relativos de la SBRT requiere la realización de ensayos aleatorios.

### **Radioterapia con haces de protones:**

Las partículas más comúnmente empleadas en los tratamientos de radioterapia son los fotones y electrones, que se originan en los aceleradores lineales modernos. Otras partículas que se pueden emplear en los tratamientos de radioterapia son los protones, neutrones, iones

de helio, iones pesados (neón, argón, de carbono). Estos haces de partículas pesadas son difíciles de producir y controlar, pero tienen ciertas ventajas teóricas sobre los haces de rayos X y de electrones convencionales. La primera ventaja es que viajan de manera diferente en los tejidos, depositando casi toda la dosis de radiación en el extremo de la trayectoria de la partícula en el tejido (pico de Bragg) de tal manera que en los tejidos situados más allá de ese extremo el depósito de radiación es casi nulo, a diferencia de los haces de fotones que depositan radiación durante todo el trayecto hasta su salida del cuerpo. La segunda ventaja es que estas partículas son más destructivas sobre los tejidos, por lo que el daño que crean en las células tumorales es más difícilmente reparable

Dos estudios recientes que comparaban la terapia de protones frente a la terapia con fotones mediante IMRT han arrojado resultados contradictorios. Un estudio sugirió que los dos son equivalentes en términos de afectación rectal, pero que la IMRT produce menor toxicidad vesical (231).

El otro estudio sugirió una ventaja clara para la terapia con protones (232). Sin estudios randomizados que comparen dosis equivalentes de la terapia con haces de protones y la terapia con RTMI, la terapia de protones debe ser considerada como una prometedora, pero experimental, alternativa a la terapia con haces de fotones.

#### Dosis recomendadas:

En las técnicas convencionales de radioterapia externa la dosis máxima es de 64-70 Gy en fracciones de 1.8–2.0 Gy debido al riesgo de toxicidad a largo plazo en vejiga y recto. La RTMI permite utilizar dosis de radiación de hasta 86 Gy.

Distintos estudios aleatorizados han demostrado que el aumento de la dosis de radiación (rango 74-80 Gy) tiene un impacto significativo en la supervivencia a los 5 años sin recidiva bioquímica (233), (234).

El uso de mayores dosis de radiación aumenta el riesgo de toxicidad, principalmente a largo plazo. Están descritas tasas de complicaciones a largo plazo gastrointestinales  $\geq$  grado III del 2-3% y genitourinarias del 2-5% (235).

En la práctica clínica diaria, se recomienda una dosis mínima de > 74 Gy de radioterapia externa.

Según los grupos de riesgo, las dosis recomendadas son:

**Grupos de riesgo de recurrencia bioquímica del cáncer de próstata localizado y localmente avanzado según la EAU**

	<b>Low-risk</b>	<b>Intermediate-risk</b>	<b>High-risk</b>	
<b>Definition</b>	PSA < 10 ng / mL and GS < 7 and cT1-2a	PSA 10-20 ng /mL or GS 7 or cT2b	PSA > 20 ng / mL or GS > 7 or cT2c	any PSA any GS cT3-4 or cN+
	<b>Localised</b>			<b>Locally advanced</b>

- **Bajo Riesgo:** Dosis mínimas de 74 Gy sin terapia de deprivación androgénica (TDA) es una alternativa a la braquiterapia. Dosis menores a 72 Gy suponen un descenso en la supervivencia bioquímica sin enfermedad (236).

- **Riesgo intermedio:** Los pacientes aptos para la TDA se puede dar RTMI combinado con TDA a corto plazo (4-6 meses) (237). Para los pacientes no aptos para el ADT (por ejemplo, debido a comorbilidades) o que no están dispuestos a aceptar la TDA (por ejemplo, para preservar su salud sexual), el tratamiento recomendado es la IMRT en una dosis de entre 76-80 Gy o una combinación de IMRT y braquiterapia. El empleo de dosis entre 76 y 81 Gy ha mostrado un impacto significativo en muchas series en cuanto a la supervivencia bioquímica sin enfermedad a los 5 años (238).

- **Riesgo Alto:** En estos pacientes el tratamiento estándar es la combinación de RTIM con dosis aumentadas asociada a TDA de larga duración (2-3 años). El empleo de TDA de corta duración en estos pacientes no aumenta la supervivencia global (239) No existe evidencia en la literatura que justifique la radiación profiláctica de los ganglios pélvicos en pacientes de alto riesgo pues los ensayos aleatorizados no han demostrado que los pacientes se benefician de la irradiación profiláctica (46-50 Gy) de los ganglios linfáticos de la pelvis (240).

- **Localmente avanzado:** La combinación de RTIM con dosis aumentadas asociada a TDA de larga duración (adyuvante/neoadyuvante) es el gold estándar en la actualidad. Existen varios estudios que confirmaron la eficacia de la radioterapia en estos pacientes y la superioridad de la combinación RT+ TDA frente a TDA aislada (241).

Datos recientes del ensayo STAMPEDE sugieren que la radioterapia pélvica podría ser beneficiosa para la enfermedad N1, pero estos datos no proceden de un estudio aleatorio por lo que se deben tomar con cautela (242).

### **2.8.2.2.BRAQUITERAPIA TRANSPERINEAL**

La palabra braqui procede del griego “brachys”, que significa corto, de ahí que la braquiterapia sea el tratamiento mediante fuentes radioactivas encapsuladas aplicadas a corta distancia del tejido a tratar.

La braquiterapia representa una de las técnicas más antiguas de radiación para el cáncer de próstata. Ya en el año 1911 Pasteau y Degrais describen la colocación de agujas que contenían radio en la próstata a través de la uretra (243).

Posteriormente esta técnica es abandonada debido a la alta tasa de complicaciones (20%) y el desarrollo de otras alternativas para el tratamiento del cáncer de próstata como la cirugía, la manipulación hormonal y la radiación externa. Durante la década de 1920, Young (1922)

en la Universidad Johns Hopkins realizó la braquiterapia de próstata utilizando fuentes de radio intracavitarios en la vejiga, el recto y la uretra (244).

Esta técnica la perfeccionó Benjamin Stockwell Barringer en Nueva York, que fue pionero en la implantación de agujas que contenían gas radón radiactivo en la próstata mediante un abordaje transperineal (245). Durante la década de 1970, Whitmore et al (1972) en el Memorial Sloan-Kettering en Nueva York describen una técnica retropúbica abierta para el implante de  $I^{125}$  y  $Au^{198}$  (246) pero los malos resultados clínicos junto con la distribución heterogénea de las dosis en la glándula con el implante manual la llevó a un segundo plano. Hasta 1983 no se retoma la técnica, año en el que Holm et al. describen su método mediante un abordaje transperineal cerrado para la braquiterapia prostática (fuentes de  $I^{125}$ ) con un template antiguo y combinada con una imagen ecográfica obtenida por vía transrectal (247).

Desde entonces, el refinamiento de la técnica así como las mejoras en el equipamiento han permitido que la braquiterapia se establezca como una alternativa fiable de tratamiento en el cáncer de próstata organoconfinado. En 1991 Blasko y Haakon Radge (248) en el Northwest Hospital de Seattle normalizaron la utilización de la rejilla graduada, y programas computarizados que permitieron la reproducción del método, y una distribución uniforme y controlada de la radiación. En 1995 Stone y Stock describen la técnica a tiempo real y desarrollan los nomogramas para cargas periféricas (249).

La braquiterapia prostática consiste en la colocación de fuentes radiactivas en la glándula prostática. Debido a su corto rango de irradiación emitido, altas dosis de energía pueden ser liberadas dentro de la próstata, evitando una excesiva irradiación a órganos vecinos. El desarrollo de nuevas tecnologías ha permitido mejorar progresivamente no sólo la colocación de las semillas radiactivas, sino también la distribución de la dosis de irradiación. Como resultado de todo ello, la braquiterapia prostática transperineal con implante permanente constituye una opción definitiva de tratamiento en pacientes con un cáncer de próstata clínicamente localizado, especialmente en pacientes de bajo riesgo. Las tasas de control bioquímico en pacientes tratados mediante esta técnica son similares a aquellos tratados mediante radioterapia externa o prostatectomía radical (250).

La mayoría de las publicaciones de braquiterapia prostática muestran resultados oncológicos comparables a los más positivos de series de prostatectomía radical y radioterapia externa, con bajas tasas de incontinencia, lesión rectal y con aceptables tasas de disfunción sexual(251). Si bien estos resultados se basan en estudios no aleatorizados.

La supervivencia libre de recidiva a los 5 y 10 años para la braquiterapia de baja tasa de dosis se encuentra entre el 71%- 93% y el 65%- 85%, respectivamente (252).

Existe un consenso acerca de los criterios de selección de pacientes con cáncer de próstata candidatos a braquiterapia:

- Estadio cT1b-T2a N0, M0.
- Grado de Gleason  $\leq 6$  evaluado sobre un número suficiente de biopsias aleatorias.
- Nivel inicial de PSA  $\leq 10$  ng/ml.
- $\leq 50\%$  de cilindros que indiquen la presencia de cáncer en la biopsia.
- Volumen prostático  $< 50$  ml.
- IPSS  $< 12$ .

Otras variables a considerar son:

- Edad: La tolerabilidad de la braquiterapia es similar para pacientes jóvenes y añosos. Su aplicación en pacientes jóvenes ha demostrado excelentes tasas de supervivencia libres de recidiva biológica a 7 años de seguimiento (253).

Sólo está contraindicada la braquiterapia cuando la esperanza de vida es inferior a 5 años.

- RTU-P previa: Desde la aplicación del tipo de implante periférico, limitando la dosis aplicada a la uretra, el riesgo de incontinencia en estos enfermos ha disminuido notablemente.

La tasa de incontinencia en estos pacientes es inferior al 6% (253). La resección transuretral previa no contraindica la braquiterapia siempre y cuando exista suficiente tejido prostático para implantar semillas.

- Enfermedad inflamatoria intestinal: La colitis ulcerosa y la enteritis son contraindicaciones relativas para el tratamiento con radioterapia. Sin embargo, Grann et al. no evidenciaron morbilidad gastrointestinal asociada al implante con braquiterapia con I<sup>125</sup> en pacientes con estas afecciones (254).

-Variables histológicas de mal pronóstico: Tumores con alto grado de Gleason, invasión perineural y alta carga tumoral en la biopsia se han correlacionado con alta probabilidad de extensión extracapsular. Estas formas histológicas agresivas no parecen ser una contraindicación absoluta para la braquiterapia, pero en estos casos se debe considerar la combinación con irradiación externa (255). Si la opción de tratamiento elegida es la braquiterapia en monoterapia, ésta requerirá una técnica meticulosa con unos márgenes periprostáticos amplios con la colocación de semillas en localización extra- prostática. La dosimetría postimplante deberá confirmar la correcta irradiación de la glándula prostática y de la regiones extracapsulares (256).

### **Braquiterapia transperineal de baja tasa de dosis:**

En este tipo de braquiterapia las semillas se implantan en la próstata de manera definitiva. La implantación requiere anestesia regional o raquídea y se realiza guiada por ecoTR y con una plantilla guiada al periné. Se implantan entre 75 y 125 semillas realizando una distribución uniforme para conseguir una irradiación completa de la glándula y evitar áreas infradosificadas.

La braquiterapia permite aplicar mayores dosis de irradiación que la radioterapia externa. Hasta 145 Gy con Baja Tasa de dosis, y se consigue una dosis equiparable biológica aproximada de 155 Gy cuando se asocia a radiación externa (257).



Los isótopos más utilizados son los de Iodo (I125) o Paladio (Pd103). El Pd103 es habitualmente usado para pacientes con alto riesgo en los que esta técnica se combina con la irradiación externa o en pacientes con Gleason superior a 7 (258).

La actividad de las semillas decae de forma progresiva hasta un estado inerte en un tiempo predecible. Las semillas implantadas con Iodo125 permanecen con la máxima actividad radiactiva durante 60 días. Su actividad a los 6 meses es del 10% y al año del 0% (257).

En el caso de radioterapia de baja tasa de dosis de rescate, la TDA neoadyuvante/adyuvante no aporta ningún beneficio (259).

### **Braquiterapia transperineal de alta tasa de dosis:**

En este caso los implantes son temporales. El elemento radiactivo que se utiliza es el Iridio (Ir192) que permite aplicar altas dosis de radiación. La dosis de radiación se administra de forma única, en pocos minutos y a través de una máquina de carga diferida automática. Se aplica una dosis total de 12 a 20 Gy en dos a cuatro fracciones en combinación con RT externa fraccionada de 45 Gy. (260).

Tras finalizar la sesión, son retirados los implantes hasta la siguiente. Con la Alta Tasa se pueden alcanzar dosis biológicas de 120 Gy a 130 Gy, mientras que con la radioterapia externa no se pueden superar los 75 Gy, y con la conformada la dosis máxima es también de aproximadamente 80 Gy. (257)

La Sociedad Americana de Braquiterapia recomiendan el uso de la braquiterapia de Alta Tasa como una forma de “escalada de dosis” de radiación en los hombres que recibieron radioterapia externa como tratamiento primario para el cáncer de próstata (261) siendo especialmente útil en pacientes con cáncer de próstata de intermedio-alto riesgo.

En casos de cáncer de próstata de intermedio-alto riesgo, la asociación braquiterapia de alta tasa de dosis asociada a irradiación externa suplementaria (262) o el tratamiento hormonal neoadyuvante (260) podría ser considerada una alternativa terapéutica.

## **2.9. EFECTOS SECUNDARIOS DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA.**

### **2.9.1.COMPLICACIONES DE LA PROSTATECTOMÍA RADICAL**

La incontinencia urinaria postoperatoria y la disfunción eréctil son los problemas más comunes después de la cirugía para el CaP.

Una revisión sistemática reciente encontró que las tasas medias de continencia a los 12 meses fueron 89-100% para los pacientes tratados con la PRL y 80-97% para los pacientes tratados con PR retropúbica.

Otra revisión sistemática mostró tasas medias de recuperación de potencia sexual a los 12 meses de 55 a 81% para los pacientes tratados con la prostatectomía radical laparoscópica y 26-63% para los pacientes tratados con prostatectomía radical retropúbica. Las principales limitaciones de los estudios incluidos fueron, el frecuente diseño del estudio retrospectivo y el uso de diferentes herramientas de evaluación que impiden una comparación adecuada entre las técnicas y series (263).

Con respecto a las lesiones digestivas, Guillonneau tras 567 casos 5 presentó 1,94% de lesión intestinal incluyendo 8 casos (1,4%) de lesión rectal (264).

Rassweiler, con 438 4 casos presentó 3,2% de lesión rectal en sus primeros 219 casos y 1,8% en sus segundos 219, afirmándose una vez más que con la experiencia acumulada, el índice de complicaciones se reduce (265).

La lesión intestinal (266) no solo puede producirse durante la colocación de los puertos de acceso. Esta también puede producirse o bien de manera directa con alguno de los instrumentos, cortantes en su mayoría o incluso con instrumentos romos si se realiza demasiada tensión con los mismos o si los tejidos resultan fiables por alguna condición patológica o no inherente al paciente. Del mismo modo se puede producir lesión iatrógena intestinal con los instrumentos de electrocoagulación. Este último mecanismo de producción de lesión intestinal esta relacionado en casi la mitad de los casos donde se produce lesión de algún asa. La prevención de estas lesiones se realiza con el correcto cuidado durante la disección y sección de las estructuras así como con un juicioso uso de los instrumentos

cortantes y aquellos que transmiten energía calórica ya que esta difunde a través de los tejidos y puede lesionar incluso a varios centímetros del lugar de utilización (267). Del mismo modo, la preparación adecuada intestinal previa a la cirugía con utilización de diversas soluciones evacuantes, enemas y demás “purgantes” intestinales parecen mejorar, discretamente para algunos autores (268), los resultados finales.

Durante la realización de la prostatectomía radical existe un paso, concreto de este tipo de cirugía, que supone un compromiso posible de las estructuras intestinales. En el momento de realizar el paso final de la disección de la próstata el cirujano laparoscopista debe separar el plano que existe entre la cara posterior prostática y el recto. El espacio que separa ambos suele resultar milimétrico y en caso de cirugía rectal previa o sobre todo en caso de la biopsia prostática se pueden producir distintos estadios de fibrosis tisular con la desaparición de dicho plano. La prevención de la misma pasa, una vez más, por la correcta visualización de las estructuras y su disección meticulosa y lenta (269).

La lesión rectal durante la realización de la prostatectomía radical laparoscópica se sitúa, según la bibliografía, entre un 0.3 y 3.8% de los casos (270). Como comentamos en caso de las lesiones de intestino delgado o grueso el punto más importante resulta en la identificación temprana, intraoperatoria de la misma. La colocación de una sonda rectal no se ha relacionado con una mejora en las estadísticas de producción o identificación de lesión rectal. Por el contrario el tacto rectal y la insuflación de aire a través de una sonda rectal tras llenar la pelvis con suero luego de retirar la pieza si han demostrado ser procedimientos sencillos y reproducibles de identificación de lesión rectal intraoperatoria. En caso de identificarse la misma debe limpiarse con abundancia la zona hasta lograr dejar la zona lo más libre de material rectal posible, con los bordes bien afrontados para proceder a su correcta sutura biplano seroso-mucoso con Vicryl 3/0. Algunos autores han propuesto la interposición de omento o grasa perirrectal o perivesical para prevenir la formación de fístula vesicorrectal. Otras medidas que han de adoptarse incluyen la dieta líquida con progresión lenta o muy lenta en los días posteriores a la instauración de la lesión así como la cobertura con antibioticoterapia de amplio espectro que incluya la protección contra gérmenes anaerobios intestinales. No existe consenso en cuanto a la aportación que la preparación intestinal previa

a la cirugía ni tampoco en el tiempo por el cual debe mantenerse el catéter uretral ni a la realización de cistografía previo al alta. Estas decisiones quedan a cargo del cirujano (271).

Quizás el punto más importante en cuanto a la lesión intestinal durante la realización de la prostatectomía radical resulte en la identificación de la misma durante el acto operatorio (270). Para algunos autores (269), la morbimortalidad asociada a la lesión intestinal inadvertida puede llegar a ser superior que la lesión de los grandes vasos retroperitoneales. En la serie de casos e Bischoff et al., la lesión intestinal se produce en 1.3/1000 casos resultando el 69% inadvertidas durante la cirugía y siendo el intestino delgado el segmento intestinal más frecuentemente lesionado (58%). El 50% de los casos la lesión guardó relación con el instrumental térmico utilizado y el 32% con el empleo de la aguja de Veress durante la colocación del trocar inicial para el laparoscopia.

En caso de identificarse la lesión intestinal durante la intervención se ha de proceder a su reparación inmediata bien por el equipo de Urología o bien con más o menos ayuda de los equipos de Cirugía General. La sutura biplano para las lesiones de intestino grueso así como la monoplano para las de delgado son el método a seguir. La decisión de reconvertir o no el proceso laparoscópico a abierto queda a decisión del cirujano en el momento de la identificación de la lesión (268).

La lesión rectal es más fácil cometerla durante la disección de la fascia de Denonvilliers retroapical, bien por tracción o a punta de tijera. La disección detallada y cuidadosa sigue siendo la mejor prevención.

### 2.9.2.COMPLICACIONES DE LA RADIOTERAPIA EXTERNA

En el efecto de la radioterapia sobre los tejidos hay que distinguir dos fases: una en la que se observan inflamación y edema de corta duración (proliferación rápida y modificación de la estructura de la mucosa, exudados, infecciones) y otra donde la isquemia (lesiones vasculares caracterizadas por la proliferación del endotelio, endarteritis obliterante) y luego la fibrosis

(ulceraciones profundas, necrosis, perforaciones o fístulas) provocan efectos deletéreos y tardíos.

La Subjective-Objective-Management-Analytic (SOMA)-Late Effect of Normal Tissue (LENT), una escala de toxicidad tardía elaborada por el Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) y la European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) propone una clasificación de los efectos tardíos según la probabilidad de que estén vinculados al tratamiento recibido, basada en cinco grados: (272).

- Grado 1: síntomas leves que no necesitan tratamiento.
- Grado 2: síntomas que necesitan un tratamiento sintomático.
- Grado 3: síntomas graves con una influencia significativa sobre la calidad de vida y que necesitan un tratamiento más agresivo.
- Grado 4: afectación funcional irreversible que necesita actos terapéuticos complejos
- Grado 5: fallecimiento a causa de toxicidad con pérdida de oportunidad

**RTOG Late Gastrointestinal and Genitourinary Morbidity Scales**

GRADE	GENITOURINARY	GASTROINTESTINAL
2	Moderate frequency; generalized telangiectasia; intermittent macroscopic hematuria	More than two antidiarrheals per week; regular non-narcotic for pain; occasional blood transfusion; occasional steroids; occasional dilation; intermittent use of pads
3	Severe frequency and dysuria; severe generalized telangiectasia; frequent hematuria; reduction in bladder capacity (<150 mL)	More than two antidiarrheals per day; regular narcotic for pain; frequent blood transfusions; steroid enemas; hyperbaric oxygen for ulceration; regular dilation; daily use of pads
4	Necrosis; contracted bladder (<100 mL); severe hemorrhagic cystitis	Perforation; life-threatening bleeding; surgical repair
5	Fatal toxicity	Fatal toxicity

RTOG, Radiation Therapy Oncology Group.

La radioterapia conformacional 3D (3D- CRT) y la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) han permitido tratar el cáncer prostático con dosis más altas de radiación en comparación con las técnicas de radioterapia convencional pero sin incrementar la toxicidad en los tejidos sanos circundantes (222).

Sin embargo, un aumento de la dosis de radiaciones, puede comportar también el riesgo de desarrollar complicaciones en la vejiga y el recto. Muchos estudios han demostrado que la incidencia de complicaciones rectales y genitourinarias no está asociada, exclusivamente,

con la dosis de radiación en el órgano afecto sino también con el volumen total irradiado (273).

- Toxicidad genitourinaria: Aproximadamente la mitad de los pacientes experimentan síntomas urinarios (predominando los LUTS de llenado), secundarios a la cistitis, uretritis, o ambos que se producen durante el tratamiento activo con radioterapia externa. Generalmente, los síntomas se resuelven en cuatro semanas después de la finalización de la terapia. La incidencia de la incontinencia urinaria es de aproximadamente 1 por ciento en hombres sin historia previa de cirugía de la próstata aunque esto varía dependiendo de la definición (274).

En los pacientes con síntomas obstructivos o irritativos graves previos al tratamiento, la radioterapia externa puede llegar a mejorar el estado funcional, presumiblemente por la disminución de tamaño de la próstata (275).

En una revisión de dos ensayos aleatorios demostró que la incidencia de toxicidad genitourinaria tardía grado 3 o superior fue del 8 por ciento (276).

- Toxicidad gastrointestinal: De forma aguda la toxicidad gastrointestinal durante la radioterapia se manifiesta como proctitis o enteritis. Los síntomas incluyen calambres abdominales, tenesmo, urgencia y frecuencia de la defecación. Por lo general, se pueden controlar con agentes antidiarreicos o preparados antiinflamatorios tópicos. Los síntomas agudos generalmente se resuelven dentro de tres a ocho semanas tras finalizar el tratamiento.

A largo plazo la toxicidad gastrointestinal persisten en un bajo porcentaje de pacientes, y puede manifestarse como diarrea persistente, tenesmo, urgencia rectal, o hematoquecia (277)

. Estenosis rectales o anales, incontinencia fecal, úlceras y perforaciones son raros. La incidencia de toxicidad gastrointestinal grado 3 o superior en varones tratados con altas dosis de RT ( $\geq 74$  Gy) fue de 1 a 5 por ciento (278).

- Disfunción eréctil: la alteración de la función eréctil suele aparecer entre los 12 y 24 meses post-radioterapia. La radioterapia afecta a la función eréctil en un grado menor que la cirugía (279).

Aspectos técnicos pueden contribuir a la impotencia inducida por radioterapia de tal manera que el riesgo de impotencia se reduce significativamente si las estructuras del pene (en particular, el cuerpo esponjoso) se evitan (280).

Los pacientes responden al uso de inhibidores de la fosfodiesterasa 5.

- Fatiga: es una complicación más frecuente del tratamiento con radioterapia externa, con el nivel más alto visto al final del tratamiento.

- Riesgo de desarrollo de segundas neoplasias: Diversos estudios han demostrado un aumento del riesgo de desarrollar segundas neoplasias en el recto y vejiga tras el tratamiento con radioterapia externa (281).

El riesgo aumenta a medida que aumenta el tiempo desde la irradiación. Tras radioterapia por cáncer de próstata, el 6% de los pacientes desarrolla un cáncer en los primeros 5 años, el 15% entre los 5-10 años y el 34% después de 10 años en comparación con la población tratada por cirugía (282).

El riesgo absoluto es bajo (1/170 pacientes) pero aumenta con el tiempo y, por tanto, debe tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes cuya esperanza de vida es superior a 10 años.

### 2.9.3.COMPLICACIONES DE LA BRAQUITERAPIA

Complicaciones a corto plazo de la braquiterapia:

Aparecen durante el primer año tras el implante. Están causadas por los efectos agudos de la radiación y por el traumatismo que se produce durante el implante de las semillas. El implante de las semillas puede producir un hematoma perineal subcutáneo, equimosis, edema y sangrado perineal. La morbilidad debida a la radiación aguda está en función de la dosis recibida por la uretra, la próstata, el recto y los haces neurovasculares. Ésta será mayor en intensidad y frecuencia en los pacientes que reciben braquiterapia combinada con radioterapia externa (255).

- LUTS de vaciado y RAO: Aparecen en casi el 50% de los pacientes. Se manifiestan principalmente con disuria y debilidad del chorro miccional, lo que ocasiona un deterioro significativo en el flujo medio y máximo de la flujometría libre urinaria y un aumento en el IPSS. Los cambios observados en la medición del residuo post-miccional son menos significativos (283).

Terk et al. demostraron que el riesgo de retención urinaria era del 2% si el IPSS preimplante era <10, del 11% si el IPSS estaba entre 10-19 y del 29% si el IPSS era >20 (284).

La RAO ocurre habitualmente al día siguiente del implante y probablemente está relacionada con el edema post-implante. El índice de retenciones urinarias es bajo, entorno al 1,5-27% (285).

Pocos de estos pacientes (0-8,7%) requerirán una resección transuretral de próstata (RTU-P) desobstructiva por RAO refractaria. En caso de tener que llevar a cabo una RTU-P hay que esperar un tiempo mínimo de seguridad después del implante, unos seis meses para el I<sup>125</sup> y dos meses para el Pd<sup>103</sup>. Las tasas de incontinencia post-RTU-P tras braquiterapia oscilan entre el 18-70% según las series publicadas (257). El uso de tamsulosina de forma profiláctica no disminuye las tasas de RAO pero mejora la morbilidad urinaria (286).

- LUTS de llenado: efecto secundario más frecuente, presente en el 46-66% de los pacientes (285). (283) y se manifiesta como escozor al orinar, frecuencia-urgencia, nicturia acompañado en ocasiones de hematuria. La relación de la sintomatología urinaria con la dosis recibida por la próstata permanece controvertida. La clínica aparece entre el primer y tercer mes para luego disminuir de forma progresiva, de tal forma que alrededor del 66-92% de los pacientes tendrán una mejoría de esta clínica con el tiempo hasta ser mínima o indetectable en el 6º-12º mes (283).

- Discomfort en la eyaculación, disminución del volumen del eyaculado y eyaculación retrógrada: aparece en un bajo porcentaje de los pacientes y suele desaparecer por completo en todos los enfermos con el paso del tiempo.

- Complicaciones digestivas agudas: la manifestación clínica más frecuente es la proctitis, que cursa con un aumento del número de deposiciones en una o dos veces, cierto grado de



tenesmo rectal, deposiciones con mucosidad, prurito y pesadez en la zona anal. El pico máximo de aparición de esta sintomatología es más tardío que el de la sintomatología urinaria, situándose en los ocho meses y tiene una incidencia del 2% (287) aunque en algunas series alcanza el 15% (288).

### **Complicaciones a largo plazo de la braquiterapia:**

- Estenosis de uretra o del cuello vesical: el antecedente de cirugía prostática previa al implante es el principal factor de riesgo para el desarrollo de esta complicación. También se ha relacionado con la colocación de las semillas en posición demasiado caudal, justo anterior al ápex prostático. Técnicas de imagen de alta precisión y la colocación de una sonda vesical en el momento del implante ayuda a visualizar mejor la uretra y reducir este tipo de complicación (288)

- Incontinencia urinaria: Es una de las complicaciones más limitantes. En las diferentes series la incidencia varía entre el 0 y el 40%. (289), (248). Los datos de mayor incidencia se encuentran entre pacientes tratados con braquiterapia combinada con radioterapia externa y en aquellos que han sido sometidos a RTU-P, ya sea ésta realizada antes o después del implante, (248), si bien otros autores no han evidenciado un aumento de incidencia cuando la RTU-P es prebraquiterapia (290).

Parece estar relacionada con la necrosis de la uretra y los tejidos subyacentes por la radiación (291).

- Disfunción eréctil: Entre el 6 y el 53 % de los pacientes sometidos a braquiterapia pueden desarrollar una disfunción eréctil después del implante (292).

El mecanismo por el que se produce una disfunción eréctil post-implante es controvertido. Para DiBiase et al. (286). estaría producida por la radiación que reciben los haces neurovasculares, aunque esto no ha sido confirmado por otros autores (293). Merrick et al. relaciona la disfunción eréctil con la dosis recibida por el bulbo peneano (294).

El efecto de la braquiterapia sobre la función eréctil es gradual a diferencia de la prostatectomía radical, donde el efecto es inmediato, o en la radioterapia externa, donde la función eréctil se deteriora entre los 12 y 24 meses post-radiación (292). La mayoría de los pacientes (83-86%) responden al tratamiento con inhibidores de la fosfodiesterasa. Este hecho se traduce en un beneficio en cuanto a calidad de vida se refiere comparado con la prostatectomía radical, dado que en estos pacientes la respuesta a los fármacos depende de la preservación de los haces neurovasculares (272).

- Complicaciones digestivas crónicas: Rectorragias intermitentes crónicas secundarias a cambios post-irradiación en la mucosa rectal cercana a la zona del implante y se controlan bien con tratamiento local sintomático (287).

Las úlceras rectales y/o fístulas urinarias son las complicaciones más graves relacionadas con la braquiterapia pero tienen una baja incidencia (0,3-5,4%) (295).

Los factores que se han visto implicados en este tipo de complicación son la dosis administrada a nivel de la mucosa rectal, la asociación con radioterapia externa y la RTU-P previo al tratamiento. Los síntomas suelen aparecer a los 27-32 meses de media y se manifiestan como dolor ano-rectal, deposiciones con moco, diarrea, hematuria o rectorragia, emisión de orina por el recto, fecaluria e infecciones urinarias recurrentes. Debido a que es una complicación de aparición tardía, es conveniente el seguimiento de los pacientes sometidos a braquiterapia prostática por un largo período de tiempo. El tratamiento debe ser individualizado para cada paciente y depende del tipo de fístula desarrollada, precisando en algunos casos la realización de una cistoprostatectomía o una cistectomía (296).

El hallazgo de segundas neoplasias durante la reparación del trayecto fistuloso se explicaría por el proceso inflamatorio inducido por la braquiterapia, que sería un factor de riesgo para el desarrollo de nuevas neoplasias (297).

### **3. Calidad de vida relacionada con la salud**

El término indicador de Salud hace referencia a una característica relacionada con la salud de un individuo o de una población. En Salud Pública y en Planificación Sanitaria los indicadores de Salud de la población son utilizados para poner de manifiesto la magnitud de un problema de salud, para reflejar el cambio en el nivel de salud de una población a lo largo del tiempo y para realizar comparaciones que permitan evaluar las diferencias en el estado de Salud entre diferentes poblaciones y para evaluar hasta qué punto los objetivos de determinados programas han sido alcanzados.

El conocimiento del nivel, la tendencia y la distribución de la salud de la población, así como de los factores asociados a la misma, es lo que permite informar la política sanitaria para el establecimiento de prioridades y para la distribución de los recursos que posibilitan la mejora de la salud. Por esta razón, las necesidades de información sanitaria para la toma de esas decisiones se basan no sólo en la evaluación del estado de salud; sino también en la valoración de un conjunto de componentes cantidad de biológicos o físicos, psíquicos o mentales, sociales y sanitarios que condicionan ese estado de salud.

Afortunadamente, los países disponen de sistemas de información sanitaria que permiten la elaboración de una gran variedad de indicadores de salud y, de esta forma, posibilitan la realización de análisis periódicos de la situación sanitaria. Estos indicadores proporcionan información sobre su evolución en el tiempo, lo que permite valorar su tendencia y su distribución geográfica. Asimismo, la disponibilidad de estos indicadores permite la comparación entre los otros países de la Unión Europea.

La selección de conjuntos de indicadores es un procedimiento utilizado por diferentes países con un desarrollo importante de sus sistemas de información sanitaria, con el fin de disponer de información ejecutiva y multidimensional.

La Comisión Europea se encuentra trabajando en la obtención de información comparable tanto sobre la salud, los hábitos de la población relacionados con la salud y las enfermedades, como sobre la efectividad de los sistemas sanitarios. Entre los indicadores de Salud global se encuentran aquellos que tienen por objetivo valorar la percepción de la mejora de la

capacidad funcional de los pacientes de manera global. Es decir, valorando la percepción subjetiva de los pacientes de manera global e integral sobre los componentes físicos, psíquicos y sociales.

Existen indicadores de Calidad de Vida relacionada con la Salud (CVRS) que permiten obtener una valoración subjetiva y global de los pacientes en relación con las distintas intervenciones médicas y/o quirúrgicas realizadas sobre los mismos. La información obtenida mediante estos indicadores facilita la toma de decisiones profesionales en base a información relevante, personal y holística, sobre los pacientes.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la calidad de vida abarca los siguientes indicadores: a) estatus funcional, el cual mide la presencia y el grado de interferencia de daños físicos en la realización de actividades diarias, de autocuidado, movilidad, actividades físicas propias y cotidianas, síntomas y efectos secundarios de tratamientos; b) estatus psicológico, definido por los dominios actuales en regulación emocional, solución de problemas y toma de decisiones; c) funcionalidad social, referida a redes de apoyo formales e informales.

Organización-Mundial-de-la-Salud. QualityRights: instrumento de calidad y derechos de la OMS: evaluando y mejorando la calidad y los derechos humanos en los establecimientos de salud mental y de apoyo social. Iriscom Repositorio institucional de la Organización Mundial de la Salud. 2015.

El concepto de Calidad de Vida ha tenido un desarrollo tan rápido que se utiliza con mucha frecuencia, hasta tal punto que se ha convertido en una expresión común en los ámbitos profesionales y en la población general. El ámbito de la salud no es ajeno a esta influencia y muchos profesionales recurren a él para intentar acercarse a la realidad psicosocial del enfermo.

El desarrollo del área de estudio de la CVRS está ligado al cambio producido en el concepto de Salud durante las últimas décadas, que ha pasado de un concepto basado en un modelo *biomédico* a uno basado en un modelo *biopsicosocial*. Este indicador comienza a utilizarse con profusión a partir de los años 80, especialmente asociado a la atención de enfermos

crónicos. Es decir, la Salud y la capacidad de funcionamiento de los pacientes, se entiende, que depende de varios componentes, el físico, el psíquico o mental y el social. Los pacientes deben ser valorados globalmente y, en consecuencia, se debe tener presente y valorar el funcionamiento en estos tres componentes para poder desarrollarse como persona y como individuo social.

En este contexto, la CVRS estima y mide situaciones vitales ligadas a la enfermedad y/o problemas de Salud y se ha convertido en una *variable dependiente o de resultado* importante para valorar la consecución de los objetivos terapéuticos o quirúrgicos en el ámbito sanitario. Es decir, el indicador de CVRS es actualmente un valioso instrumento para comprender las situaciones ligadas a la enfermedad y a su proceso asistencial o de atención (298).

El primer modelo o esquema que se estableció para medir la Calidad de la Atención fue el descrito y propuesto por A. Donabedian. Este experto propuso un esquema, hoy clásico, que permite valorar tres componentes. En primer lugar, *la estructura*, los atributos estables para la asistencia. Es decir, lo que se tiene para la atención, profesionales y recursos materiales, tecnológicos, financieros, etc. Este componente ha sido utilizado para acreditar a los hospitales y centros de Salud para la formación docente y para clasificar a los hospitales. Las plazas docentes que salen al proceso de formación de los médicos internos residentes, lo hacen basadas en este elemento de la calidad. En segundo lugar, se debe valorar y analizar *el proceso*, lo que se hace con los recursos, es decir, lo que los profesionales sanitarios hacen con lo que disponen en sus consultas, servicios, quirófanos, etc. En tercer lugar, se debe valorar el componente de *resultados*, es decir, lo que se obtiene en términos de mejora de la Salud y estilos de vida, Calidad de Vida, Bienestar, satisfacción, autocuidados, etc. (299).

En la tabla 3 se puede observar los objetivos y las medidas e indicadores de cada componente del esquema propuesto por Avedis Donabedian.

Calidad Asistencial*	<i>Estructura</i>	<i>Proceso</i>	<i>Resultados</i>
Objetivo	<i>Lo que se tiene</i>	<i>Lo que se hace</i>	<i>Lo que se obtiene</i>
Medidas/Indicadores	<i>Recursos</i>	<i>Actividades</i>	<i>Nivel de Salud</i> <i>CVRS</i> <i>Satisfacción</i>

Tabla 3: Esquema de Avedis Donabedian

En España, la medición de la CVRS ha alcanzado gran frecuencia y madurez, hasta tal punto que revistas especializadas han publicado editoriales sobre el tema en los últimos años.

#### **4.-Evaluación de la calidad de vida del paciente con cáncer de próstata mediante cuestionarios internacionalmente validados**

La Guía Europea de Urología hace especial hincapié en la calidad de vida en la edición del año 2018, y es este texto la base de las siguientes consideraciones (186).

Esto es debido a que los pacientes con CaP se enfrentan a opciones de tratamiento para las cuales no existe un enfoque claro. En cada etapa de la enfermedad, estas opciones de tratamiento pueden implicar modalidades clínicamente equivalentes que difieren en los efectos secundarios y el impacto en la CdV. Varios cuestionarios pretenden medir la CdV en estos pacientes para poder comparar el impacto en la misma tanto del diagnóstico, como del tratamiento y de sus secuelas.

El tratamiento del CaP puede afectar a un individuo tanto física como mentalmente, así como sus relaciones cercanas y su trabajo o vocación, lo cual condiciona la CdV. (300).

Es precisa una asistencia sanitaria multidisciplinar, que incluya a urólogos, oncólogos médicos, oncólogos de radiación, enfermeras de oncología, profesionales de la conducta y muchos otros. Atender el aspecto psicosocial de los hombres con CaP es esencial para una atención sanitaria de calidad (301).

El tratamiento del cáncer de próstata no debe reducirse a tratar sólo la próstata. Los efectos secundarios o adversos tardíos del tratamiento pueden deteriorar la CdV del paciente. Ello implica considerar los valores y las preferencias del paciente para que las propuestas de tratamiento sean óptimas, dado que vivir más tiempo con cáncer de próstata, no necesariamente equivale a vivir bien.

El tratamiento radical del cáncer de próstata puede afectar negativamente a la CdV a largo plazo, principalmente por afectar la esfera sexual, urinaria y disfunción intestinal. La CdV de hombres incluyendo dominios como la función sexual, la función urinaria y la

función intestinal son peores después del tratamiento para el CaP en comparación con controles sin cáncer (302).

Así mismo, el tratamiento de privación androgénica (TDA) la puede afectar a corto o largo plazo por poder ocasionar pérdida de masa muscular, problemas sexuales, fatiga, morbilidad psicológica, secuelas metabólicas adversas, aumento riesgo cardiovascular y el riesgo de fractura ósea (303).

El concepto de "calidad de vida" es subjetivo y puede significar diferentes cosas para diferentes hombres, pero hay algunas características generalmente comunes en prácticamente todos los pacientes. A partir de estas características comunes, se han desarrollado y validado para hombres con CaP, herramientas específicas o "medidas de resultado informadas por el paciente" (PROM).

Estos cuestionarios evalúan problemas comunes que afectan a los hombres después del diagnóstico de CaP y de su tratamiento, generando puntajes que reflejan el impacto en las percepciones de CdV. En la tabla 4 se muestran los principales cuestionarios analizados en la Guía Europea de Urología del año 2018 para el estudio de la CdV en pacientes con CaP. (186).

Código del cuestionario	Título	Dominios / Items
1	Evaluación funcional de la terapia contra el cáncer: general (FACT-G)	Bienestar físico, Bienestar social / familiar. Bienestar emocional y bienestar funcional.
2	Evaluación funcional de la terapia del cáncer-próstata (FACT-P)	12 items específicos de cáncer localizado para evaluar los síntomas relacionados



		con la próstata. Puede combinarse con FACT-G o informarse por separado.
3	Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento de Cáncer QLQ-C30 (EORTC QLQ-C30)	Cinco escalas funcionales (física, rol, cognitiva, emocional y social); Tres escalas de síntomas (fatiga, dolor y náuseas y vómitos); Estado de salud global / escala de calidad de vida; y una serie de ítems individuales que evalúan los síntomas adicionales comúnmente reportados por pacientes con cáncer (disnea, pérdida de apetito, insomnio, estreñimiento y diarrea) y el impacto financiero percibido de la enfermedad.
4	Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento de Cáncer QLQ-PR 25 (EORTC QLQ-PR 25)	Síntomas urinarios, intestinales y relacionados con el tratamiento, así como actividad sexual y función sexual.

5	Compuesto ampliado de índice de cáncer de próstata (EPIC)	Síntomas urinarios, intestinales, sexuales y hormonales.
6	Amplio índice compuesto de cáncer de próstata, forma abreviada 26 (EPIC 26)	Dominios urinarios, sexuales, intestinales y hormonales.
7	Índice de cáncer de próstata UCLA (UCLA PCI)	Dominios urinarios, intestinales y sexuales.
8	Instrumento de calidad de vida para el cáncer de próstata (PCQoL)	Dominios urinarios, sexuales e intestinales, complementados por una escala que evalúa la ansiedad.
9	Instrumento de estudio del resultado del cáncer de próstata	Dominios urinarios, intestinales y sexuales.

Tabla 4. Principales cuestionarios de CdV. Guía de Cáncer de próstata de la Asociación Europea de Urología 2018.

**Cuestionario 1: “Evaluación funcional de la escala de terapia del cáncer: desarrollo y validación de la medida general.”**

Desarrolla y valida una medida breve, aunque sensible, de 33 elementos de la calidad general de la vida (CdV) del cáncer para evaluar a los pacientes que reciben tratamiento contra el cáncer, denominada escala de evaluación funcional de la terapia del cáncer (FACT).

El FACT-G cumple o excede todos los requisitos para su uso en ensayos clínicos de oncología, incluida la facilidad de administración, brevedad, confiabilidad, validez y capacidad de respuesta al cambio clínico. Seleccionarlo para un ensayo clínico añade la

capacidad de evaluar el peso relativo de varios aspectos de CdV desde la perspectiva del paciente (304).

**Cuestionario 2: “La medición de la calidad de vida en hombres con cáncer de próstata mediante la evaluación funcional de la terapia del cáncer, instrumento de próstata.”**

Elaborado como un complemento específico de la enfermedad para el sistema de medición de evaluación funcional de la terapia del cáncer (FACT), se desarrolló y se evaluó una subescala de cáncer de próstata (PCS). Se encontró que el uso del FACT-P era útil para la evaluación de la CdV en hombres sometidos a terapia de CaP . (305).

**Cuestionario 3: “Validación del cuestionario de calidad de vida EORTC QLQ-C30 mediante la evaluación combinada cualitativa y cuantitativa del acuerdo paciente-observador.”**

Los cuestionarios que responden los pacientes se utilizan cada vez más para evaluar la CdV. El cuestionario EORTC QLQ-C30 evalúa la concordancia entre la interpretación por parte de los pacientes de los cuestionarios y de los investigadores que informan sobre los resultados. En 95 pacientes con cáncer se midió el acuerdo entre la autoevaluación del paciente (medida 1) y la calificación de un observador (medida 2) de las respuestas abiertas del paciente al mismo cuestionario administrado como una entrevista. El observador hizo grabaciones cualitativas que describen posibles interpretaciones erróneas. El acuerdo entre las calificaciones de los pacientes y los observadores fue alto (mediana de kappa = 0.85, rango 0.49-1.00). Los datos cualitativos revelaron algunos problemas menores de validez. Los informes selectivos pueden conducir a errores sistemáticos, pues algunos pacientes informaron solo lo que ellos mismos consideraban síntomas "relevantes". La combinación de métodos cuantitativos y cualitativos resultó útil para la validación del cuestionario (306).

**Cuestionario 4: “Un estudio de campo internacional de EORTC QLQ-PR25: un cuestionario para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud de pacientes con cáncer de próstata”.**

El estudio fue coordinado en el departamento de calidad de vida de la sede de EORTC en Bruselas, Bélgica (EORTC Protocol 15011-30011).

Realizaron un estudio donde evaluaron la psicometría del EORTC QLQ-PR25, un cuestionario que evalúa la CdV de los pacientes con CaP.

El QLQ-PR25 y el QLQ-C30 se administraron a 642 pacientes con cáncer de próstata de 13 países tratados con intención curativa o paliativa. El QLQ-PR25 evaluó los síntomas y el funcionamiento urinario, intestinal y sexual, y los efectos secundarios del tratamiento hormonal.

Los análisis de la escala multitrait confirmaron la estructura de escala hipotética del QLQ-PR25. La fiabilidad de la consistencia interna fue buena (coeficiente alfa = 0,70-0,86) para los síntomas urinarios y las escalas de función sexual, pero menor para la función intestinal y los efectos secundarios de las escalas de tratamiento hormonal (alfa <0,70). El módulo discriminó claramente entre subgrupos de pacientes clínicamente distintos, y fue receptivo a los cambios en el estado de salud a lo largo del tiempo.

Como conclusión; de forma general, **el QLQ-PR25 demuestra propiedades psicométricas aceptables** y validez clínica. Se debe tener cierta precaución al interpretar la función intestinal y los efectos secundarios de las escalas de terapia hormonal; los resultados se pueden informar en el ítem individual y en el nivel de escala (307).

**Cuestionario 5: “Desarrollo y validación del índice ampliado de cáncer de próstata compuesto (EPIC) para la evaluación integral de la calidad de vida relacionada con la salud en hombres con cáncer de próstata”**

Algunas cuestiones no se evalúan completamente en los instrumentos de medida de CdV, como los síntomas urinarios irritantes, síntomas hormonales y puntuaciones de múltiples ítems que cuantifican la molestia entre los dominios urinarios, sexuales, intestinales y hormonales. Este cuestionario pretende realizar una evaluación más exhaustiva de la CdV relacionada con el CaP.

Su elaboración se basó en el asesoramiento de un panel de expertos y pacientes con cáncer de próstata, lo que llevó a expandir el Índice de cáncer de próstata de la Universidad de California-Los Ángeles (UCLA-PCI) al Compuesto ampliado de índice de próstata de 50 ítems (EPIC). Los puntajes de resumen y subescala se obtuvieron mediante análisis de contenido y factor. La confiabilidad y la validez se evaluaron mediante la correlación test-retest, el coeficiente alfa de Cronbach, la correlación entre las escalas y la correlación EPIC con otros instrumentos validados.

La confiabilidad test-retest y la consistencia interna fueron altas para los puntajes EPIC urinarios, intestinales, sexuales y de dominio hormonal (cada  $r > / = 0,80$  y alfa de Cronbach  $> / = 0,82$ ) y para la mayoría de las subescalas específicas de dominio. Los dominios EPIC tuvieron correlaciones de débiles a modestas con el Estudio de resultados médicos de 12 ítems de la Encuesta de salud de forma abreviada (SF-12), lo que indica el fundamento de su uso concurrente. Se observó una moderada concordancia entre los dominios EPIC relevantes para el Módulo de Evaluación Funcional de Cáncer de Próstata (FACT-P) y el Índice de Síntomas de la Asociación Americana de Urología (AUA-SI), proporcionando validez de criterio sin superposición excesiva.

EPIC es un robusto instrumento de CdV para el CaP que complementa los instrumentos anteriores midiendo un amplio espectro de síntomas urinarios, intestinales, sexuales y hormonales, proporcionando así una herramienta única para la evaluación integral de los problemas de CVRS importantes en el tratamiento del cáncer de próstata contemporáneo (308).

El estudio **“Cambios en la calidad de vida en pacientes con cáncer de próstata localizado durante el primer año desde el diagnóstico. Evaluación mediante cuestionario EPIC-CP”**, resalta la importancia y la fácil utilidad de esta herramienta en la evaluación de la CdV de los pacientes oncológicos. Para cuantificar de forma objetiva el impacto de los tratamientos aplicados, se plantearon como objetivo evaluar las diferencias en los distintos ítems de calidad de vida del cuestionario EPIC-CP (incontinencia urinaria, síntomas del tracto urinario inferior, función intestinal, función sexual y vitalidad) entre los pacientes intervenidos o no intervenidos de cáncer de próstata. Concluyeron que el deterioro

en la CdV en relación a la función sexual e incontinencia urinaria fue mayor en los pacientes intervenidos de cáncer de próstata que en el resto de tratamientos. Y que el cuestionario EPIC-CP es una herramienta fácil y rápida de completar en consultas para cuantificar de forma objetiva el impacto en la CdV. (309).

**Cuestionario 6: “Desarrollo y validación de una versión abreviada del instrumento compuesto ampliado del índice de cáncer de próstata para medir la calidad de vida relacionada con la salud entre los sobrevivientes de cáncer de próstata.”**

Los autores consideraron que las 50 preguntas del Compuesto ampliado de índice de cáncer de próstata (EPIC) son muchas para administrar fuera del ámbito de estudios. Para facilitar la medición de CdV en una amplia gama de entornos de investigación y en la práctica clínica del cáncer de próstata, desarrollaron y validaron una versión abreviada de EPIC.

Se observó una alta correlación entre las versiones EPIC-50 y EPIC-26 para la incontinencia urinaria, irritación / obstrucción urinaria, problemas de intestino, sexo y puntuaciones de vitalidad / dominio hormonal (todas  $r \geq 0,96$ ). El EPIC-26 retuvo la capacidad de discernir los 5 dominios distintos de CdV. La consistencia interna y la fiabilidad test-retest para EPIC-26 ( $\alpha$  de Cronbach  $\geq 0,70$  y  $r \geq 0,69$ , respectivamente para los 5 dominios de CdV respaldaron su validez.

Llegaron a la conclusión que EPIC-26 es una medida subjetiva breve, válida y confiable de la calidad de la salud entre los pacientes con cáncer de próstata y adecuada para medir la CdV entre los pacientes que se someten al tratamiento del cáncer de próstata en etapa inicial (310).

**Cuestionario 7: “El índice de cáncer de próstata de UCLA: desarrollo, confiabilidad y validez de una medida de calidad de vida relacionada con la salud.”**

Es necesario medir la CdV en hombres tratados por CaP, máxime debido a que los pacientes pueden sobrevivir durante muchos años después de su diagnóstico. Este cuestionario pretende desarrollar y evaluar un instrumento autoadministrado, multi-item,

específico de la enfermedad para identificar las preocupaciones de salud centrales para la CdV de los hombres tratados por CaP en etapa temprana.

La edad estuvo inversamente relacionada con la función sexual e intestinal.

El índice de cáncer de próstata de UCLA resultó fiable en la población de hombres mayores con y sin cáncer de próstata. Demostró buenas propiedades psicométricas y pareció ser bien entendido y fácil de completar. La alta respuesta entre los pacientes sugiere que estos hombres están especialmente interesados en abordar las preocupaciones generales y específicas de la enfermedad que afectan su calidad de vida diaria (311).

**Cuestionario 8: “Evaluar la calidad de vida en hombres con cáncer de próstata clínicamente localizado: desarrollo de un nuevo instrumento para su uso en múltiples entornos”**

Este cuestionario pretende crear un instrumento integral de medida de CdV a múltiples niveles que se pueda adaptar a las necesidades del médico e investigadores en múltiples entornos.

Para crearlo a los pacientes diagnosticados con CaP clínicamente localizado se les envió por correo un cuestionario que constaba de elementos de calidad de vida nuevos y previamente validados y escalas auxiliares. Los datos de los cuestionarios devueltos se analizaron y utilizaron para crear un instrumento de escala múltiple que evalúa los efectos del tratamiento y la enfermedad en los dominios urinarios, sexuales e intestinales, complementado por una escala que evalúa la ansiedad sobre el curso / efectividad del tratamiento. Luego, el instrumento se envió por correo a una segunda muestra de pacientes con CaP una vez y luego dos semanas más tarde para evaluar la fiabilidad de la prueba reprobada. Para evaluar la viabilidad en entornos clínicos, el instrumento se autoadministró a una tercera muestra de pacientes durante una visita a la consulta de Urología.

Todas las escalas exhibieron una buena consistencia interna y fiabilidad de reprobada de prueba, validez convergente y discriminante, y correlaciones significativas con medidas de calidad de vida específicas de la enfermedad, genéricas relacionadas con la salud y globales. Los hombres con mayor deterioro fisiológico informaron más limitaciones en las actividades de rol y más molestia. Las escalas también fueron capaces de diferenciar a los

pacientes sometidos a diferentes terapias. Todas las escalas exhibieron correlaciones insignificantes con una medida de respuesta socialmente deseable. Además, el instrumento resultó factible cuando se usó como cuestionario autoadministrado en un entorno clínico.

El cuestionario posee escalas breves de múltiples ítems que pueden autoadministrarse con éxito en múltiples configuraciones. El instrumento es flexible, relativamente rápido, psicométricamente confiable y válido, y permite una evaluación más completa de la calidad de vida de los pacientes (312).

**Cuestionario 9: “Patrones de práctica de cáncer de próstata y calidad de vida: estudio de resultados en cáncer de próstata: PCOS (311)**

Es un cuestionario que se centra en la afectación de la CdV en función de los trastornos ocasionados en la esfera urinaria, intestinal y sexual. Proporciona información de las complicaciones de la prostatectomía radical y de la radioterapia por CaP entre población de blancos no hispanos, afro – americanos e hispanos (311).

Se ha demostrado que este cuestionario es útil para investigar las diferencias en las diferentes razas o etnias en los cambios en la función urinaria, intestinal o sexual así como las molestias o las complicaciones que aparecen en relación al CaP a los 5 años del diagnóstico. Este estudio de cohortes de largo seguimiento concluye que los pacientes afro – americanos después de la prostatectomía radical tienen mejor recuperación de la función sexual y urinaria a los 60 meses después del diagnóstico, con una relevancia clínica moderada, a pesar de informar más problemas con la función sexual que los blancos no hispanos. En contraste, no se encontraron diferencias raciales o étnicas en la recuperación después de la radioterapia (313).



## **Resultados de calidad de vida a largo plazo ( $\geq 12$ meses) en hombres con enfermedad localizada**

### **Calidad de vida después de tratamientos locales**

El ensayo Prostate Testing for Cancer and Treatment ( ProtecT) realizado en 1643 hombres) no encontró diferencias en la CdV global medida mediante EORTC QLQ-C30, hasta cinco años de seguimiento en hombres de 50-69 años en pacientes con la enfermedad en estadio T1-T2 aleatorizada para el tratamiento con monitorización activa (AM), prostatectomía radical (RP) o radioterapia más hormonoterapia (RT). (314).

Sin embargo, los puntajes urinarios EPIC (a los 6 años) fueron peores en hombres tratados con RP en comparación con AM o RT (88.7 vs. 89.0 vs. 91.4, respectivamente) que la incontinencia urinaria (80.9 vs. 85.8 vs. 89.4, respectivamente) y puntuaciones de resumen sexual, función e incomodidad (32,3 frente a 40,6 frente a 41,3 para el resumen sexual, 23,7 frente a 32,5 frente a 32,7 para la función sexual y 51,4 frente a 57,9 frente a 60,1 para la molestia sexual, respectivamente) a los seis años de seguimiento. En los hombres que recibieron RT, los puntajes intestinales EPIC fueron más pobres en comparación con AM y RP en todos los dominios: función (90.8 vs. 92.3 vs. 92.3, respectivamente), molestia (91.7 vs. 94.2 vs. 93.7, respectivamente) y resumen (91.2 vs. 93.2 vs. 93.0, respectivamente) a los seis años de seguimiento en el ensayo ProtecT. (314).

Los hallazgos con respecto a PR y RT son respaldados por otros estudios observacionales, siendo el más importante el Estudio de Resultados del Cáncer de Próstata (PCOS) (315), estudió una cohorte de 1,655 hombres, de los cuales 1,164 habían recibido PR y 491 RT. El estudio informó que a los cinco años de seguimiento, los hombres sometidos a PR tenían una mayor prevalencia de incontinencia urinaria y disfunción eréctil, mientras que los hombres tratados con RT tenían una mayor prevalencia de disfunción intestinal. Sin embargo, a pesar de estas diferencias detectadas a los cinco años, no hubo diferencias

significativas en las probabilidades ajustadas de incontinencia urinaria, disfunción intestinal o disfunción eréctil entre PR y RT a los quince años. Más recientemente, los investigadores informaron, que aunque la EBRT se asoció con un efecto negativo en la función intestinal, la diferencia en el puntaje del dominio intestinal estaba por debajo del umbral de importancia clínica 12 meses después del tratamiento (316).

Como el 81% de los pacientes en el brazo de EBRT del estudio recibió IMRT, estos datos sugieren que el riesgo de efectos secundarios en los tratamientos contemporáneos puede ser un poco menor.

Con respecto a los resultados de calidad de vida específicos de cáncer de braquiterapia, la mejor evidencia disponible proviene de un ECA pequeño (n = 200) que evaluó PR de preservación nerviosa bilateral y braquiterapia en hombres con enfermedad localizada (hasta T2a), que también informó un empeoramiento del funcionamiento físico como sintomatología urinaria irritativa en el 20% de los pacientes con braquiterapia al año de seguimiento. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en las puntuaciones EORTC QLQ-C30 / PR-25 a los cinco años de seguimiento cuando se compararon con los valores previos al tratamiento (317)

Cabe señalar que este ensayo solo se informó en pruebas grupales. Estos datos y una síntesis de 18 estudios aleatorizados y no aleatorizados en una RS con 13,604 pacientes son la base de las siguientes recomendaciones (318).

**Recomendaciones sobre la afectación de la calidad de vida después de tratamientos locales (186).**

Aconseje a los pacientes elegibles para la vigilancia activa, que la calidad de vida global es equivalente hasta cinco años en comparación con la prostatectomía radical o la radioterapia de haz externo.
Comente el impacto negativo de la cirugía en la función urinaria y sexual, así como el impacto negativo de la radioterapia en la función intestinal con los pacientes.
Aconseje a los pacientes tratados con braquiterapia sobre el impacto negativo sobre la sintomatología urinaria irritativa en un año, pero no después de cinco años.

**Cuestionarios internacionalmente validados para la evaluación de la calidad de vida en el cáncer de próstata (319).**

**Cuestionarios de evaluación general de la salud utilizados en el cáncer de próstata.**

Se han utilizado cuestionarios de evaluación general de la salud para evaluar el impacto del diagnóstico y el tratamiento del CaP que señalan el importante impacto en la salud física, mental y social de los varones (320).

En nuestro medio se han utilizado cuestionarios validados internacionalmente para evaluar la CdV de forma general, en los pacientes tratados de CaP. (321).

Se ha comprobado la utilidad de la escala usada por Wei y col. Para comparar la CdV de pacientes con CaP localizado posterior a tratamientos convencionales (322).

La CdV a largo plazo después del tratamiento con braquiterapia en próstata no mostró ningún beneficio en relación con la prostatectomía radical o la radioterapia y puede ser menos favorable en algunos dominios. Los adyuvantes hormonales pueden asociarse con un deterioro significativo de la CVRS. La libre de progresión de la supervivencia está asociada con los beneficios de CdV. Estos hallazgos facilitan el asesoramiento del paciente con respecto a expectativas de CdV y resaltar la necesidad de estudios prospectivos sensibles a la evaluación de los síntomas irritativos y preocupaciones hormonales, además de incontinencia, sexual y ritmos intestinales como señaladores de CdV. (322).

Cada puntuación de dominio EPIC CVRS (incontinencia urinaria, síntomas irritativos / obstructivos; intestino; sexual; hormonal) mostró una diferencia significativa entre al menos

uno de la próstata grupos de terapia de pacientes con cáncer en comparación con hombres de control, sugiriendo que cada uno de estos dominios es clínicamente relevante.

Además, el deterioro informado por el paciente en estos dominios fue significativo, como lo demuestran las diferencias observadas en los puntajes de subescala de incompetencia (322).

### **Calidad de vida medida con cuestionario SF-36**

Uno de los instrumentos de medida de la CVRS más conocidos y utilizados a nivel internacional es el SF 36. Fue desarrollado en los años 90 en los Estados Unidos, para su uso en estudios de resultados médicos. Se desarrolló a partir de una batería de cuestionarios que incluían cuarenta conceptos relacionados con la Salud.

El cuestionario SF 36 tiene una buena validez, fiabilidad y sensibilidad al cambio, lo que hace que este instrumento obtenga una recomendación tipo A. Es decir, cumple 5 o más criterios de calidad métrica. Los expertos y aquellos profesionales que lo han utilizado refieren varias razones para su uso. Primera, que cuenta con varias versiones (36, 12, 8 y 6 ítems), lo que facilita su generalización y uso en diversos ámbitos y con diferentes objetivos. Además, las distintas versiones han mostrado buenas propiedades métricas en diferentes pacientes, poblaciones y países. Segunda, se muestra como un instrumento efectivo y fiable para medir los resultados clínicos. Tercera, que ha sido validado en España y, por tanto, permite realizar comparaciones entre pacientes, con diversos problemas de Salud, enfermedades e intervenciones sanitarias, y la población general de referencia. En la tabla 5 se muestran el número de ítems por cada una de las escalas o componentes valorado con este cuestionario. Los ítems detectan tanto cambios positivos como negativos de la Salud (323).

Dimensiones	Nº de Items
<i>Función Física</i>	10
<i>Rol: problemas físicos</i>	4
<i>Dolor</i>	2
<i>Percepción de la Salud General</i>	5
<i>Cambio de la Salud en el tiempo</i>	1
<i>Vitalidad</i>	4
<i>Función Social</i>	2
<i>Salud Mental</i>	5
<i>Rol: problemas emocionales</i>	3

Tabla 5. Items del SF 36 por cada una de las escalas.

En consecuencia, el SF 36 es un instrumento completo que permite la evaluación de la CVRS genérica o estado de Salud y se recomienda su uso clínico con el objetivo de valorar los resultados obtenidos por las intervenciones asistenciales o de atención en base a la opinión de los pacientes con un instrumento fiable, valido y con sensibilidad al cambio producido. Sobre todo, cuando las tasas de curación y/o pronóstico de dos tratamientos son iguales; pero pueden existir diferencias por las implicaciones vitales y sociales ligadas a cada uno de los tratamientos (caso de tratamiento con efectos secundarios relevantes o cuando producen limitaciones en la vida del enfermo).

También, debe utilizarse para valorar la satisfacción de los pacientes con el servicio prestado y para valorar la reintegración a la vida normal con una enfermedad o problema incapacitante y en caso de la cirugía pélvica.

**En pacientes intervenidos de prostatectomía radical robótica** se midió el impacto en la CdV a lo largo del primer año postoperatorio producido por la incontinencia urinaria y la disfunción eréctil como principales efectos secundarios de la prostatectomía radical robótica (PRAR) en 255 casos mediante el análisis de 587 cuestionarios SF-36 rellenos

preoperatoriamente y 1, 3, 6, 9 y 12 meses tras la intervención. Asimismo, se evaluaron las puntuaciones en función de la técnica de preservación nerviosa y según el grado de continencia urinaria y erección al año de seguimiento.

Se encontró que todas las puntuaciones descendieron en el primer mes postoperatorio, a excepción del dominio Salud Mental. El dominio más afectado fue el Rol físico, seguido de la Función social y el Rol emocional, con disminuciones de 44, 22 y 18,8 puntos, respectivamente. Al año, todos los dominios se normalizaron. La preservación nerviosa interfascial bilateral mostró puntuaciones superiores a la interfascial unilateral y la extrafascial. Los dominios que más difirieron entre el mejor y el peor grado de continencia urinaria y de erección fueron el Rol emocional y el Rol físico, con diferencias más pronunciadas en el caso de la incontinencia. Los autores concluyen que hay una recuperación de la calidad de vida durante el primer año postoperatorio. La preservación nerviosa bilateral se asocia a una mejor calidad de vida tras la PRAR. La incontinencia urinaria parece causar una afectación mayor que la disfunción eréctil (tabla 6) (324).

Tabla 6. Contenidos de la Escala SF-36			
Dimensión N.º de Items		Significación de las puntuaciones de 0 a 100	
		«Peor» puntuación (0)	«Mejor» puntuación (100)
Función física	0	Muy limitado para llevar a cabo todas las actividades físicas, incluido bañarse o ducharse, debido a la salud.	Lleva a cabo todo tipo de actividades físicas, incluidas las más vigorosas sin ninguna limitación debido a la salud.
Rol físico		Problema con el trabajo u otras actividades diarias debido a la salud física.	Ningún problema con el trabajo u otras actividades diarias debido a la salud física.

Dolor corporal		Dolor muy intenso extremadamente limitante.	Ningún dolor ni limitaciones debido a él.
Salud general		Evaluá como mala la propia salud y cree posible que empeore.	Evaluá la propia salud como excelente .
Vitalidad		Se siente cansado y exhausto todo el tiempo.	Se siente muy dinámico y lleno de energía todo el tiempo.
Función social		Interferencia externa muy frecuente con las actividades sociales normales , debido a los problemas físicos o emocionales.	Lleva a cabo las actividades sociales normales sin ninguna interferencia debido a problemas físicos o emocionales.
Rol emocional		Problemas con el trabajo y otras actividades diarias debido a problemas emocionales.	Ningún problema con el trabajo y otras actividades diarias debido a problemas emocionales.
Salud mental		Sentimiento de angustia y depresión todo el tiempo.	Sentimiento de felicidad, tranquilidad y calma durante todo el tiempo.
Item de Transición de salud		Cree que su salud es mucho peor ahora que hace 1 año.	Cree que su salud general es mucho mejor ahora que hace 1 año.

Tabla 6. Escala SF 36 tomada de “The Spanish version of the Short Form 36 Health Survey: a decade of experience and new developments” “El Cuestionario de Salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos” (325).

Actualmente ya se ha desarrollado la versión 2.0 de la familia de cuestionarios SF-36 en español, aunque por el momento no hay datos sobre su validación y, sobre todo, no hay estudios comparativos con la versión 1 (tabla 7) (325).

	N.º de ítems			N.º de niveles			Puntuación*		
	F-36	F-12	F-8	F-36 V1	F-36 V2	F-36 V1	F-36 V2	F-12	F-8
Puntuaciones									
PCS		2				0(10)	0(10)	0(10)	0(10)
MCS		2				0(10)	0(10)	0(10)	0(10)
Función física	0			1	1	-100	0(10)	0(10)	0(10)
Rol físico					7	-100	0(10)	0(10)	0(10)
Dolor corporal				1	1	-100	0(10)	0(10)	0(10)
Salud general				1	1	-100	0(10)	0(10)	0(10)



Vitalidad				1	7	-100	0(10)	0(10)	0(10)
Función social						-100	0(10)	0(10)	0(10)
Rol emocional					3	-100	0(10)	0(10)	0(10)
Salud mental				6	1	-100	0(10)	0(10)	0(10)
Item de Transición de salud									
<p>*Las puntuaciones 0-100 tienen este rango y se interpreta como el peor y el mejor estado de salud, respectivamente: en las puntuaciones 50 (10), la población de referencia tiene una media de 50 con una desviación estándar de 10, por lo que valores superiores o inferiores a 50 indican un mejor o peor estado de salud, respectivamente, que la población de referencia.</p>									

Tabla 7 Características de las diferentes versiones del cuestionario SF 36. Tomada de “The Spanish version of the Short Form 36 Health Survey: a decade of experience and new developments” “El Cuestionario de Salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos” (325).

El estudio “Calidad de vida relacionada con la salud a largo plazo en pacientes tratados de cáncer de próstata órganoconfinado” investiga el impacto en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de las distintas opciones terapéuticas. Concluye que el tratamiento del cáncer de próstata afecta a la calidad de vida de dichos pacientes. La monoterapia curativa afecta menos la calidad de vida. La incontinencia y las fístulas producen más deterioro que problemas obstructivos o inflamatorios del tracto urinario (321).

Calidad de vida en pacientes con cáncer de próstata en programa de vigilancia activa del Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín (HUGCDN):

La vigilancia activa (VA) en el cáncer de próstata tiene como objetivo retrasar e incluso evitar el tratamiento en pacientes en estadios clínicamente localizados y con bajo riesgo de progresión.

Un estudio observacional prospectivo se planteó como objetivo proporcionar una revisión narrativa sobre la calidad de vida en pacientes incluidos en el programa de seguimiento de vigilancia activa en cáncer de próstata del HUGCDN. (326).

Basados en la realización de cuestionarios de calidad de vida en una serie consecutiva de 137 pacientes, en un periodo comprendido entre el 10 de marzo de 2009 y 1 de octubre de 2017 en el programa de vigilancia activa en pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo del HUGCDN. Se han llevado a cabo 4 cuestionarios que engloban función eréctil (IIEF; ICIQ-MLUTS<sub>sex</sub>), sintomatología urinaria (IPSS) y evaluación general de calidad de vida subdivida en diversas escalas (FACT-P). Reflejan como resultados una mediana de edad de 66 años y una mediana de seguimiento de 21.45 meses, de los cuestionarios realizados en el centro de estudio (n=24), el 61% de los pacientes no presentan síntomas ni signos de disfunción eréctil (DE) según el cuestionario IIEF. El 48% de pacientes presentó un IPSS leve comprendido entre 0-7. ICIQ\_MLUTS<sub>sex</sub> destacó una puntuación media de 1.83 sobre una escala con valores comprendidos entre 0-12, asumiendo dicho resultado como una sintomatología media sin disfunción eréctil asociada. Así mismo se objetivó una calidad de vida conservada en el cuestionario FACT-P, con un 81% de pacientes que no se consideraban enfermos, 71% de pacientes que han aceptado su enfermedad y un 91% muy contentos con su calidad de vida actual. Lo que concluye que la vigilancia activa en el cáncer de próstata de bajo riesgo equivale a preservar calidad de vida; tanto desde el punto de vista miccional, sexual como anímico (326).

En la actualidad se dispone de varios instrumentos específicos para la evaluación de la CdV de manera específica para los pacientes con CaP. Se necesitan comparaciones directas entre los distintos instrumentos de medición de la calidad de vida en esta enfermedad para identificar la validez y la extrapolación de los resultados de uno a otro y su aplicación a la práctica diaria. Cada uno de estos instrumentos mide distintas variables de la calidad de vida de los pacientes (tabla 8) **(305)**.

Instru mento	Características
FACT -P	Preguntas: 39 Espacio de tiempo : últimos 7 días Área: física, social/familiar, emocional, funcional/bienestar, relación con el médico, síntomas del cáncer de próstata.
EORT C-QLQ-Pr 25	Preguntas : 46 Espacio de tiempo : últimos 7 días. Áreas: salud global, función física, actividad laboral, función emocional, función cognitiva, función social, síntomas ( dolor, astenia, nauseas, disnea, pérdida de apetito, diarrea o insomnio), síntomas directamente relacionados con el cáncer de próstata.
UCL A-PCI	Preguntas : 20 Espacio de tiempo : últimas 4 semanas. Áreas: función urinaria, sexual e intestinal.
EPIC	Preguntas : 32 Espacio de tiempo : últimas 4 semanas. Áreas: función urinaria, hábitos intestinales, función sexual, función hormonal, satisfacción general.

PROS QOLI	<p>Preguntas : 10</p> <p>Espacio de tiempo : últimas 24 h.</p> <p>Áreas: dolor, actividad física, astenia, apetito, estreñimiento, relación familiar/marital, humor, pérdida de orina, bienestar general.</p>
QOL M-P14	<p>Preguntas : 14</p> <p>Espacio de tiempo : últimos 7 días.</p> <p>Áreas: impacto del dolor en la movilidad, alivio del dolor, adormecimiento, pérdida de pelo, cambios en el gusto.</p>
CAVI PRES	<p>Preguntas: Versión corta (CAVIPRES-20) y versión extendida (CAVIPRES-30)</p> <p>Espacio de tiempo : últimas 4 semanas.</p> <p>Áreas: aspectos psicológicos, esperanza y futuro, vida sexual, apoyo social y de la pareja, información y comunicación.</p>
<p>CAVIPRES: Cuestionario Español De Calidad de Vida en Pacientes con Cáncer de Próstata; EPIC: Expanded Cancer Index, EORTC-QLQ-PR25: Europe Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of life Questionnaire-PR25; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate; PROSQOLI: Prostate Quality of Life Index; QOLM-P14: Quality of Life Module-Prostate Cancer 14; UCLA-PCI: University California Los Angeles-Prostate Cancer Index.</p>	

Tabla 8. Instrumentos específicos para la medición de la calidad de vida de los pacientes con cáncer de próstata (327).

Valore las siguientes situaciones, pensando en cómo se ha encontrado en las últimas semanas	En las últimas cuatro semanas, ¿con qué frecuencia se ha encontrado en esta situación?				
	Siempre	Muchas veces	A mitad de las veces	Pocas veces	Nunca
Aspectos psicológicos					
1. Mi enfermedad me preocupa	1	2	3	4	5
2. Pienso en mi enfermedad	1	2	3	4	5
3. Me preocupa encontrarme peor	1	2	3	4	5
4. Mi enfermedad afecta negativamente a mi vida	1	2	3	4	5
Esperanza y Futuro					
5. Vivo el presente con ilusión	1	2	3	4	5
6. Veo el futuro con optimismo	1	2	3	4	5
7. A pesar de mi enfermedad, soy capaz de disfrutar de la vida	1	2	3	4	5
Vida sexual					
8. Tengo problemas para alcanzar el orgasmo	1	2	3	4	5
9. Tengo problemas para eyacular	1	2	3	4	5
10. «Me quedo a medias» en mis relaciones sexuales	1	2	3	4	5
Apoyo social y pareja					

11. La familia me ayuda con mi enfermedad	1	2	3	4	5
12. A pesar de la enfermedad y sus consecuencias, me siento unido a mi pareja	1	2	3	4	5
13. Mi pareja me ayuda y colabora para solucionar mis problemas sexuales	1	2	3	4	5
14. Me siento entendido y apoyado por mis amigos	1	2	3	4	5
15. Los profesionales sanitarios me apoyan respecto a mi problema de impotencia	1	2	3	4	5
Indique su grado de acuerdo o desacuerdo con las siguientes afirmaciones, teniendo en cuenta cómo se ha encontrado en las últimas cuatro semanas	¿En qué medida está de acuerdo o en desacuerdo con las siguientes afirmaciones?				
	Totalmente de acuerdo	En desacuerdo	Totalmente en desacuerdo		
16. En general, creo que necesito más información sobre mi enfermedad	1	2	3	4	5
17. He tenido la necesidad de hablar de mi enfermedad con alguien	1	2	3	4	5
18. Creo que intercambiar experiencias con otras personas me daría un poco más de confianza	1	2	3	4	5

Tabla 9. Cuestionario Español de Calidad de Vida en Pacientes con Cáncer de Próstata en su versión corta para su aplicación en la práctica clínica diaria (328).

	S	M	L	P	N
	iempre	uchas veces	a mitad de las veces	ocas veces	unca
Aspectos psicológicos					
1.Mi enfermedad me preocupa	1	2	3	4	5
2.Mi enfermedad me impide hacer vida normal	1	2	3	4	5
3.Pienso en mi enfermedad	1	2	3	4	5
4.Necesito hablar de las preocupaciones o miedos que me causa mi enfermedad	1	2	3	4	5
5.Me preocupa cómo evoluciona mi enfermedad	1	2	3	4	5
6.Me preocupa encontrarme peor	1	2	3	4	5
7.Mi enfermedad afecta negativamente a mi vida	1	2	3	4	5
8.Me molesta que me consideren un enfermo de cáncer	1	2	3	4	5
Esperanza y Futuro					
9.Vivo el presente con ilusión	1	2	3	4	5
10.Veo el futuro con optimismo	1	2	3	4	5
	1	2	3	4	5

11.A pesar de mi enfermedad, soy capaz de disfrutar de la vida	1	2	3	4	5
12.Mi enfermedad hace que aprecie más algunas cosas de la vida					
Vida sexual					
13.Tengo problema de erección	1	2	3	4	5
14.Tengo problemas para alcanzar el orgasmo	1	2	3	4	5
15.Tengo problemas para eyacular	1	2	3	4	5
16.Siento que mi vida sexual se ha acabado debido a mi enfermedad	1	2	3	4	5
17.He perdido el interés por el sexo a causa de mi enfermedad					
18.«Me quedo a medias» en mis relaciones sexuales					
Apoyo social y pareja					
19.La familia me ayuda con mi enfermedad y su tratamiento	1	2	3	4	5
20.A pesar de la enfermedad y sus consecuencias, me siento unido a mi pareja	1	2	3	4	5
21.Aunque mi pareja me comprende, a mi me sigue preocupando mi problema de erección	1	2	3	4	
22.Mi pareja me ayuda y colabora para solucionar mis problemas sexuales	1	2	3	4	5
23.Me siento entendido y apoyado por mis amigos	1	2	3	4	
24.Los profesionales sanitarios me apoyan respecto a mi problema de impotencia					



Indique su grado de acuerdo o desacuerdo con las siguientes afirmaciones, teniendo en cuenta cómo se ha encontrado en las últimas cuatro semanas	¿En qué medida está de acuerdo o en desacuerdo con las siguientes afirmaciones?				
	T otalment e de acuerdo	D e acuerdo	N o estoy seguro	E n desacuer do	T otalment e en desacuer do
25.En general, creo que necesito más información sobre mi enfermedad	1	2	3	4	5
26.En general, creo que debería de haber tenido más información sobre las secuelas que me quedarían	1	2	3	4	5
27.Me gustaría que hubiera un servicio de apoyo para personas que tenemos esta enfermedad	1	2	3	4	5
28.He tenido la necesidad de hablar de mi enfermedad con alguien	1	2	3	4	5
29.Creo que intercambiar experiencias con otras personas me daría un poco más de confianza	1	2	3	4	5
30.Me gustaría estar a solas con mi médico para preguntarle todas mis dudas	1	2	3	4	5

Tabla 10. Cuestionario Español de Calidad de Vida en Pacientes con Cáncer de Próstata en su versión extendida para su aplicación en el contexto de la investigación clínica (328).



## **II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



## **1.Hipótesis**

La importancia de la medición de resultados en los estados de salud de pacientes recientemente, ha sido reconocida como de vital importancia para evaluar la calidad asistencial y valorar el coste-efectividad de los servicios sanitarios. Las alternativas de tratamiento del cáncer de próstata impactan de diferente forma en la calidad de vida relacionada con la salud, motivo que justifica la realización de este estudio.

## **2.Objetivos:**

- 1.Conocer el impacto en la calidad de vida relacionada con la salud atribuible al tratamiento del cáncer de próstata órgano confinado.
- 2.Investigar la relación de los efectos secundarios en las diferentes modalidades terapéuticas del cáncer de próstata con el deterioro en la calidad de vida relacionada con la salud.



## **III.MATERIAL Y MÉTODO**





## **1. Generalidades.**

Se realiza un estudio observacional multicéntrico de carácter prospectivo de 406 pacientes con CPOC tratados desde enero del año 2015.

El estudio fue presentado y aprobado por la Comisión de Investigación del Complejo Asistencial de Salamanca.

El estudio fue presentado y aprobado por el Comité Ético y la Comisión de Investigación del Complejo Asistencial de Salamanca.

A partir de la información contenida en los historiales clínicos, se elaboró un documento Excel que recoge los datos correspondientes a las variables investigadas.

Los datos se analizaron con estadística descriptiva e inferencial con el paquete estadístico NCSS277/GESS2007. Se consideró significativo  $p < 0.05$ .

## **2. Instalaciones**

Es un estudio realizado por el Grupo de Investigación tutelado en el Programa de Doctorado de Cirugía y Odontología con vínculos con APFIEQ-CyL (Asociación para la Promoción de la Formación e Investigación en Especialidades Quirúrgicas en Castilla y León) a su vez relacionada con el Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca. La recolección de datos se lleva a cabo sobre la documentación clínica del Grupo de Investigación, que comienza a ser construida en abril de 1996 y llega hasta la fecha de registro de este proyecto doctoral.

El Grupo de Investigación tiene su sede en el Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca, Avda. Alfonso X El Sabio s/n. 37007 Salamanca.

## **3. Método**

### **3.1. Selección muestral.**

La selección muestral se obtiene de los pacientes tratados de CPOC en los centros asistenciales que intervienen en la investigación, tomando como referencia la fecha de uno de enero de 2015 y seleccionando secuencialmente de forma sucesiva y prospectiva a todos los pacientes tratados hasta obtener un tamaño muestral adecuado.

El tamaño de la muestra fue calculado con el software Epidat 3.1 para comparar grupos que son tratados por CPOC obteniendo un mínimo por grupo de 100.

### **3.2. Diseño del estudio.**

Se trata de un estudio prospectivo observacional. En los pacientes en los que el CPOC, son informados del carácter maligno de la enfermedad y de las alternativas de tratamiento. Se les informa de las posibilidades terapéuticas: cirugía radical, radioterapia externa, braquiterapia, otras modalidades y combinaciones. Se les informa de que sus datos clínicos serán utilizados para realizar este estudio por un grupo de investigación multidisciplinar. Se les explica que sus datos serán controlados y utilizados para cumpliendo las leyes vigentes, y firman el consentimiento de aceptación de permiso para que sean utilizados dichos datos.

### **3.3. Grupos de estudio.**

La muestra se dividió en cuatro grupos de estudio, correspondientes al distinto método de abordaje quirúrgico:

Grupo A (GA: n=104): pacientes con CPOC tratados con prostatectomía radical (PR).

Grupo B (GB: n=102): pacientes con CPOC tratados con radioterapia externa (RTE).

Grupo C (GC: n=100): pacientes con CPOC tratados con braquiterapia (BT).

Grupo D (GD: n=100): pacientes con CPOC que reciben tratamiento diferente a monoterapia con PR, RT o BT.

### **3.4. Variables estudiadas.**

-Edad.

.-Antígeno prostático específico (PSA).

.-Índice de masa corporal (IMC).

.-Estadio tumoral TNM: se codificó para favorecer el análisis estadístico como sigue:

1-T1a

2 – T1b

3 – T1c

4 – T2a

5 – T2b

6 – T2c

7– T3a

8-T3b

.-Anatomía Patológica: puntuación de Gleason.

.-Edad del médico.

.-Diagnósticos secundarios.

.-Antecedentes quirúrgicos.

.-Hábitos tóxicos.

.-Situación después del tratamiento: incontinencia urinaria (IU), infección del trato urinario (ITU), vejiga hiperactiva (VH), síntomas del trato urinario inferior (STUI) obstructivos, hematuria, fístula vesico/uretro – rectal, dolor – inflamación pelvianas, ansiedad/depresión de novo, resultados en el test de calidad de vida relacionado con la salud SF-36.

### **3.5.Consentimientos informados de los pacientes (Real Decreto 651/93).**

El material de estudio son historiales clínicos de varones que han sido tratados de CaP. Todos los investigadores participantes en esta investigación cumplieron estrictamente la Legislación específica por Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo y cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica del Ministerio de Sanidad y Consumo y de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. En ningún momento se realizaron actuaciones añadidas sobre los pacientes o individuos. En todo momento los datos han sido controlados y utilizados para el estudio cumpliendo las leyes vigentes, incluida la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica, publicada en BOE número 159, de 04/07/2007, con referencia BOE-A-2007-12945, y última actualización del 02/06/2011.

### **3.6.Análisis estadístico.**

Se analizan los resultados con estadística descriptiva, t de Student, Chi<sup>2</sup>, test exacto de Fisher, análisis de la varianza ANOVA (con test de Scheffe's para muestras normales y Kruskal Wallis para otras distribuciones), estudios de correlación de Pearson y Spearman. Se aceptó una significación estadística para  $p < 0,05$ .

### **3.7.Conflicto de intereses**

El estudio se lleva a cabo sin presentar conflicto de intereses: Los investigadores no fueron incentivados. No se realizaron tratamientos adicionales, pruebas adicionales o gastos adicionales a los ordinarios del proceso presentado por los pacientes según los estándares de Guías de Buena Práctica Clínica y Guía de la Asociación Europea de Urología. Los gastos originados por el procesamiento de los datos y la logística fueron soportados por el Grupo de Investigación tutelado en el Programa de Doctorado de Cirugía y Odontología con vínculos con APFIEQ-CyL (Asociación para la Promoción de la Formación e Investigación en Especialidades Quirúrgicas en Castilla y León) a su vez relacionada con el Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca.

## **IV.RESULTADOS**



## 1.Edad del paciente.

### 1.01.EDAD en grupo GG y subgrupos GA,GB,GC,GD.

La Edad media fue 69,24 años, SD 8,27, mediana 69, rango 38-83 (figura 2).

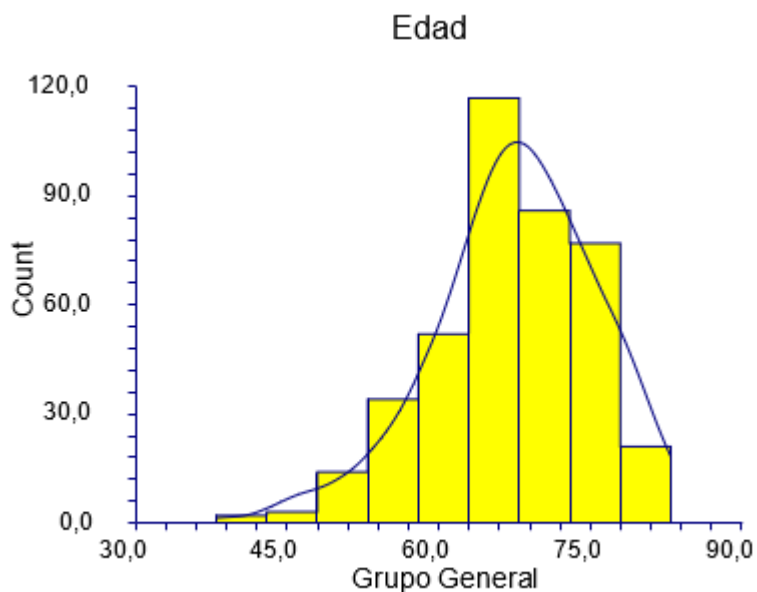


Figura 18. Distribución de la edad en la muestra general.

La tabla 11 y las figuras 18 y 19 muestran la edad en los grupos. La edad en GC fue inferior 61,26 ( $p=0,0001$ ).

Grupo	Edad media	Sd	Mediana	Rango
GA	68,19	5,60	68	55-78
GB	71,44	7,31	63,5	45-82
GC	61,26	6,46	63	49-69
GD	69,24	8,27	69	38-83

Tabla 11. Edad en GA, GB, GC, GD.

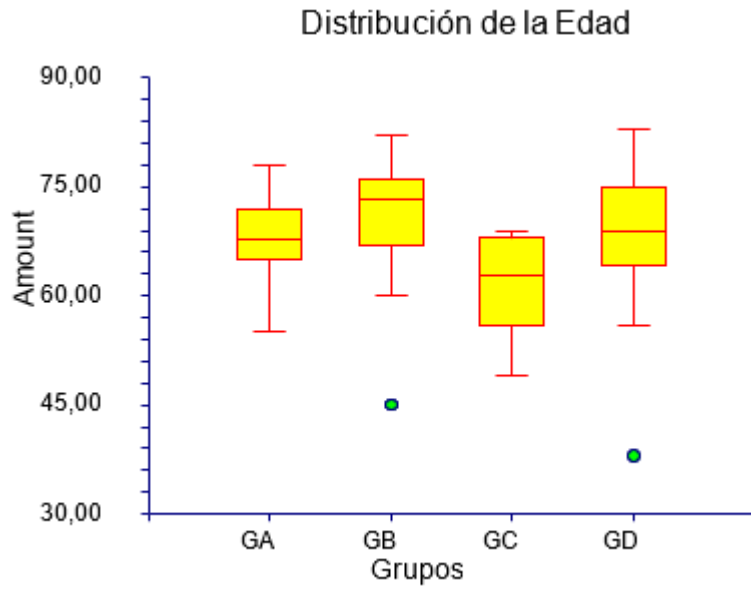


Figura 19. Distribución de la edad.

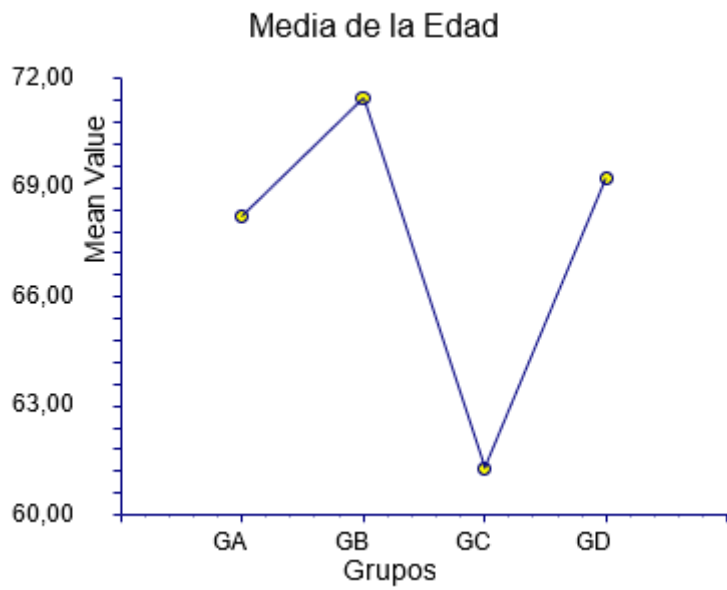


Figura 20. Media de la edad.



## 2. Antígeno Prostático Específico (PSA)

### 2.01. Antígeno Prostático (PSA) en grupo GG y subgrupos GA,GB,GC,GD.

La media del Antígeno Prostático (PSA) fue 8,13, SD 4,54, mediana 6,9, rango 1,12-25 (figura 21).

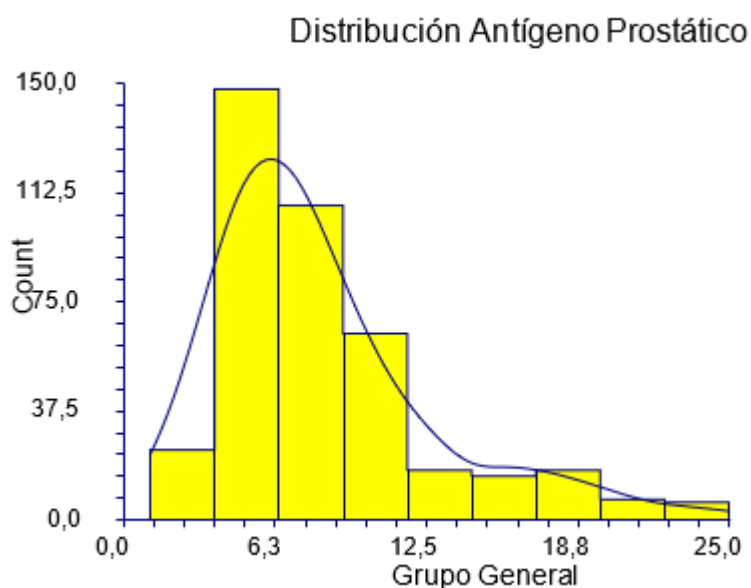


Figura 21. Distribución del Antígeno Prostático (PSA) en la muestra general.

La tabla 12 y las figuras 22 y 23 muestran el Antígeno Prostático (PSA) en los grupos. El Antígeno Prostático (PSA) en GC fue inferior 6,23 ( $p=0,0001$ ).

Grupo	PSA media	SD	Mediana	Rango
GA	7,50	4,54	6,45	1,12-21,2
GB	10,43	5,31	8,77	2,89-25
GC	6,23	2,03	5,61	3,8-10,68
GD	8,33	4,51	7	1,12-21,2

Tabla 12. Antígeno Prostático (PSA) en GA, GB, GC, GD.

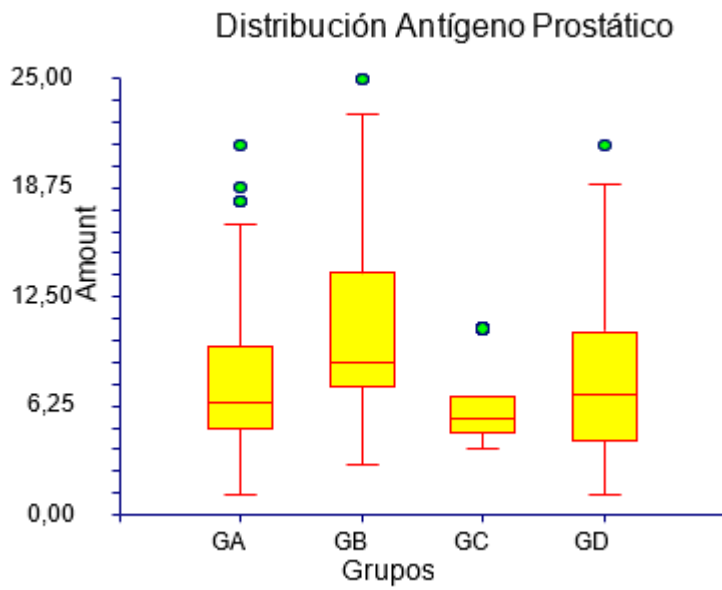


Figura 22. Distribución del Antígeno Prostático (PSA).

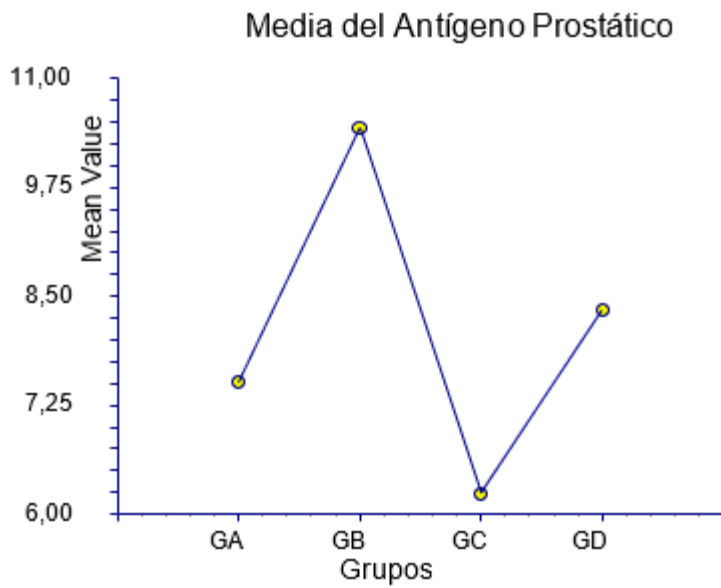


Figura 23. Media del Antígeno Prostático (PSA).

### 3.Índice de Masa Corporal (IMC).

#### 3.01. Índice de Masa Corporal (IMC) en grupo GG y subgrupos GA,GB,GC,GD.

La media del Índice de Masa Corporal (IMC) fue 25.83 kg/m<sup>2</sup>, SD 3.06 , mediana 25.39 , rango 15.51-33.43 (figura 24).

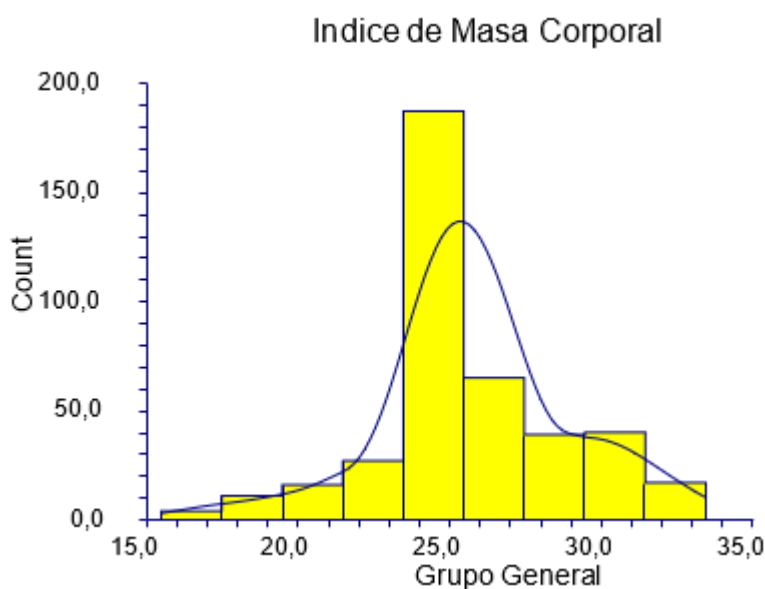


Figura 24. Distribución del Índice de Masa Corporal (IMC) en la muestra general.

La tabla 13 y las figuras 25 y 26 muestran el Índice de Masa Corporal (IMC) en los grupos.

El Índice de Masa Corporal (IMC) en GG fue inferior en el subgrupo GD ( $p=0,0000001$ ).

Grupo	IMC, media	Sd	Mediana	Rango
GA	27.65	2.87	27.32	22.86-33.43
GB	26.91	2.55	25.39	24.98-31.89
GC	25.51	0.40	23.44	25.1-26.13
GD	23.18	3.33	23.21	15.51-30.46

Tabla 13. Índice de Masa Corporal (IMC) en GA, GB, GC, GD.

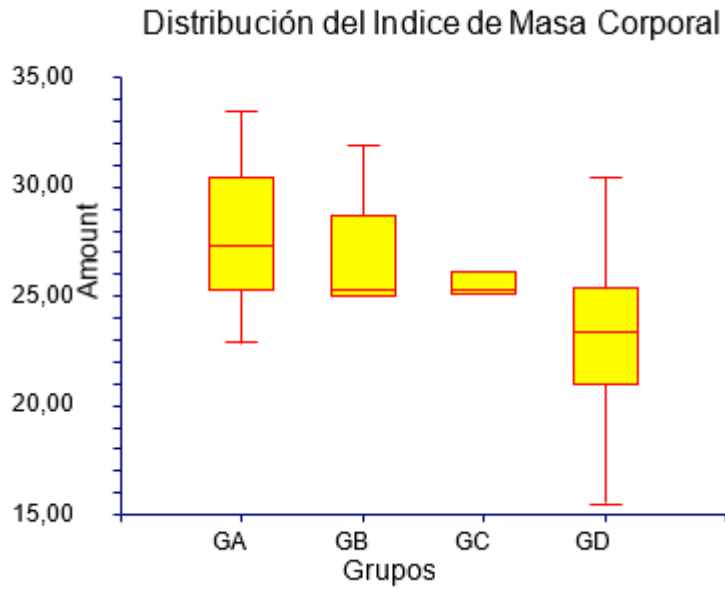


Figura 25. Distribución del Índice de Masa Corporal (IMC).

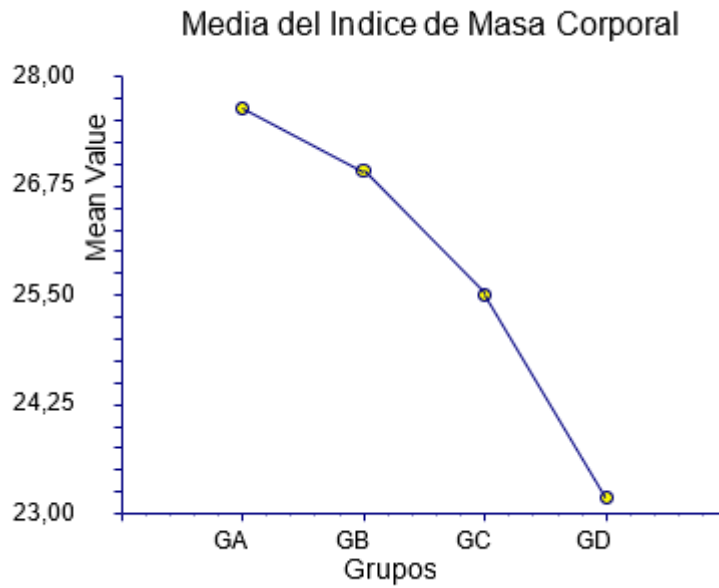


Figura 26. Media del Índice de Masa Corporal (IMC).

#### 4.Estadio Tumoral (TNM)

4.01. Estadío Tumoral (TNM) en grupo GG y subgrupos GA, GB, GC, GD.

La media del Estadío Tumoral (TNM) fue 3.82, SD 1.42, mediana 3, rango 1-8 (figura 27).

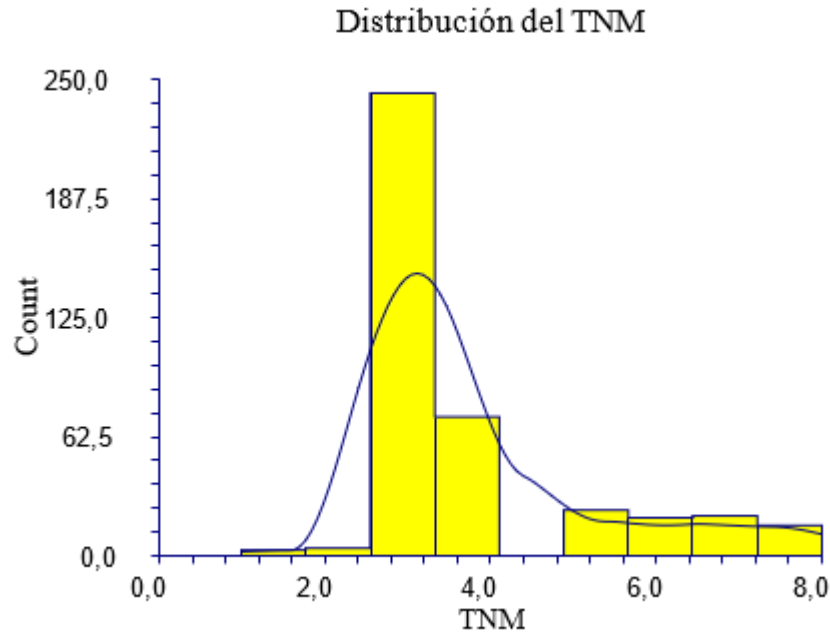


Figura 27. Distribución del Estadío Tumoral (TNM) en la muestra general.

La tabla 14 y las figuras 28 y 29 muestran el Estadío Tumoral (TNM) en los grupos. El Estadío Tumoral (TNM) en GC fue inferior 3.20 ( $p=0,0000001$ ).

Grupo	TNM, media	SD	Mediana	Rango
GA	3.26	0.81	3	1-6
GB	3.74	1.16	3	1-8
GC	3.20	0.45	3	3-5
GD	5.11	1.90	5	2-8

Tabla 14. Estadío Tumoral (TNM) en GA,GB,GC,GD.

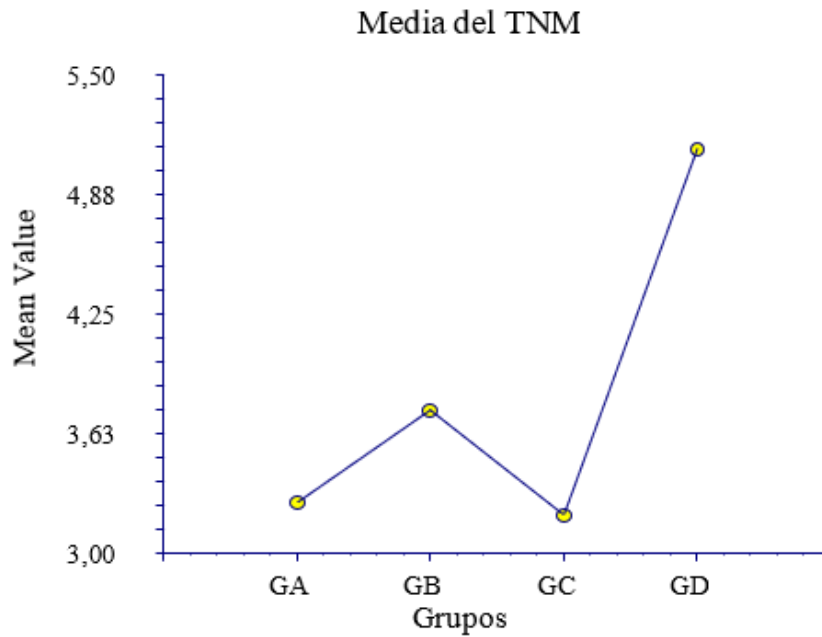


Figura 28. Media del Estadio Tumoral (TNM).

La tabla 15 muestra la distribución del TNM entre los grupos

T	GA	GB	GC	GD	Total
	n=104	n=102	n=100	n=100	
T1a	2	1	0	0	3
T1b	0	0	0	4	4
T1c	84	53	82	27	246
T2a	10	33	16	13	72
T2b	3	9	2	10	24
T2c	5	0	0	15	20
T3a	0	3	0	18	21
T3b	0	3	0	13	16

Tabla 15. Distribución del TNM entre los grupos.

La tabla 16 muestra la comparación de la distribución del TNM entre los grupos.

T	n	%	T	n	%	p
GA-T1a	2	1,92	GB-T1a	1	0,98	1.0000
GA-T1b	0	0	GB-T1b	0	0	1.0000
GA-T1c	84	80,76	GB-T1c	53	51,96	0.0001
GA-T2a	10	9,61	GB-T2a	33	32,35	0.0001
GA-T2b	3	2,88	GB-T2b	9	8,82	0.0807
GA-T2c	5	4,80	GB-T2c	0	0	0.0595
GA-T3a	0	0	GB-T3a	3	2,94	0.1196
GA-T3b	0	0	GB-T3b	3	2,94	0.1196
GA-T1a	2	1,92	GC-T1a	0	0	0.4977
GA-T1b	0	0	GC-T1b	0	0	1.0000
GA-T1c	84	80,76	GC-T1c	82	82	1.0000
GA-T2a	10	9,61	GC-T2a	16	16	0.2130
GA-T2b	3	2,88	GC-T2b	2	2	1.0000
GA-T2c	5	4,80	GC-T2c	0	0	0.0597
GA-T3a	0	0	GC-T3a	0	0	1.0000
GA-T3b	0	0	GC-T3b	0	0	1.0000
GA-T1a	2	1,92	GD-T1a	0	0	0.4977
GA-T1b	0	0	GD-T1b	4	4	0.0560

GA-T1c	84	80,76	GD-T1c	27	27	0.0001
GA-T2a	10	9,61	GD-T2a	13	13	0.5102
GA-T2b	3	2,88	GD-T2b	10	10	0.0462
GA-T2c	5	4,80	GD-T2c	15	15	0.0179
GA-T3a	0	0	GD-T3a	18	18	0.0001
GA-T3b	0	0	GD-T3b	13	13	0.0001
GB-T1a	1	0,98	GC-T1a	0	0	1.0000
GB-T1b	0	0	GC-T1b	0	0	1.0000
GB-T1c	53	51,96	GC-T1c	82	82	0.0001
GB-T2a	33	32,35	GC-T2a	16	16	0.0084
GB-T2b	9	8,82	GC-T2b	2	2	0.0584
GB-T2c	0	0	GC-T2c	0	0	1.0000
GB-T3a	3	2,94	GC-T3a	0	0	0.2463
GB-T3b	3	2,94	GC-T3b	0	0	0.2463
GB-T1a	1	0,98	GD-T1a	0	0	1.0000
GB-T1b	0	0	GD-T1b	4	4	0.0582
GB-T1c	53	51,96	GD-T1c	27	27	0.0003
GB-T2a	33	32,35	GD-T2a	13	13	0.0013
GB-T2b	9	8,82	GD-T2b	10	10	0.8136



GB-T2c	0	0	GD-T2c	15	15	0.0001
GB-T3a	3	2,94	GD-T3a	18	18	0.0004
GB-T3b	3	2,94	GD-T3b	13	13	0.0091
GC-T1a	0	0	GD-T1a	0	0	1.0000
GC-T1b	0	0	GD-T1b	4	4	0.1212
GC-T1c	82	82	GD-T1c	27	27	0.0001
GC-T2a	16	16	GD-T2a	13	13	0.6885
GC-T2b	2	2	GD-T2b	10	10	0.0330
GC-T2c	0	0	GD-T2c	15	15	0.0001
GC-T3a	0	0	GD-T3a	18	18	0.0001
GC-T3b	0	0	GD-T3b	13	13	0.0002

Tabla 16. Comparación de la distribución del TNM entre los grupos.  
La figura 29 muestra la distribución del T en los grupos

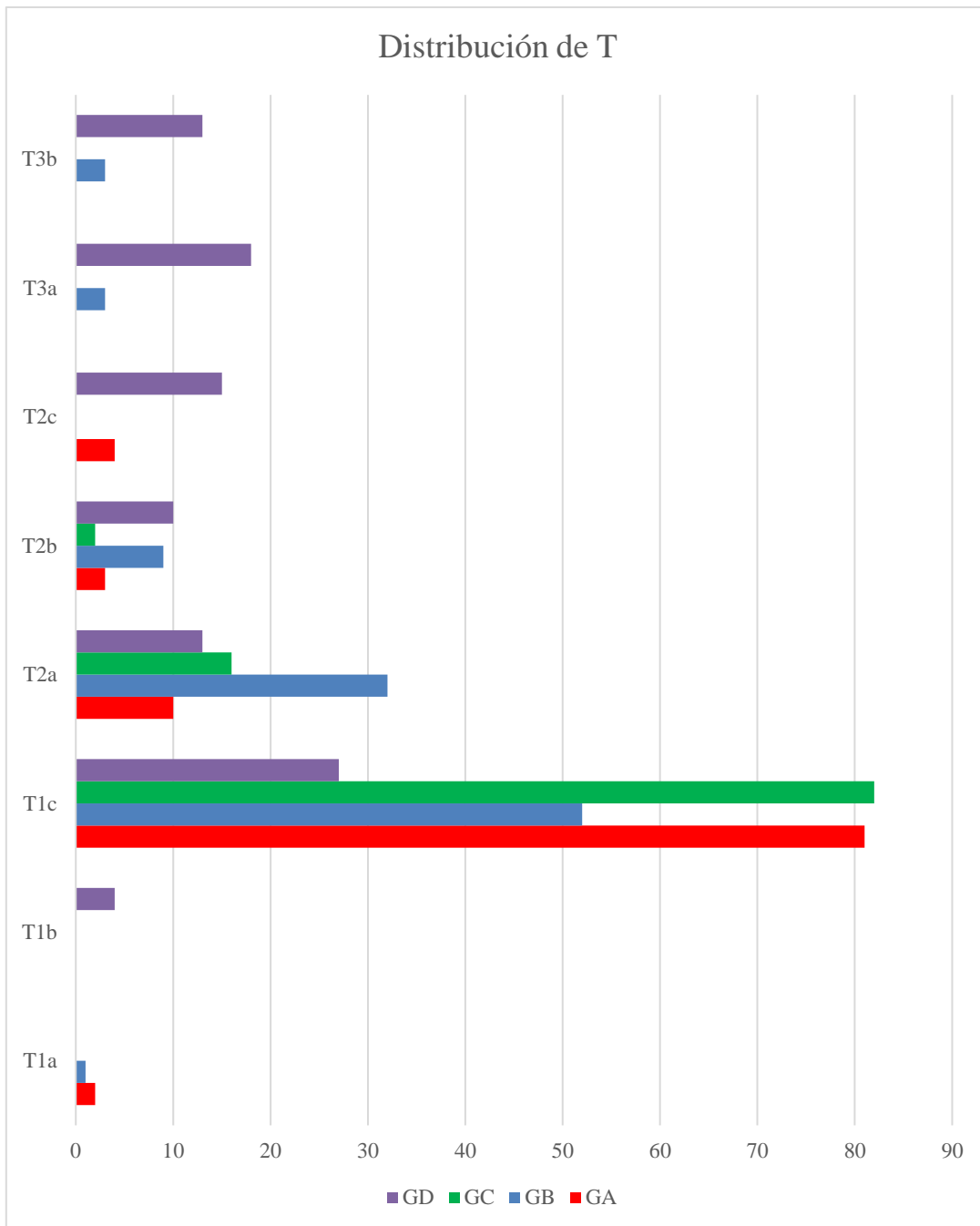


Figura 29. Distribución del T en los grupos.

## 6. Gleason.

### 6.01. Gleason en grupo GG y subgrupos GA,GB,GC,GD.

La media del Gleason fue 6,92, SD 0.92, mediana 7, rango 5-9 (figura 30).

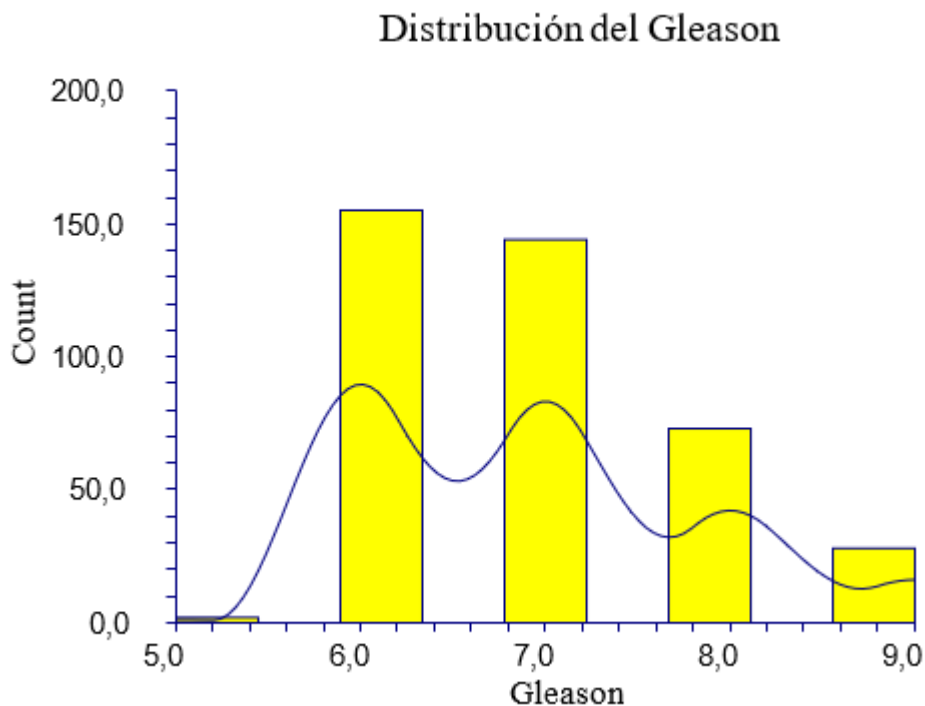


Figura 30. Distribución del Gleason en la muestra general.

La tabla 17 y las figuras 31 y 32 muestran el Gleason en los grupos. El Gleason en GC fue inferior en el grupo GC, 6.14 ( $p=0,0000001$ ).

Grupo	Gleason, media	Sd	Mediana	Rango
GA	6.64	0.71	7	5-8
GB	6.97	0.70	7.55	6-8
GC	6.14	0.35	6	6-7
GD	7.93	0.79	8	7-9

Tabla 17. Gleason en GA, GB, GC, GD.

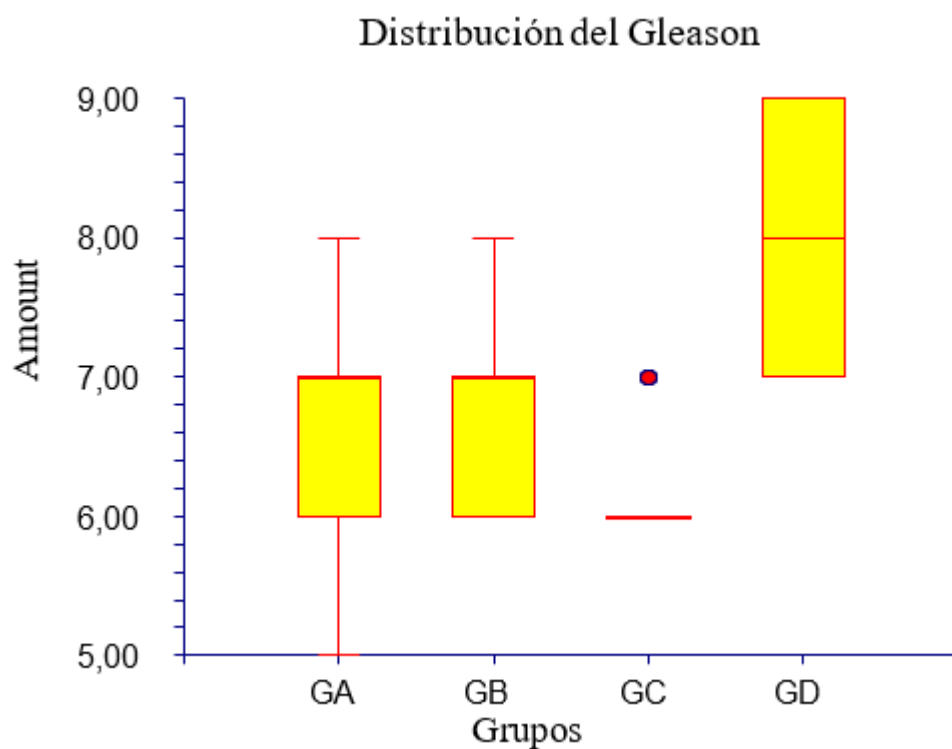


Figura 31. Distribución del Gleason.

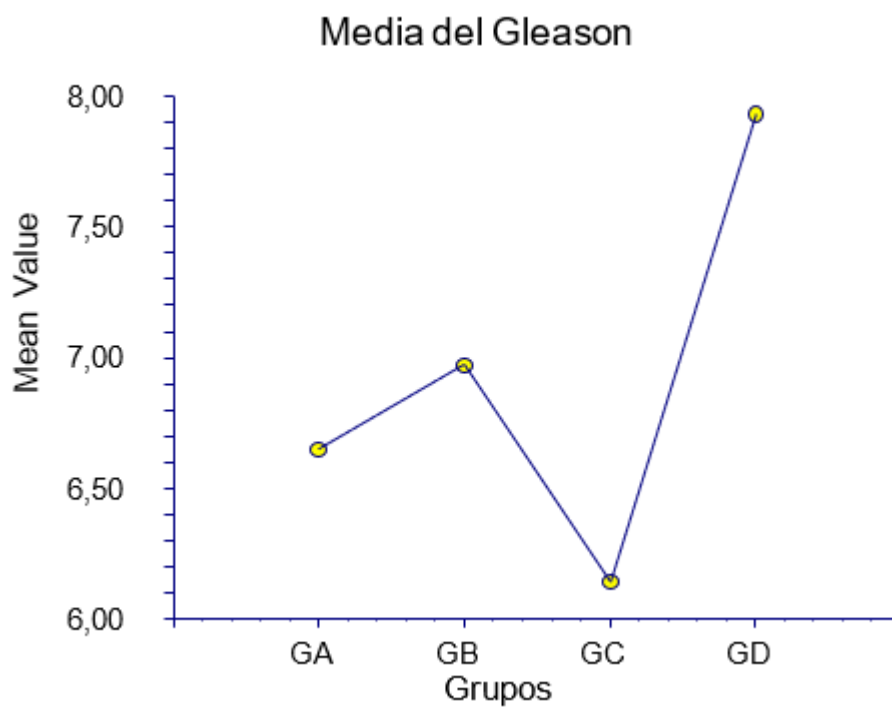


Figura 32. Media del Gleason.

## 6.Edad del Cirujano.

6.01. Edad del Cirujano en la muestra general GG y en los grupos GA, GB, GC, GD.

La Edad del Cirujano media fue 53,43 años, SD 9,24, mediana 56, rango 37-66 (figura 33).

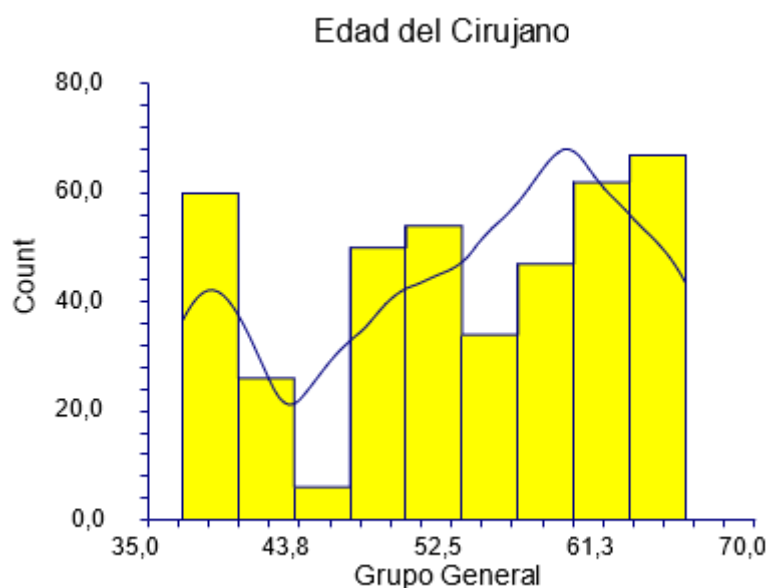


Figura 33. Distribución de la Edad del Cirujano en la muestra general.

La tabla 18 y las figuras 34 y 35 muestran la Edad del Cirujano en los grupos. La Edad del Cirujano en GC fue inferior 50,32 ( $p=0,0000001$ ).

Grupo	Edad del Cirujano, media	SD	Mediana	Rango
GA	50,40	9,14	52,5	37-66
GB	59,20	6,62	60,5	48-66
GC	50,32	9,64	48	38-61
GD	54,61	8,73	56	37-66

Tabla 18. Edad del Cirujano en GA, GB, GC, GD.

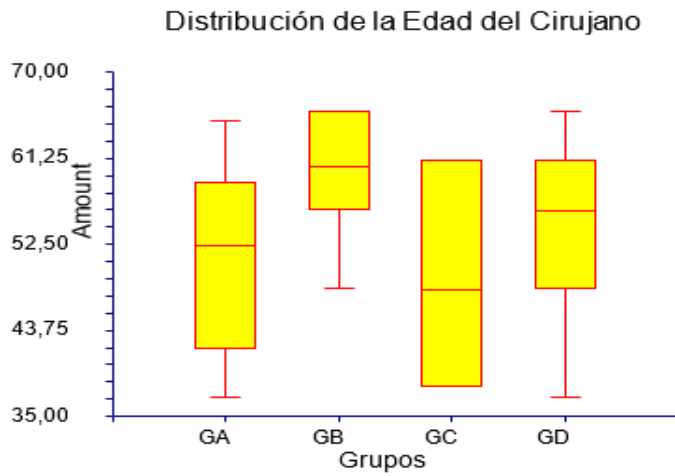


Figura 34. Distribución de la Edad del Cirujano en GA, GB, GC, GD.

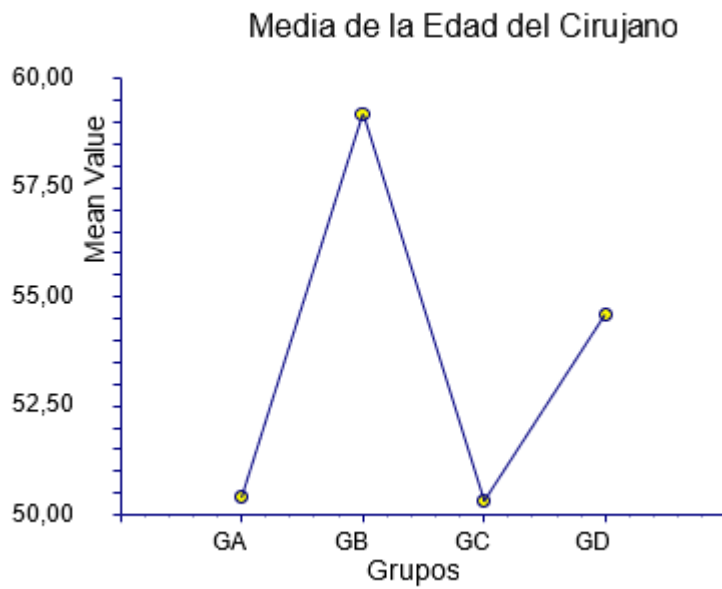


Figura 35. Media de la Edad del Cirujano.

## 7. Diagnósticos Secundarios.

7.01. Diagnósticos secundarios en la muestra general y en los grupos GA, GB, GC, GD.

La tabla 19 muestra la distribución de diagnósticos secundarios y condiciones en la muestra general y en los grupos GA, GB, GC, GD.

Diagnósticos secundarios	Codificación	Grupos				TOTAL
		GA=104	GB=102	GC=100	GD=100	
Circulatorio: HTA	2.1.	76	45	70	31	222
Cardiopatía isquémica	2.2.	24	21	0	14	59
Alteraciones del ritmo cardíaco	2.2.1.	10	10	0	6	26
Diabetes	2.3.					
Tipo 2	2.3.2.	14	15	14	13	56
Digestivo: gastritis, ulcus	2.4.	14	6	0	6	26
Metabólico	2.5.	20	36	42	21	119
Dislipemia	2.5.1.	20	33	28	19	100
Neurológica central	2.6.1.	8	0	14	4	26
Neurológica periférico	2.6.2.	2	0	0	0	2
HBP	2.7.1.	0	6	0	13	19
Otras enfermedades	2.14.	35	12	14	18	79
Antecedentes quirúrgicos	3.					
Abdominal	3.1.	14	36	28	25	103
Pelviano	3.3.	20	30	28	34	112
Tóxicos	5.					
Fumador-no consta	5.2.1.	0	6	0	18	24
Activo Cig/día	5.2.3.	16	7	30	2	55
Exfumador	5.2.4.	12	6	0	6	24

Tabla 19. Distribución de Diagnósticos Secundarios en la muestra general y en los grupos GA, GB, GC, GD.

La tabla 20 muestra la comparación de Diagnósticos Secundarios y condiciones en el grupo de pacientes de los grupos GA y GB.

Diagnósticos secundarios	Codificación	Grupos				
		GA=104	%	GB=102	%	P
Circulatorio: HTA	2.1.	76	73,06	45	44,11	0.0001
Cardiopatía isquémica	2.2.	24	23,07	21	20,58	0.7387
Alteraciones del ritmo cardíaco	2.2.1.	10	9,61	10	9,8	1.0000
Diabetes	2.3.					
Tipo 2	2.3.2.	14	13,46	15	14,7	0.8431
Digestivo: gastritis, ulcus	2.4.	14	13,46	6	5,88	0.0979
Metabólico	2.5.	20	19,23	36	35,29	0.0121
Dislipemia	2.5.1.	20	19,23	33	32,35	0.0383
Neurológica central	2.6.1.	8	7,69	0	0	0.0068
Neurológica periférico	2.6.2.	2	1,92	0	0	0.4976
HBP	2.7.1.	0	0	6	5,88	0.0137
Otras enfermedades	2.14.	35	33,65	12	11,76	0.0002
Antecedentes quirúrgicos	3.					
Abdominal	3.1.	14	13,46	36	35,29	0.0003
Pelviano	3.3.	20	19,23	30	29,41	0.1048
Tóxicos	5.					
Fumador-no consta	5.2.1.	0	0	6	5,88	0.0137
Activo Cig/día	5.2.3.	16	15,38	7	6,86	0.0753
Exfumador	5.2.4.	12	11,53	6	5,88	0.2170

Tabla 20. Comparación de Diagnósticos Secundarios y condiciones en los grupos GA y GB.



La tabla 21 muestra la comparación de Diagnósticos Secundarios y condiciones en los grupos GA y GC.

Diagnósticos secundarios	Codificación	Grupos				p
		GA=104	%	GC=100	%	
Circulatorio: HTA	2.1.	76	73,06	70	70	0.6445
Cardiopatía isquémica	2.2.	24	23,07	0	0	0.0001
Alteraciones del ritmo cardíaco	2.2.1.	10	9,61	0	0	0.0016
Diabetes	2.3.					
Tipo 2	2.3.2.	14	13,46	14	14	1.0000
Digestivo: gastritis, ulcus	2.4.	14	13,46	0	0	0.0001
Metabólico	2.5.	20	19,23	42	42	0.0005
Dislipemia	2.5.1.	20	19,23	28	28	0.1863
Neurológica central	2.6.1.	8	7,69	14	14	0.1780
Neurológica periférico	2.6.2.	2	1,92	0	0	0.4977
HBP	2.7.1.	0	0	0	0	1.0000
Otras enfermedades	2.14.	35	33,65	14	14	0.0011
Antecedentes quirúrgicos	3.					
Abdominal	3.1.	14	13,46	28	28	0.0147
Pelviano	3.3.	20	19,23	28	28	0.1863
Tóxicos	5.					
Fumador-no consta	5.2.1.	0	0	0	0	1.0000
Activo Cig/día	5.2.3.	16	15,38	30	30	0.0184
Exfumador	5.2.4.	12	11,53	0	0	0.0004

Tabla 21. Comparación de Diagnósticos Secundarios y condiciones en los grupos GA y GC.

La tabla 22 muestra la comparación de Diagnósticos Secundarios y condiciones en los grupos GA y GD.

Diagnósticos secundarios	Codificación	Grupos				p
		GA=104	%	GD=100	%	
Circulatorio: HTA	2.1.	76	73,06	31	31	0.0001
Cardiopatía isquémica	2.2.	24	23,07	14	14	0.1078
Alteraciones del ritmo cardíaco	2.2.1.	10	9,61	6	6	0.4372
Diabetes	2.3.					
Tipo 2	2.3.2.	14	13,46	13	13	1.0000
Digestivo: gastritis, ulcus	2.4.	14	13,46	6	6	0.0988
Metabólico	2.5.	20	19,23	21	21	0.8615
Dislipemia	2.5.1.	20	19,23	19	19	1.0000
Neurológica central	2.6.1.	8	7,69	4	4	0.3742
Neurológica periférico	2.6.2.	2	1,92	0	0	0.4977
HBP	2.7.1.	0	0	13	13	0.0001
Otras enfermedades	2.14.	35	33,65	18	18	0.0161
Antecedentes quirúrgicos	3.					
Abdominal	3.1.	14	13,46	25	25	0.0494
Pelviano	3.3.	20	19,23	34	34	0.0001
Tóxicos	5.					
Fumador-no consta	5.2.1.	0	0	18	18	0.0001
Activo Cig/día	5.2.3.	16	15,38	2	2	0.0008
Exfumador	5.2.4.	12	11,53	6	6	0.2181

Tabla 22. Comparación de Diagnósticos Secundarios y condiciones en los grupos GA y GD.

La tabla 23 muestra la comparación de Diagnósticos Secundarios y condiciones en los grupos GB y GC.

Diagnósticos secundarios	Codificación	Grupos				p
		GB=102	%	GC=100	%	
Circulatorio: HTA	2.1.	45	44,11	70	70	0.0002
Cardiopatía isquémica	2.2.	21	20,58	0	0	0.0001
Alteraciones del ritmo cardíaco	2.2.1.	10	9,8	0	0	0.0016
Diabetes	2.3.					
Tipo 2	2.3.2.	15	14,7	14	14	1.0000
Digestivo: gastritis, ulcus	2.4.	6	5,88	0	0	0.0290
Metabólico	2.5.	36	35,29	42	42	0.3862
Dislipemia	2.5.1.	33	32,35	28	28	0.5418
Neurológica central	2.6.1.	0	0	14	14	0.0001
Neurológica periférico	2.6.2.	0	0	0	0	1.0000
HBP	2.7.1.	6	5,88	0	0	0.0290
Otras enfermedades	2.14.	12	11,76	14	14	0.6786
Antecedentes quirúrgicos	3.					
Abdominal	3.1.	36	35,29	28	28	0.2919
Pelviano	3.3.	30	29,41	28	28	0.8770
Tóxicos	5.					
Fumador-no consta	5.2.1.	6	5,88	0	0	0.0290
Activo Cig/día	5.2.3.	7	6,86	30	30	0.0001
Exfumador	5.2.4.	6	5,88	0	0	0.0290

Tabla 23. Comparación de Diagnósticos Secundarios y condiciones en los grupos GB y GC.

La tabla 24 muestra la comparación de Diagnósticos Secundarios y condiciones en el grupo de pacientes de los grupos GB y GD.

Diagnósticos secundarios	Codificación	Grupos		p		
		GB=102	%	GD=100	%	
Circulatorio: HTA	2.1.	45	44,11	31	31	0.0602
Cardiopatía isquémica	2.2.	21	20,58	14	14	0.2655
Alteraciones del ritmo cardíaco	2.2.1.	10	9,8	6	6	0.4358
Diabetes	2.3.					
Tipo 2	2.3.2.	15	14,7	13	13	0.8393
Digestivo: gastritis, ulcus	2.4.	6	5,88	6	6	1.0000
Metabólico	2.5.	36	35,29	21	21	0.0287
Dislipemia	2.5.1.	33	32,35	19	19	0.0365
Neurológica central	2.6.1.	0	0	4	4	0.0582
Neurológica periférico	2.6.2.	0	0	0	0	1.0000
HBP	2.7.1.	6	5,88	13	13	0.0957
Otras enfermedades	2.14.	12	11,76	18	18	0.2393
Antecedentes quirúrgicos	3.					
Abdominal	3.1.	36	35,29	25	25	0.1266
Pelviano	3.3.	30	29,41	34	34	0.5460
Tóxicos	5.					
Fumador-no consta	5.2.1.	6	5,88	18	18	0.0089
Activo Cig/día	5.2.3.	7	6,86	2	2	0.1700
Exfumador	5.2.4.	6	5,88	6	6	1.0000

Tabla 24. Comparación de Diagnósticos Secundarios y condiciones en los grupos GB y GD.

La tabla 25 muestra la comparación de Diagnósticos Secundarios y condiciones en el grupo de pacientes de los grupos GC y GD.

Diagnósticos secundarios	Codificación	GC=100	%	GD=100	%	p
Circulatorio: HTA	2.1.	70	70	31	31	0.0001
Cardiopatía isquémica	2.2.	0	0	14	14	0.0001
Alteraciones del ritmo cardíaco	2.2.1.	0	0	6	6	0.0289
Diabetes	2.3.					
Tipo 2	2.3.2.	14	14	13	13	1.0000
Digestivo: gastritis, ulcus	2.4.	0	0	6	6	0.0289
Metabólico	2.5.	42	42	21	21	0.0022
Dislipemia	2.5.1.	28	28	19	19	0.1818
Neurológica central	2.6.1.	14	14	4	4	0.0238
Neurológica periférico	2.6.2.	0	0	0	0	1.0000
HBP	2.7.1.	0	0	13	13	0.0002
Otras enfermedades	2.14.	14	14	18	18	0.5634
Antecedentes quirúrgicos	3.					
Abdominal	3.1.	28	28	25	25	0.7488
Pelviano	3.3.	28	28	34	34	0.4447
Tóxicos	5.					
Fumador-no consta	5.2.1.	0	0	18	18	0.0001
Activo Cig/día	5.2.3.	30	30	2	2	0.0001
Exfumador	5.2.4.	0	0	6	6	0.0289

Tabla 25. Comparación de Diagnósticos Secundarios y condiciones en los grupos GC y GD.

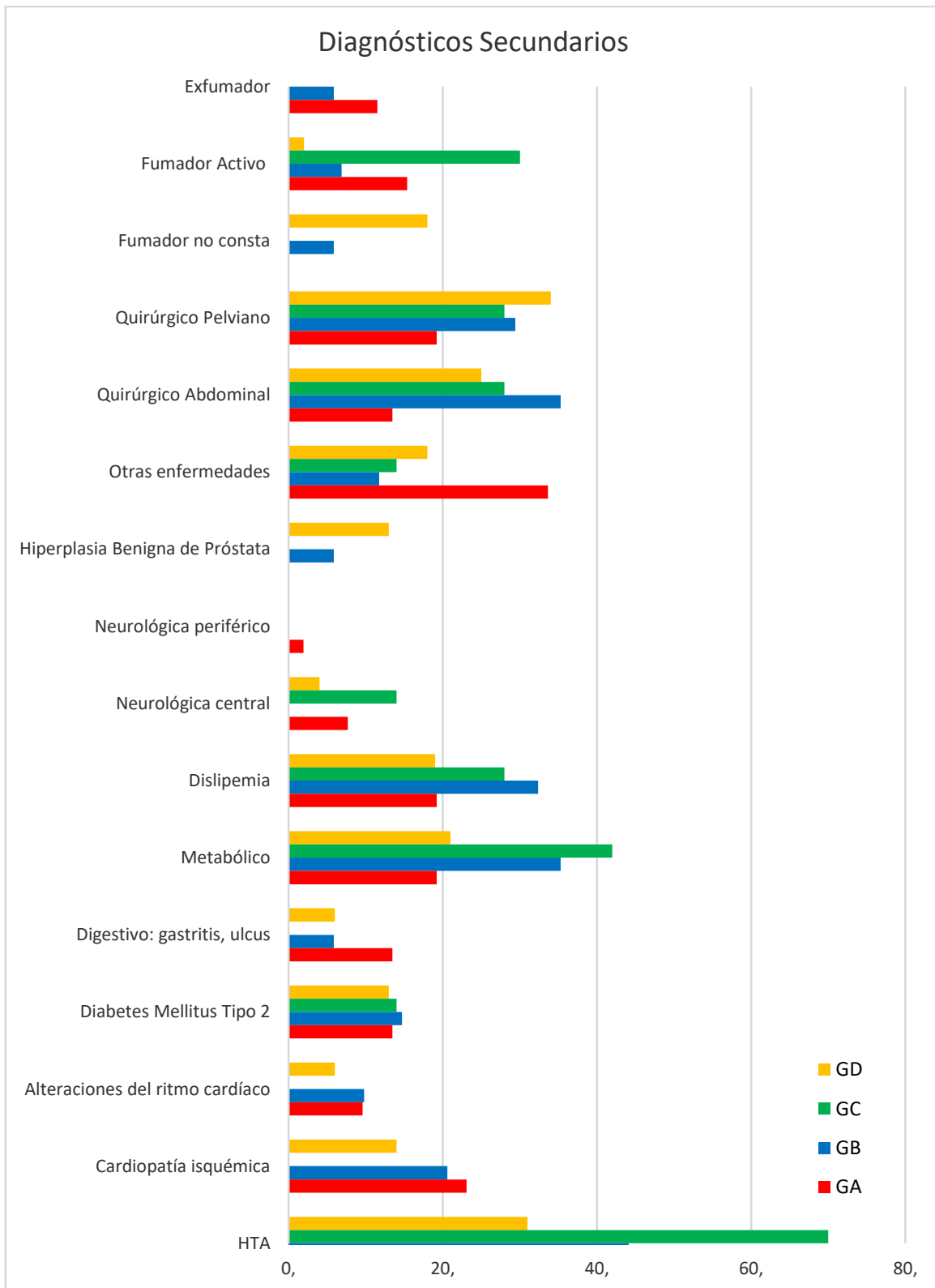


Figura 36. Distribución de porcentajes de Diagnósticos secundarios en los grupos GA, GB, GC, GD

La tabla 26 muestra la distribución de la situación después del tratamiento (salvo el dato de SF-36 pre tratamiento) del cáncer de próstata en la muestra general y en los grupos GA, GB, GC, GD.

Situación después del tratamiento	GA=104	GB=102	GC=100	GD=100	TOTAL
IU	19	17	4	28	68
ITU	4	8	0	30	42
VH	2	12	5	16	35
STUI obstructivos	2	37	40	26	105
Hematuria	2	15	3	29	49
Fístula vesico-uretro-rectal	0	7	0	15	22
Dolor-inflamación pelvianos	20	23	32	54	129
Ansiedad-depresión de novo	27	35	2	50	114
SF-36 pre-TTO	80	82	85	78	325
Sf-36 6meses	62	50	75	45	232
Sf-36 12meses	65	52	77	46	240
SF-36 24 meses	64	53	78	45	240

Tabla 26. Distribución de patología urinaria variables en la muestra general y en los grupos GA, GB, GC, GD.

La tabla 27 muestra la comparación de patología urinaria y condiciones en el grupo de pacientes de los grupos GA y GB.

Variable	GA=104	%	GB=102	%	p
IU	19	18,26	17	16,66	0.8550
ITU	4	3,84	8	7,84	0.2490
VH	2	1,92	12	11,76	0.0053
STUI obstructivos	2	1,92	37	36,27	0.0001
Hematuria	2	1,92	15	14,7	0.0008
Fístula vesico-uretro-rectal	0	0	7	6,86	0.0066
Dolor-inflamación pelvianos	20	19,23	23	22,54	0.6091
Ansiedad-depresión de novo	27	25,96	35	34,31	0.2250
SF-36 pre-TTO	80	76,92	82	80,39	0.6113
Sf-36 6meses	62	59,61	50	49,01	0.1617
Sf-36 12meses	65	62,5	52	50,98	0.1217
SF-36 24 meses	64	61,53	53	51,96	0.2055

Tabla 27. Comparación de la situación después del tratamiento en los pacientes de los grupos GA y GB.



La tabla 28 muestra la situación después del tratamiento los pacientes de los grupos GA y GC.

Variable	GA=104	%	GC=100	%	p
IU	19	18,26	4	4	0.0015
ITU	4	3,84	0	0	0.1216
VH	2	1,92	5	5	0.2724
STUI obstructivos	2	1,92	40	40	0.0001
Hematuria	2	1,92	3	3	0.6783
Fístula vesico-uretro-rectal	0	0	0	0	1.0000
Dolor-inflamación pelvianos	20	19,23	32	32	0.0385
Ansiedad-depresión de novo	27	25,96	2	2	0.0001
SF-36 pre-TTO	80	76,92	85	85	0.1575
Sf-36 6meses	62	59,61	75	75	0.0251
Sf-36 12meses	65	62,5	77	77	0.0327
SF-36 24 meses	64	61,53	78	78	0.0146

Tabla 28. Comparación de patología urinaria y condiciones en el grupo de pacientes de los grupos GA y GC.

La tabla 29 muestra la comparación de la situación después del tratamiento en los pacientes de los grupos GA y GD.

Variable	GA=104	%	GD=100	%	p
IU	19	18,26	28	28	0.1340
ITU	4	3,84	30	30	0.0001
VH	2	1,92	16	16	0.0003
STUI obstructivos	2	1,92	26	26	0.0001
Hematuria	2	1,92	29	29	0.0001
Fístula vesico-uretro-rectal	0	0	15	15	0.0001
Dolor-inflamación pelvianos	20	19,23	54	54	0.0001
Ansiedad-depresión de novo	27	25,96	50	50	0.0005
SF-36 pre-TTO	80	76,92	78	78	0.8686
Sf-36 6meses	62	59,61	45	45	0.0494
Sf-36 12meses	65	62,5	46	46	0.0174
SF-36 24 meses	64	61,53	45	45	0.0245

Tabla 29. Comparación de la situación después del tratamiento en los pacientes de los grupos GA y GD.

La tabla 30 muestra la comparación de la situación después del tratamiento en los pacientes de los grupos GB y GC.

Variable	GB=102	%	GC=100	%	p
IU	17	16,66	4	4	0.0047
ITU	8	7,84	0	0	0.0068
VH	12	11,76	5	5	0.1267
STUI obstructivos	37	36,27	40	40	0.6642
Hematuria	15	14,7	3	3	0.0053
Fístula vesico-uretro-rectal	7	6,86	0	0	0.0141
Dolor-inflamación pelvianos	23	22,54	32	32	0.1556
Ansiedad-depresión de novo	35	34,31	2	2	0.0001
SF-36 pre-TTO	82	80,39	85	85	0.4584
Sf-36 6meses	50	49,01	75	75	0.0002
Sf-36 12meses	52	50,98	77	77	0.0001
SF-36 24 meses	53	51,96	78	78	0.0001

Tabla 30. Comparación de la situación después del tratamiento en los pacientes de los grupos GB y GC.

La tabla 31 muestra la comparación de la situación después del tratamiento en los pacientes de los grupos GB y GD.

Variable	GB=102	%	GD=100	%	p
IU	17	16,66	28	28	0.0633
ITU	8	7,84	30	30	0.0001
VH	12	11,76	16	16	0.4207
STUI obstructivos	37	36,27	26	26	0.1302
Hematuria	15	14,7	29	29	0.0169
Fístula vesico-uretro-rectal	7	6,86	15	15	0.0733
Dolor-inflamación pelvianos	23	22,54	54	54	0.0001
Ansiedad-depresión de novo	35	34,31	50	50	0.0323
SF-36 pre-TTO	82	80,39	78	78	0.7304
Sf-36 6meses	50	49,01	45	45	0.5763
Sf-36 12meses	52	50,98	46	46	0.4856
SF-36 meses	53	51,96	45	45	0.3289

Tabla 31. Comparación de la situación después del tratamiento en los pacientes de los grupos GB y GD.

La tabla 32 muestra la comparación de la situación después del tratamiento en los pacientes de los grupos GC y GD.

Variable	GC=100	%	GD=100	%	p
IU	4	4	28	28	0.0001
ITU	0	0	30	30	0.0001
VH	5	5	16	16	0.0192
STUI obstructivos	40	40	26	26	0.0502
Hematuria	3	3	29	29	0.0001
Fístula vesico-uretro-rectal	0	0	15	15	0.0001
Dolor-inflamación pelvianos	32	32	54	54	0.0026
Ansiedad-depresión de novo	2	2	50	50	0.0001
SF-36 pre-TTO	85	85	78	78	0.2745
Sf-36 6 meses	75	75	45	45	0.0001
Sf-36 12 meses	77	77	46	46	0.0001
SF-36 24 meses	78	78	45	45	0.0001

Tabla 32. Comparación de la situación después del tratamiento en los pacientes de los grupos GC y GD.

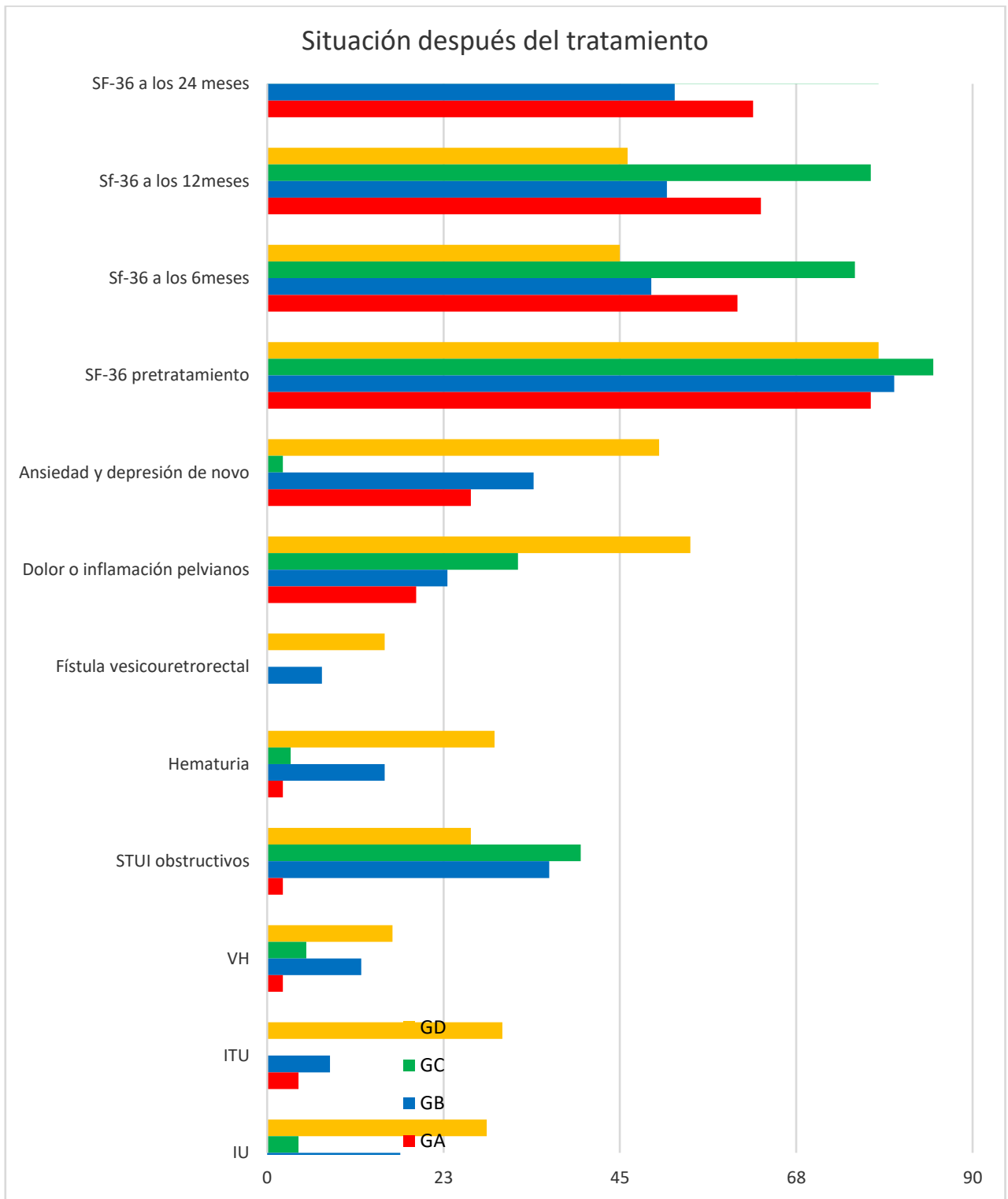


Figura 37. Distribución de porcentajes de la situación después del tratamiento en los pacientes de los grupos GA, GB, GC y GD.

### 8.Resultados en el test de calidad de vida SF-36.

La tabla 33 y la figura 38 muestran los resultados registrados en el test de calidad de vida SF-36 en los grupos GA, GB, GC y GD. En todos los grupos hubo diferencia entre los valores de SF-36 pre – tratamiento y post – tratamiento. La calidad de vida post – tratamiento en GD fue inferior respecto a los demás grupos ( $p=0.0001$ ). No mejoró con el seguimiento ( $p=0.2316$ ).

Variable	GA			GB			GC			GD			p	
	n	SD	rango	n	SD	rango	n	SD	rango	n	SD	rango		
SF-36 pre-TTO	80	5.03	79-90	82	4.87	75-90	85	2.98	80-92	78	5.1	72-85	Pre tratamiento	-0.0001
Sf-36 6meses	62	4.81	58-67	50	5.01	45-56	75	3.58	70-76	45	6.4	38-50	Post tratamiento	
Sf-36 12meses	65	6.02	58-70	52	5.31	45-60	77	4.24	71-82	46	6.25	42-53	o	
SF-36 24meses	64	3.09	60-66	53	6.04	42-58	78	5.02	73-83	45	3.98	41-46		
P	0.0001			0.0001			0.0001			0.0001				

Tabla 33. Resultados en el test de calidad de vida SF-36 en los grupos GA, GB, GC y GD.

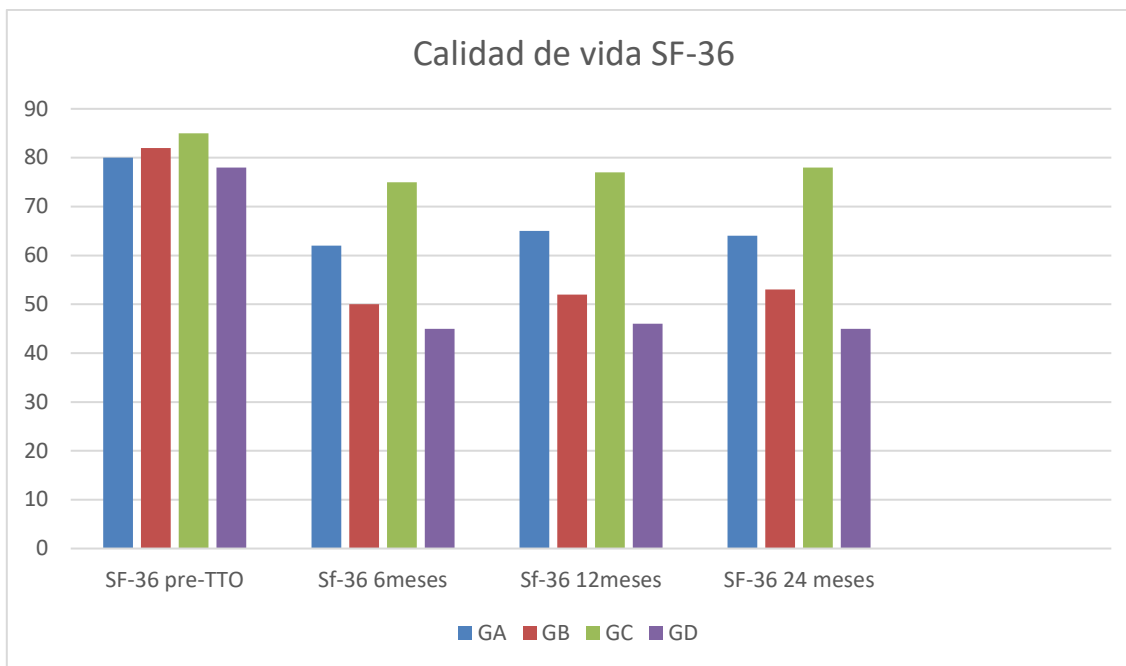


Figura 38. Resultados en el test de calidad de vida SF-36 en los grupos GA, GB, GC y GD

La tabla 34 muestra la distribución de los efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GA, GB, GC y GD con SF 36 a los 6 meses.

Sf-36 6meses	Incontinencia Urinaria, n=14	STUI obstructivos, n=23	Fístula vesico-uretro-rectal, n=5	Total
GA=62 puntos	5	0	0	5
GB=50 puntos	4	7	2	13
GC=75 puntos	0	10	0	10
GD=45 puntos	5	6	3	14

Tabla 34. Distribución de los efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GA, GB, GC y GD con SF 36 a los 6 meses.

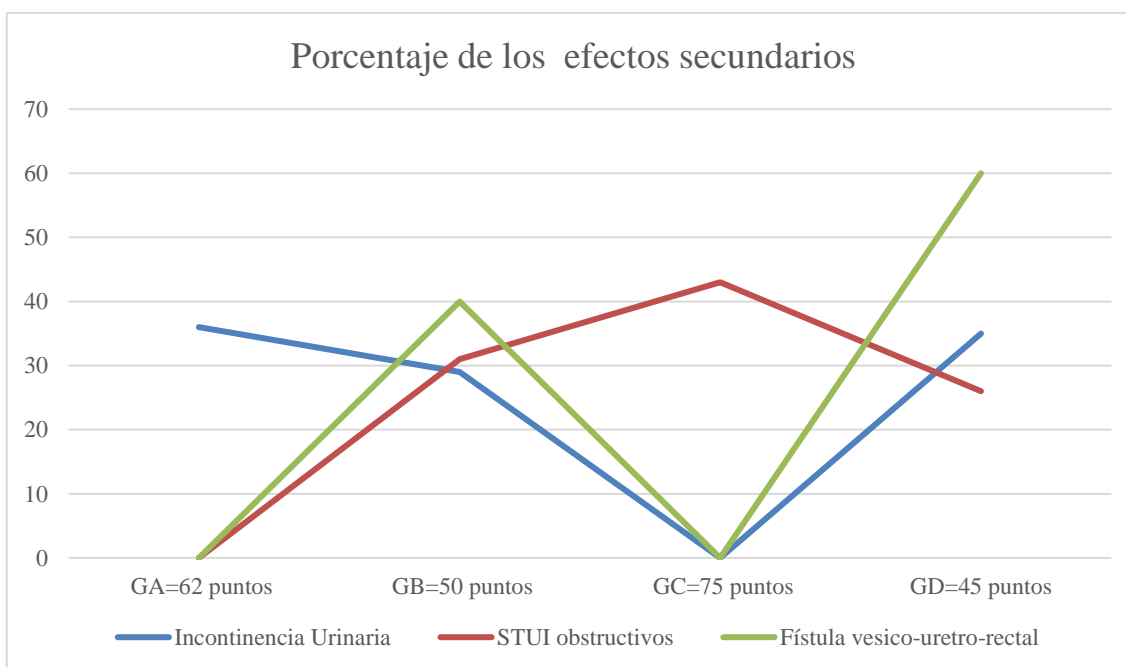


La tabla 35 muestra la comparación de los efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GA, GB, GC y GD con SF 36 a los 6 meses.

Sf-36 6 meses	Incontinencia Urinaria, n=14	%	STUI obstructivos, n=23	%	Fístula vesico-uretro-rectal, n=5	%
GA=62 puntos	5	35,71	0	0	0	0
GB=50 puntos	4	28,57	7	30,43	2	40
GC=75 puntos	0	0	10	43,47	0	0
GD=45 puntos	5	35,71	6	26,08	3	60

Tabla 35. Comparación de los efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GA, GB, GC y GD con SF 36 a los 6 meses.

Las figura 39 muestra el porcentaje de los efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GA, GB, GC y GD con SF 36 a los 6 meses.



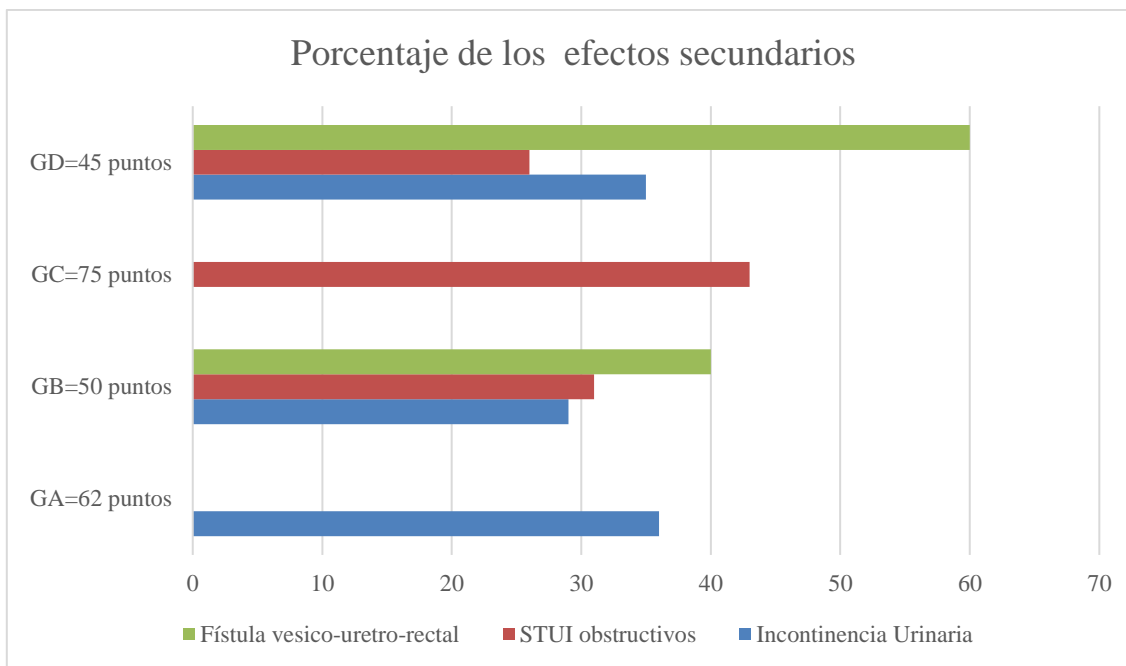


Figura 39. Porcentaje de los efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GA, GB, GC y GD con SF 36 a los 6 meses.

La tabla 36 muestra la distribución de los efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GA, GB, GC y GD con SF 36 a los 12 meses.

Sf-36 12meses	Incontinencia Urinaria, n=19	STUI obstructivos, n=26	Fístula vesico-uretro-rectal, n=6	Total
GA=65 puntos	5	1	0	6
GB=52 puntos	6	10	2	18
GC=77 puntos	0	9	0	9
GD=46 puntos	8	6	4	18

Tabla 36 Distribución de los efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GA, GB, GC y GD con SF 36 a los 12 meses.

La tabla 37 muestra la comparación de los efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GA, GB, GC y GD con SF 36 a los 12 meses.

Sf-36 12meses	Incontinencia Urinaria, n=19	%	STUI obstructivos,n=26	%	Fístula vesico- uretro- rectal, n=6	%
GA=65 puntos	5	26,31	1	3,84	0	0
GB=52 puntos	6	31,57	10	38,46	2	33,33
GC=77 puntos	0	0	9	34,61	0	0
GD=46 puntos	8	42,1	6	23,07	4	66,66

Tabla 37 Comparación de los efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GA, GB, GC y GD con SF 36 a los 12 meses.

La figura 40 muestra el porcentaje de los efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GA, GB, GC y GD con SF 36 a los 12 meses.

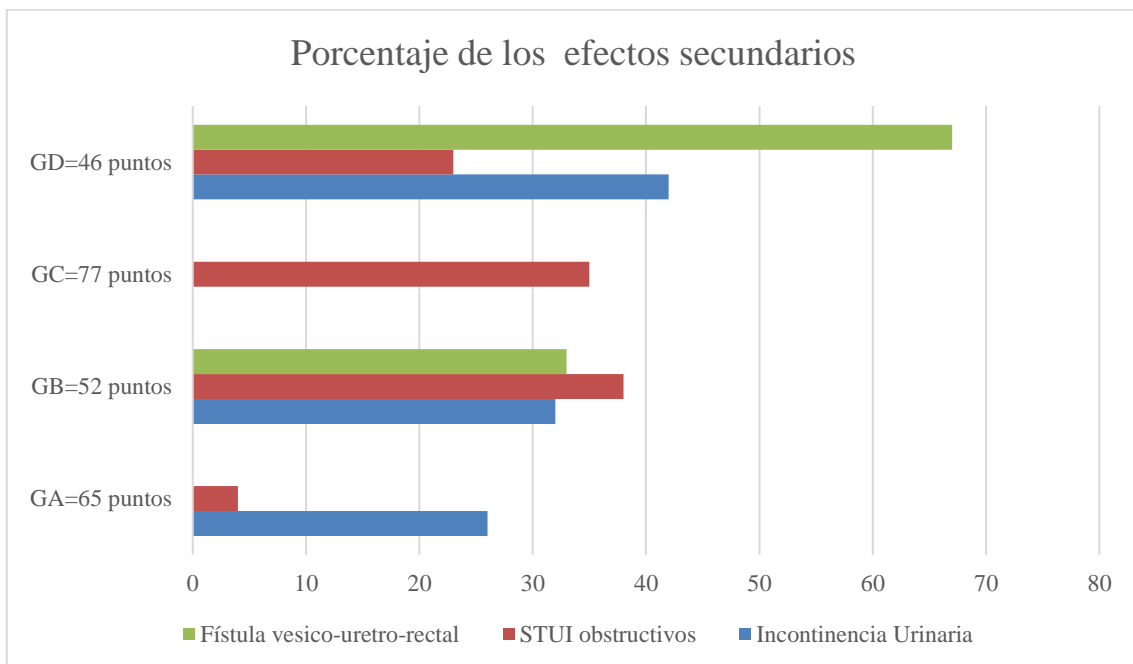
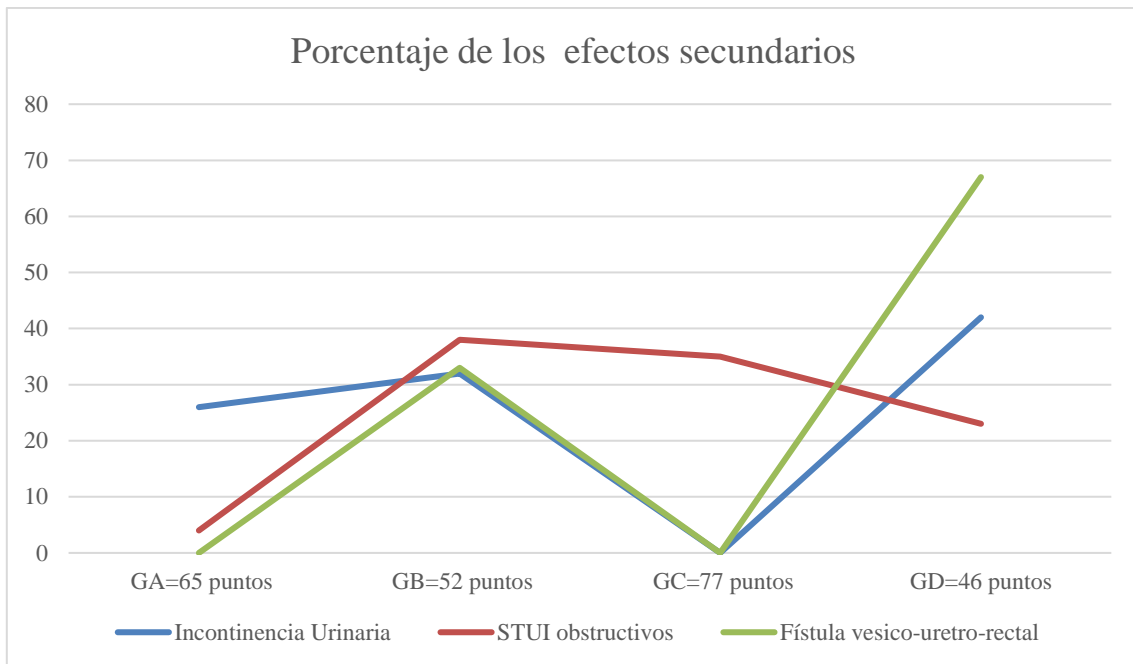


Figura 40. Porcentaje de los efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GA, GB, GC y GD con SF 36 a los 12 meses.

La tabla 38 muestra la distribución de los efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GA, GB, GC y GD con SF 36 a los 24 meses.

Sf-36 24meses	Incontinencia Urinaria, n=20	STUI obstructivos, n=40	Fístula vesico- uretro- rectal, n=7	Total
GA=64 puntos	6	1	0	7
GB=53 puntos	5	15	2	22
GC=78 puntos	0	14	0	14
GD=45 puntos	9	10	5	24

Tabla 38. Distribución de los efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GA, GB, GC y GD con SF 36 a los 24 meses.

La tabla 39 muestra la comparación de los efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GA, GB, GC y GD con SF 36 a los 24 meses.

Sf-36 24meses	Incontinencia Urinaria, n=20	%	STUI obstructivos, n=40	%	Fístula vesico- uretro- rectal, n=7	%
GA=64 puntos	6	30	1	2,5	0	0
GB=53 puntos	5	25	15	37,5	2	28,57
GC=78 puntos	0	0	14	35	0	0
GD=45 puntos	9	45	10	25	5	71,42

Tabla 39. Comparación de los efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GA, GB, GC y GD con SF 36 a los 24 meses.

La figura 41 muestra el porcentaje de los efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GA, GB, GC y GD con SF 36 a los 24 meses.

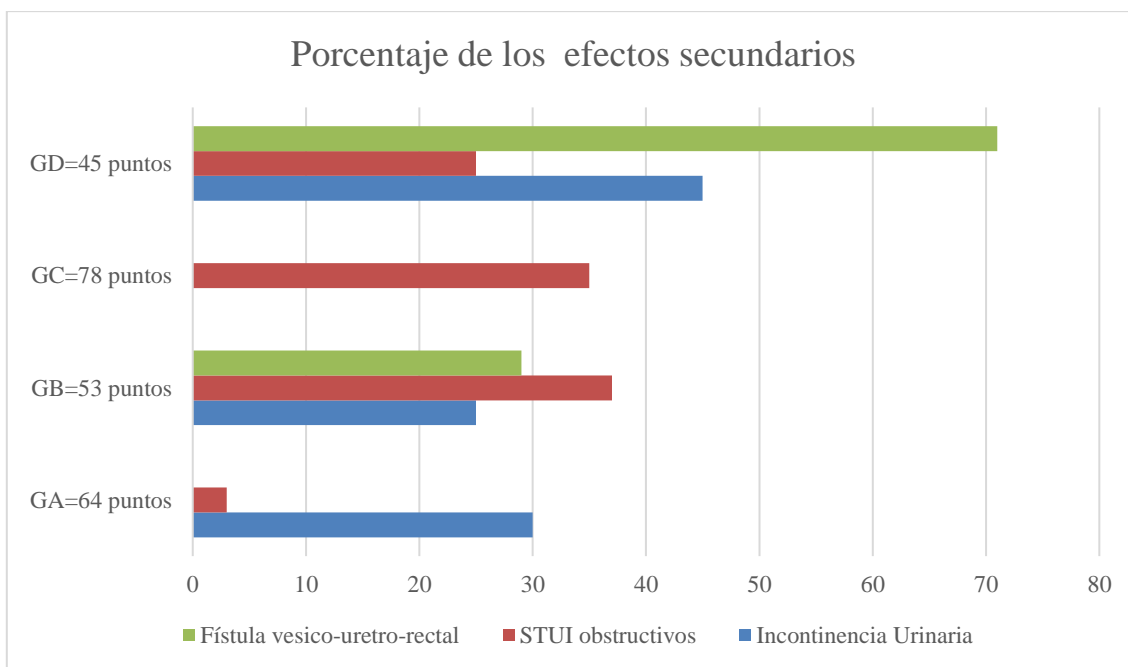
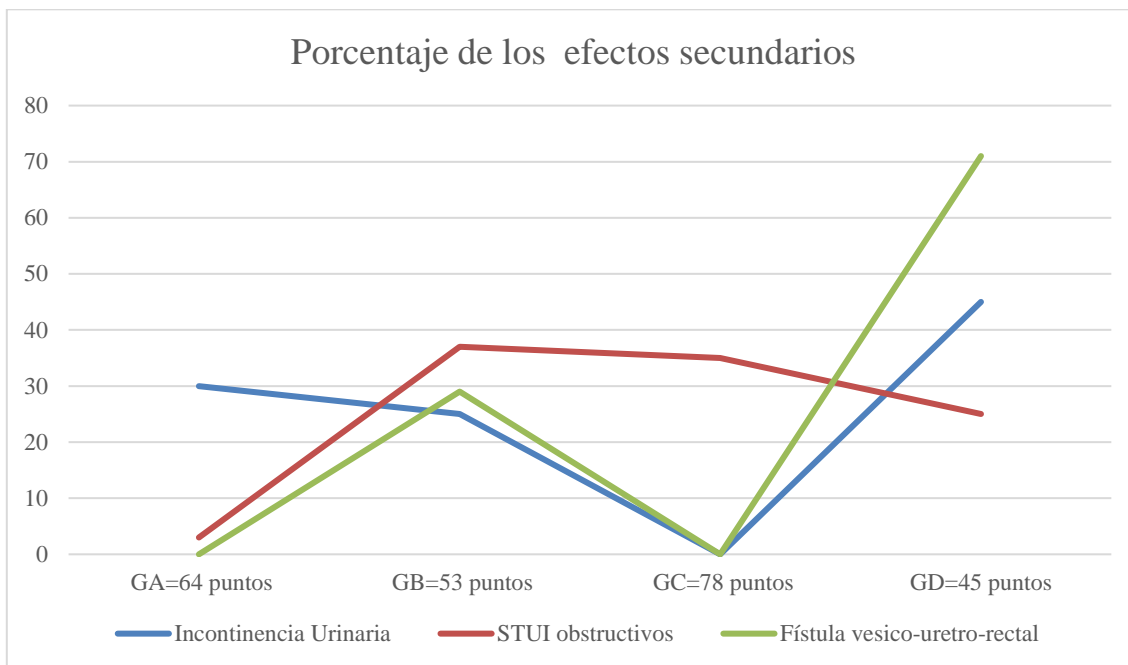


Figura 41. Porcentaje de los efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GA, GB, GC y GD con SF 36 a los 24 meses.

La tabla 40 muestra la distribución de los efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GA con SF 36.

Sf-36	Incontinencia Urinaria, n=19	STUI obstructivos, n=2	Fístula vesico-uretro-rectal, n=0	Total
Sf-36 6meses: 62 puntos	5	0	0	5
Sf-36 12meses: 65 puntos	5	1	0	6
Sf-36 24meses: 64 puntos	6	1	0	7

Tabla 40. Distribución de los efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GA con SF 36.

La tabla 41 muestra la comparación de los efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GA con SF 36.

Sf-36	Incontinencia Urinaria, n=19	%	STUI obstructivos, n=2	%	Fístula vesico-uretro-rectal, n=0	%
Sf-36 6meses: 62 puntos	5	26,31	0	0	0	0
Sf-36 12meses: 65 puntos	5	26,31	1	50	0	0
Sf-36 24meses: 64 puntos	6	31,57	1	50	0	0

Tabla 41. Comparación de los efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GA con SF 36.

La figura 42 muestra el porcentaje de los efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes del grupo GA con SF 36.

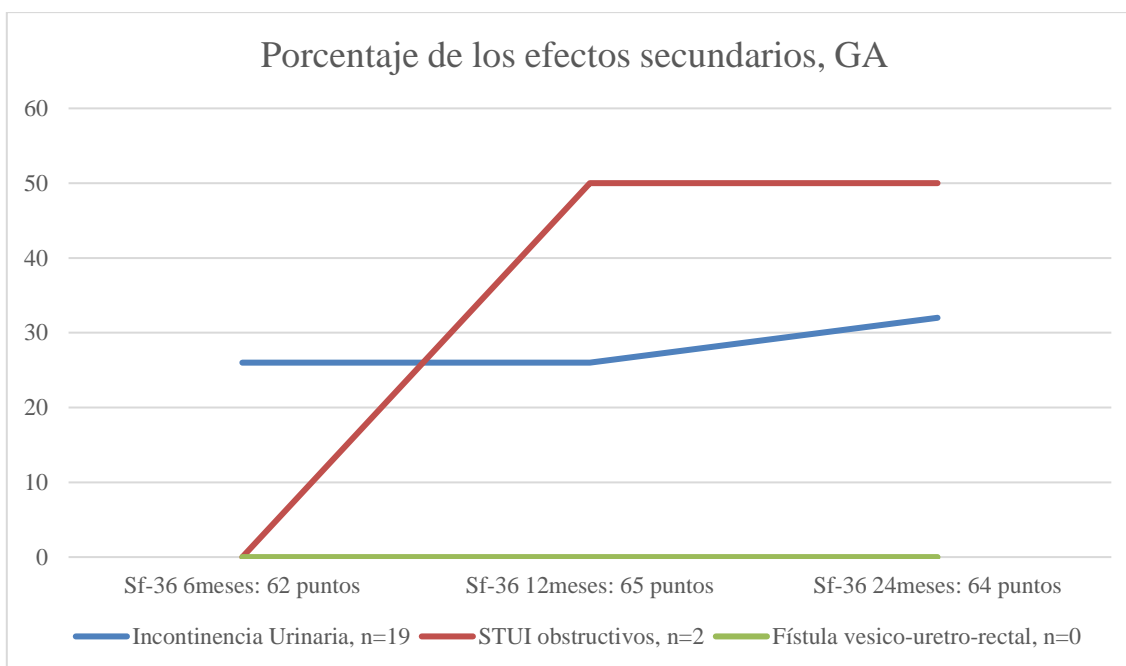


Figura 42. Proporción de efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GA en los puntos de control.



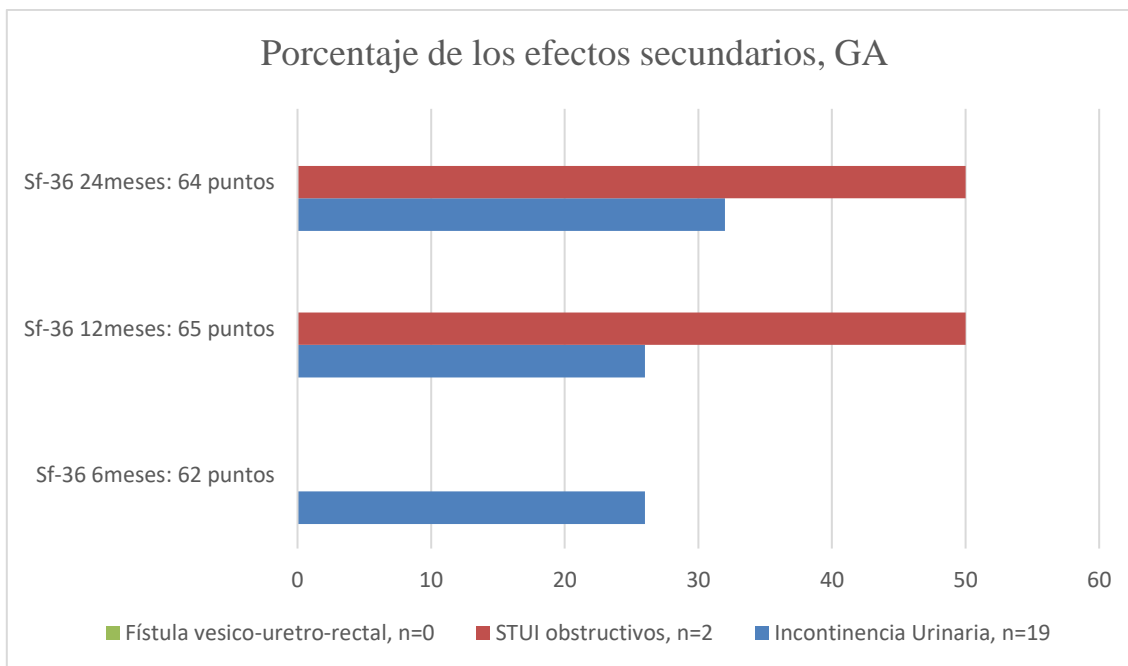


Figura 43. Histograma de la proporción de efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GA en los puntos de control.

La tabla 42 muestra la distribución de los efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GB con SF 36.

Sf-36	Incontinencia Urinaria	STUI obstructivos	Fístula vesico-uretro-rectal	Total
Sf-36 6meses: 50 puntos	4	7	2	13
Sf-36 12meses: 52 puntos	6	10	2	18
Sf-36 24meses: 53 puntos	5	15	2	22

Tabla 42. Distribución de los efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GB con SF 36.

La tabla 43 muestra los porcentajes de los efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GB con SF 36.

Sf-36	Incontinencia Urinaria, n=17	%	STUI obstructivos, n=37	%	Fístula vesico-uretro-rectal, n=7	%
Sf-36 6meses: 50 puntos	4	23,52	7	18,91	2	28,57
Sf-36 12meses: 52 puntos	6	35,29	10	27,02	2	28,57
Sf-36 24meses: 53 puntos	5	29,41	15	40,54	2	28,57

Tabla 43. Proporción de efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GB en los puntos de control.

La figura 44 muestra el porcentaje de los efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes del grupo GB con SF 36.

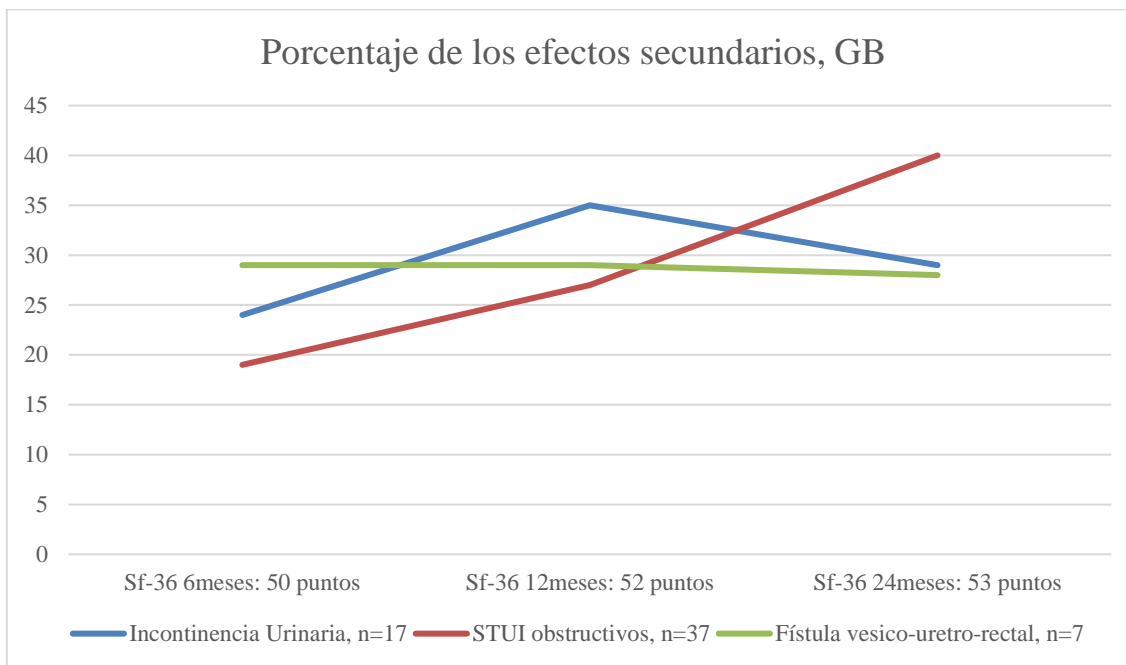


Figura 44. Proporción de efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GB en los puntos de control.

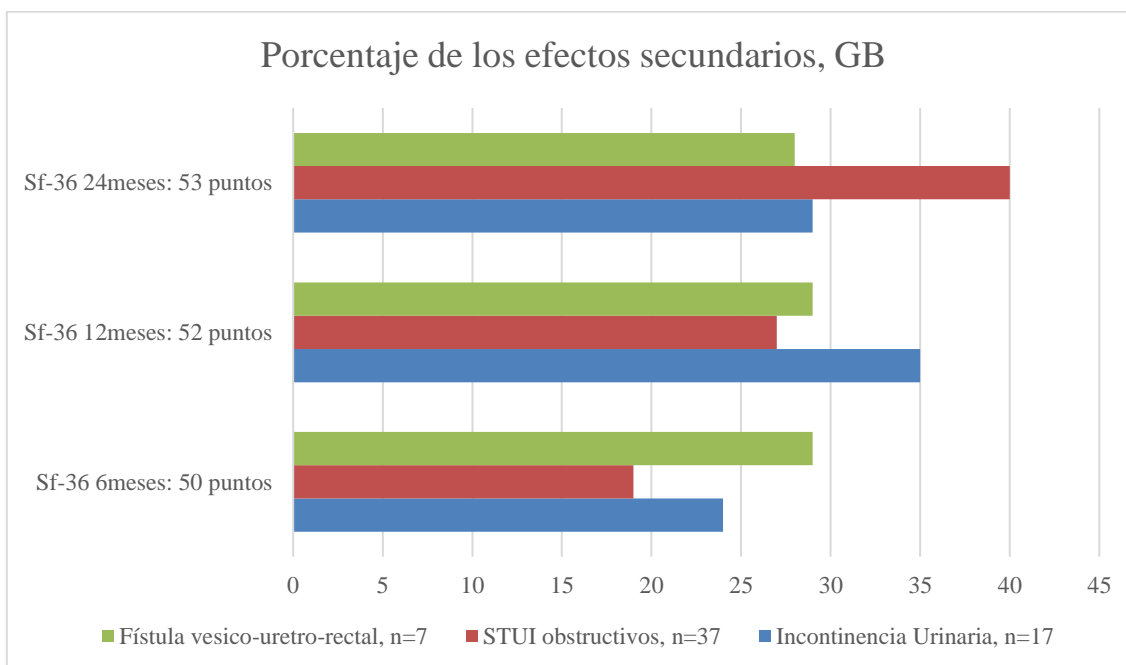


Figura 45. Histograma de la proporción de efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GB en los puntos de control.

La tabla 44 muestra la distribución de los efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GC con SF 36.

Sf-36	Incontinencia Urinaria, N=17	STUI obstructivos, n=40	Fístula vesico-uretro-rectal, n=0	Total
Sf-36 6meses: 75 puntos	0	10	0	10
Sf-36 12meses: 77 puntos	0	9	0	9
Sf-36 24meses: 78 puntos	0	14	0	14

Tabla 44. Distribución de los efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GC con SF 36.

La tabla 45 muestra la comparación de los efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GC con SF 36.

Sf-36	Incontinencia Urinaria, N=17	%	STUI obstructivos, n=40	%	Fístula vesico- uretro- rectal, n=0	%
Sf-36 6meses: 75 puntos	0	0	10	25	0	0
Sf-36 12meses: 77 puntos	0	0	9	22,50	0	0
Sf-36 24meses: 78 puntos	0	0	14	35	0	0

Tabla 45. Comparación de los efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GC con SF 36.

La figura 46 muestra el porcentaje de los efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes del grupo GC con SF 36.

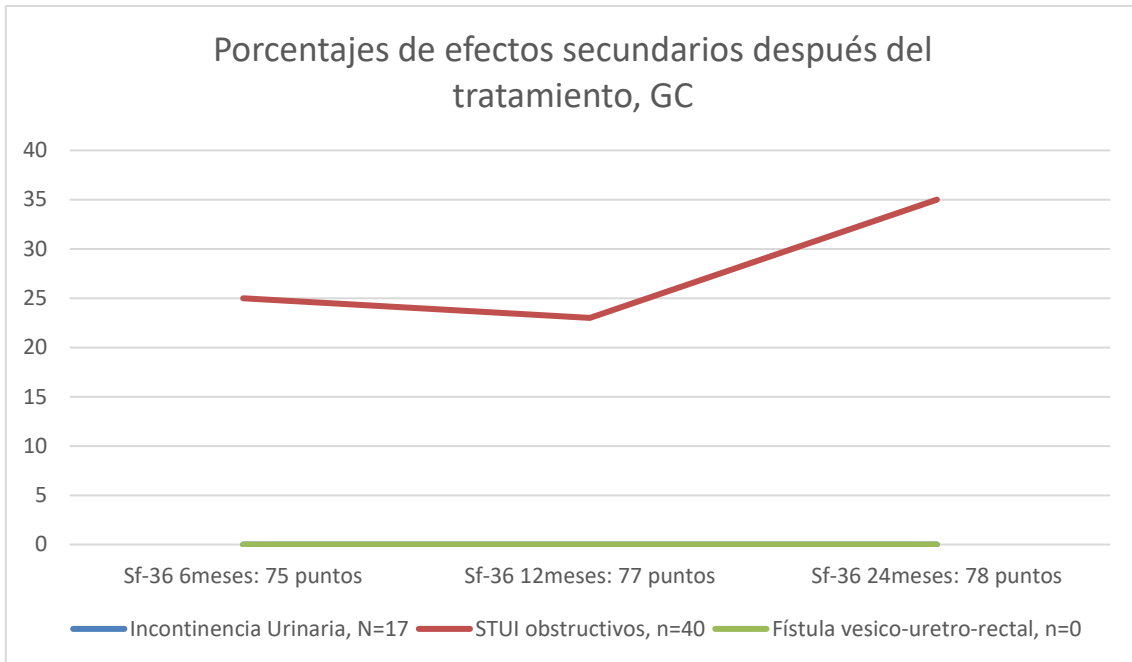


Figura 46. Proporción de efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GC en los puntos de control.

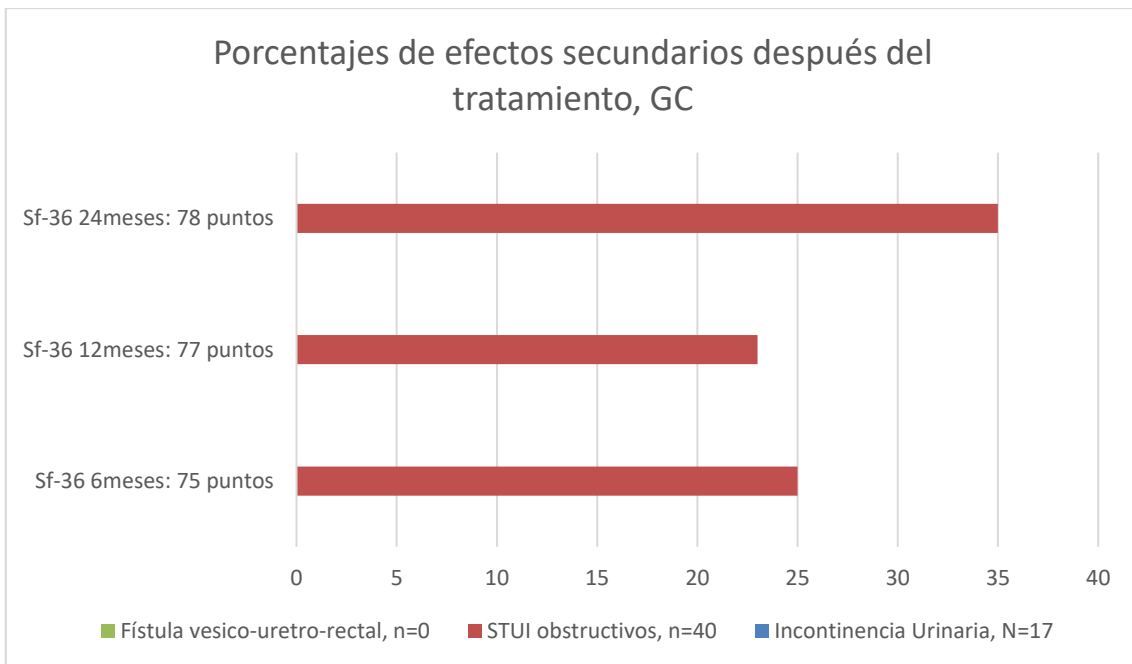


Figura 47. Histograma de la proporción de efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GC en los puntos de control.

La tabla 46 muestra la distribución de los efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GD con SF 36.

Sf-36	Incontinencia Urinaria, n=28	STUI obstructivos, n=26	Fístula vesico-uretro-rectal, n=15	Total
Sf-36 6meses: 45 puntos	5	6	3	14
Sf-36 12meses: 46 puntos	8	6	4	18
Sf-36 24meses: 45 puntos	9	10	5	24

Tabla 46. Distribución de los efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GD con SF 36.

La tabla 47 muestra la comparación de los efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GD con SF 36.

Sf-36	Incontinencia Urinaria, n=28	%	STUI obstructivos, n=26	%	Fístula vesico-uretro-rectal, n=15	%
Sf-36 6meses: 45 puntos	5	17,85	6	23,07	3	20
Sf-36 12meses: 46 puntos	8	28,57	6	23,07	4	26,66
Sf-36 24meses: 45 puntos	9	32,14	10	38,46	5	33,33

Tabla 47. Comparación de los efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GD con SF 36.

La figura 48 muestra el porcentaje de los efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes del grupo GD con SF 36.

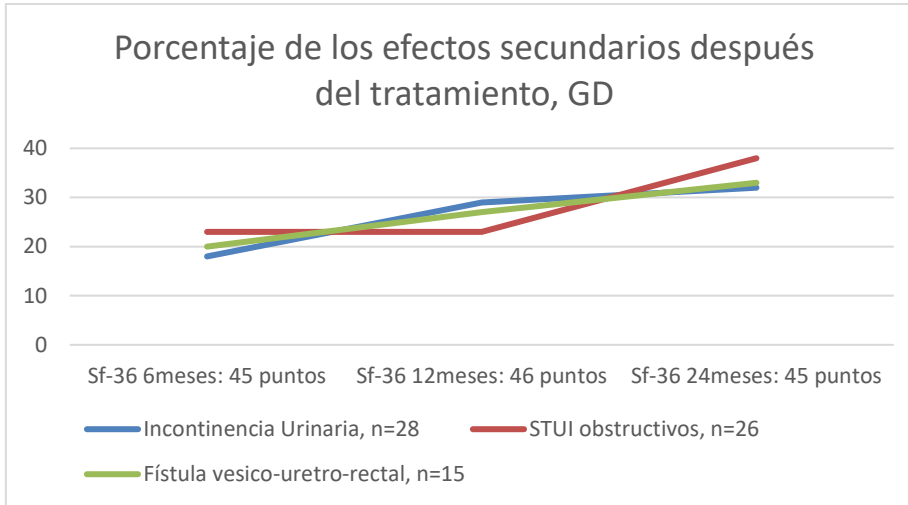


Figura 48. Proporción de efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GD en los puntos de control.

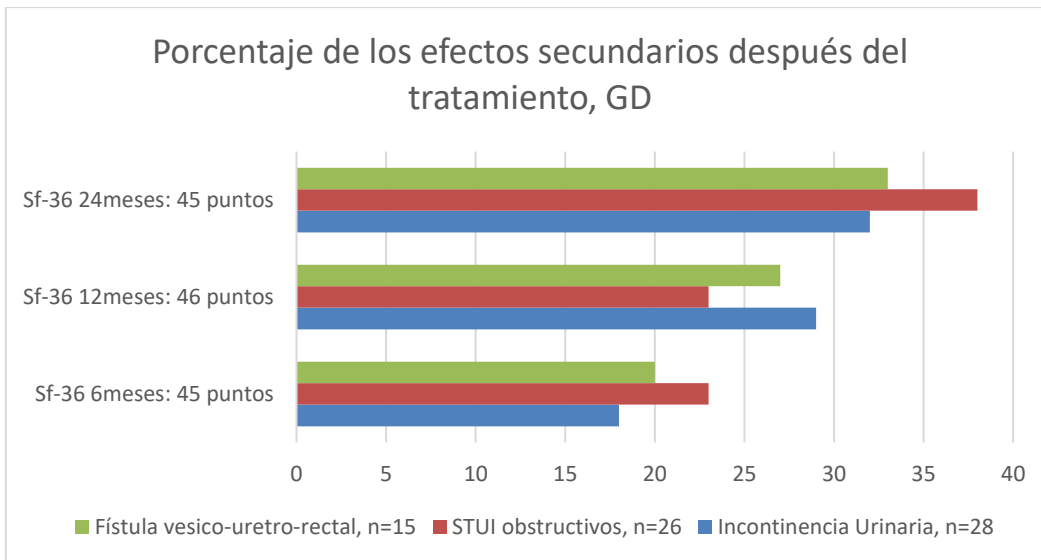


Figura 49. Histograma de la proporción de efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GD en los puntos de control.



## **V.DISCUSIÓN**



En la evaluación de servicios sanitarios es de gran relevancia la valoración de las actividades o de las intervenciones de los servicios hospitalarios y uno de los criterios recomendados es la medida de la calidad de vida relacionada con la salud percibida por los pacientes.

Desde la introducción de la prueba de PSA, ha habido un cambio sustancial a etapas de pronóstico favorable en el cáncer de próstata recién diagnosticado, con aproximadamente el 81% de los casos diagnosticados como clínicamente localizados (329).

Actualmente, el manejo para el cáncer de próstata clínicamente localizado incluye la vigilancia activa (AS), la cirugía, la radioterapia de haz externo (EBRT) y la braquiterapia (BT). El conocimiento de los eventos adversos de las diferentes opciones de tratamiento es crítico para tomar decisiones sobre el tratamiento, considerando que el beneficio de supervivencia es similar, especialmente en hombres con cáncer de próstata de riesgo favorable (330).

Los efectos adversos de los tratamientos primarios para la enfermedad localizada pueden tener un impacto negativo en la calidad de vida (QoL) específica de la enfermedad (300).

El concepto de calidad de vida es subjetivo; sin embargo, en las cohortes de cáncer, se han desarrollado y validado herramientas específicas o medidas de resultado informadas por el paciente. Estos cuestionarios evalúan problemas comunes que afectan a los hombres después del diagnóstico y tratamiento del CP y generan puntajes, que reflejan el impacto en las percepciones de la calidad de vida relacionada con la salud.

Actualmente no está claro qué tratamiento primario para la enfermedad localizada ofrece mejores resultados de calidad de vida específicos de la enfermedad.

Hoy día, el paciente debe estar informado de la falta de superioridad en términos de supervivencia, de las distintas opciones terapéuticas, para el tratamiento del cáncer de próstata órganoconfinado (principalmente e incluidas en el estudio: Prostatectomía radical, radioterapia externa, braquiterapia y otros tratamientos) por lo que la toma de decisiones, se verá influida principalmente por las características clínicas del paciente, de ahí las variables analizadas, estado general, esperanza de vida. Así mismo y previo a la elección del tratamiento, el paciente debe ser informado sobre los efectos adversos secundarios al

tratamiento y repercusión en calidad de vida a corto y largo plazo, esto ha justificado el estudio.

El objetivo principal de esta revisión sistemática fue comparar los datos de CdV relacionados con el tratamiento para el cáncer de próstata localizado. En nuestro estudio se utilizó el SF-36, con 36 ítems que mide ocho áreas del estado de salud general: función física, rol físico, dolor corporal, percepción de la salud general, vitalidad, función social, rol emocional y salud mental.

Se obtienen unos valores de 0 a 100; una mayor puntuación indica un mejor estado de salud (331).

Son tres los factores de riesgo conocidos en el cáncer de próstata y el principal que ha condicionado su aumento de incidencia es el incremento de la esperanza de vida o envejecimiento de la población, de ahí el análisis de la edad que ha influido de forma significativa en la elección de la terapia (332).

Los pacientes de más edad, en alta proporción fueron tratados con radioterapia GB, edad media de 71.4 años y asociaban también otras comorbilidades que condicionaron peores resultados en calidad de vida. En nuestro estudio la **edad** media fue de 69.24; siendo la media de edad más joven en el grupo de braquiterapia, GC con una media de edad de 61.26, seguida del GA de prostatectomía radical con 68.1 años de media y por último el grupo GB con una media de edad de 71.4 años ( $p=0.0001$ ). Esto nos indica que se han seleccionado para tratamiento con braquiterapia a los pacientes más jóvenes, que además tuvieron menor incidencia de repercusión funcional y mayor predisposición para su recuperación y por tanto mejor calidad de vida. Cuando correlacionamos el SF-36 previo al tratamiento con los grupos y la edad encontramos que los pacientes de menor edad, osea los del grupo de braquiterapia GC partían con la mejor puntuación de SF-36: 85 (rango 80-92). Es decir, hemos encontrado que los pacientes del grupo de braquiterapia no solo eran los más jóvenes, sino que además eran los que tenían mejor calidad de vida según el SF-36.

En cuanto al **índice de masa corporal (IMC)** la media fue de 25.83 kg/m<sup>2</sup>, siendo inferior en el grupo GD: 23.18 (SD 3.33, mediana 23.21, rango 15.51-30.46) ( $p=0.0000001$ ). Llama la atención el rango tan amplio que tiene este grupo con una desviación estándar de 3.33 sobre todo respecto al GC de braquiterapia que tuvo un IMC de 25.51 pero con un rango

muy reducido 25.1-26.91 y una desviación estándar de 0.40. El GB de radioterapia tuvo un IMC de 26.91.

Según la OMS se consideran valores normales los comprendidos entre 18.5 y 24.9 kg/m<sup>2</sup>, definiéndose la malnutrición por defecto con valores inferiores a 18.5 y por exceso los valores superiores de 24.9. (333).

También llama la atención que el GA de prostatectomía radical fuera el grupo con la media de IMC mas elevada: 27.65 ya que habitualmente el urólogo ante un paciente obeso tiende hacia otro tipo de tratamiento como la radioterapia externa o braquiterapia debido a que el índice de masa corporal al igual que el perímetro abdominal influye en la incidencia de complicaciones quirúrgicas, tipo tratamiento y capacidad de recuperación, y por tanto se asoció de forma significativa en la repercusión en la calidad de vida sobre todo a corto plazo. Debemos considerar que los pacientes del GD al estar en estado más avanzado de la enfermedad tienen una pérdida de peso sobre todo a coste de la grasa magra. El IMC no es un parámetro significativo para detectar malnutrición ya que la mayoría de los pacientes presentan algún tipo de malnutrición y sin embargo mantenían un IMC dentro de la normalidad, incluso se hallaron pacientes con sobrepeso y con obesidad, quedando claramente definido que la malnutrición no tiene por qué estar relacionada con la delgadez. Esto pudiera deberse a múltiples factores como son la presencia de edemas y ascitis que minimizan la pérdida de peso y que, además, pueden estar presentes en este tipo de enfermos. Otra explicación posible sería que la relativa preservación de masa grasa enmascara la pérdida de masa corporal magra, y/o porque previamente al inicio de la enfermedad eran obesos o con sobrepeso.

Aunque no es un parámetro adecuado para detectar malnutrición se puede observar que la media del IMC es inferior en los grupos donde existe algún tipo de malnutrición (334).

Se realiza un análisis de las características que pueden influir en el estadio de la enfermedad, elección de tratamiento y por tanto repercusión funcional y en calidad de vida, sobre todo es de destacar que, la media del Antígeno Prostático Específico (PSA) de todos los pacientes fue 8.13 ng/ml., el grupo de mayor media de PSA fue el GB de radioterapia externa con una media de 10.43 ng/dl, seguido del GD de tratamiento múltiples con una media de 8.33; el PSA fue menor en el grupo GC de braquiterapia 6.23 de media con significación estadística ( $p= 0.0001$ ).

Podemos ver la mediana, rango y desviación estándar en la siguiente tabla

Grupo	PSA media	SD	Mediana	Rango
GA	7,50	4,54	6,45	1,12-21,2
GB	10,43	5,31	8,77	2,89-25
GC	6,23	2,03	5,61	3,8-10,68
GD	8,33	4,51	7	1,12-21,2

Tabla 12. Antígeno Prostático (PSA) en GA, GB, GC, GD.

Es lógico que la mediana menor sea la del GC de braquiterapia dado que entre los criterios para ser incluido en dicho tratamiento está el tener un PSA por debajo de 10 ng/ml.

Se eligieron para braquiterapia, seguido de prostatectomía un grupo de pacientes más jóvenes y con menor PSA.

Cuando analizamos el **estadio tumoral**, este fue inferior en el GC de braquiterapia 3.20 con una  $p=0.0000001$  (Sd 0.45, mediana3, rango 3-5). El estadio más frecuente en general fue el T1c, es decir diagnóstico realizado por biopsia debido a elevación de PSA sin sospecha en el tacto rectal. En la comparación de estadio tumoral entre GA y GB hubo diferencia

estadísticamente significativa a favor del GA en el estadio T1c ( $p=0.0001$ ) mientras que fue a favor del GB en el estadio T2a ( $p=0.001$ ); en el resto de estadios no hubo diferencias.

Comparando el GA con el GC las no existieron diferencias significativas a favor de ninguno de los dos grupos en ningún estadio. Cuando se comparo el GA con el GD fue a favor del GA en el estadio T1c ( $p=0.0001$ ) y a favor del GD en el T2b  $p=0.0462$ , T2c  $p=0.0179$ , T3a y T3b  $p=0.0001$ . Es decir, mas estadios avanzados en el GD y más localizados en el GA.

Al comparar el GB de radioterapia externa con el GC de braquiterapia encontramos diferencias significativas a favor del GC en el estadio T1c  $p=0.0001$ , mientras que era a favor del GB en el estadio T2a  $p=0.0084$ . En el resto de estadios clínicos no existieron diferencias, esto quiere decir que fueron a braquiterapia más estadios localizados y a radioterapia externa más avanzados.

Al comparar GB con GD, resultó a favor del GB el estadio T1c ( $p=0.0003$ ) y en T2a ( $p=0.0013$ ) mientras que fue a favor del GD los estadios T2c ( $p=0.0001$ ) y T3a ( $p=0.0004$ ) no existiendo en el resto.

Por último, en la comparación de los GC y GD hubo diferencias a favor del GC en el estadio T1c  $p=0.0001$  y a favor del GD en los estadios T2b ( $p=0.0330$ ), T2c ( $p=0.0001$ ), T3a ( $p=0.0001$ ) y T3b ( $0.0002$ ).

Se encontraron diferencias significativas ( $p=0,0000001$ ) independientes entre el estadio tumoral, y la repercusión de calidad de vida. Los pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio y alto fueron tratados con repercusión funcional como incontinencia que influyó en los cuestionarios y además más susceptibles de un tratamiento multimodal (GD) con empeoramiento de calidad de vida a medio plazo.

Los análisis univariantes y multivariantes de factores pronósticos en el cáncer de próstata identifican el índice de Gleason como uno de los marcadores pronósticos más significativos, con peores resultados de supervivencia, extensión tumoral y periodo libre de enfermedad cuanto más indiferenciado esté el tumor (335).

Referente al grado **Gleason** de nuestro estudio, la media fue 6,92; siendo el grupo con Gleason menor el GC: 6,14 ( $p=0,0000001$ ) Sd 0.35, mediana 6, rango 6-7. Esto nos puede indicar junto con los datos de edad y PSA que el grupo de braquiterapia GC era el de menor

riesgo y más joven con mejores resultados en recuperación y repercusión en calidad de vida. Por otra parte, los pacientes del GD de varios tratamientos fue el que tenía una media de Gleason peor con 7.93 (Sd 0.79, mediana 8, rango 7-9)

En nuestro estudio hemos observado que la **edad** media del **cirujano** fue 53,43 años (SD 9.24, mediana 56, rango 37-66), siendo menor en el grupo GC 50,32 ( $p=0,0000001$ ) indicándonos que este grupo no solo era de menor riesgo y de pacientes de menor edad sino que además fue intervenido por cirujanos más jóvenes con realización de casos de menor complejidad y menos susceptibles de complicaciones. De todas formas este dato también podría tener otra lectura y es que los urólogos más jóvenes optan por ofrecer alternativas de tratamiento más innovadoras. El GA de prostatectomía radical tiene una edad media de 50.40 años (SD 9.14, mediana 52.5, rango 37-66), muy cercana a la edad media del GC.

También cabe resaltar que el grupo de mayor edad fue el de radioterapia externa GB con una edad media de 59.20 (SD 6.62, mediana 60.5, rango 48-66) este dato podría indicar que los urólogos de más edad optan por la técnica que menos problemas les puede ocasionar como es la radioterapia externa ante la braquiterapia o la prostatectomía radical.

La valoración de los diagnósticos es importante dado las implicaciones que tiene en la aparición del cáncer de próstata y la elección del tratamiento. El síndrome metabólico se caracteriza por la presencia de una serie de anomalías bioquímicas y condiciones clínicas, aunque no todas tienen que estar presentes en un mismo individuo. Estas anomalías bioquímicas consisten en una resistencia insulínica que conduce a hiperglucemia con hiperinsulinemia secundaria, dislipemia con niveles disminuidos de colesterol HDL e hipertrigliceridemia. Entre las condiciones clínicas se describen la hipertensión, la obesidad central y la diabetes tipo II (336).

El **diagnostico secundario** más frecuente en todos los grupos fue la HTA, un 73,06% en GA, un 70% en el GC, un 44,11, en el GB y un 31% en el GD. El segundo más frecuente fue la dislipemia que alcanzo un 32,35% en el GB. La presencia de comorbilidades influyó en la elección de la terapia, no en la presencia de cáncer más agresivo y sí en la recuperación funcional posterior de forma significativa.

Cuando comparamos los diagnósticos secundarios de los distintos grupos encontramos que:



Comparación diagnósticos secundarios grupo prostatectomía radical GA frente a radioterapia externa GB: Existe diferencia significativa en la hipertensión arterial ( $p=0.0001$ ) 73.06% en GA y 44.11% en GB. No existen diferencias en cardiopatía isquémica 23.07% en GA frente a 20.58% en GB; tampoco en alteraciones del ritmo cardíaco 9.61% en GA y 8% en GB. Al valorar la diabetes tipo 2 apreciamos que tampoco se evidencia diferencia entre estos grupos 13.46% en GA y 14.7% en GB. En cuanto a alteraciones digestivas tipo gastritis/ulcus aunque existen diferencias, estas no tienen significación estadística 13.46% GA y 5.88% GB. La dislipemia si tiene diferencias significativas ( $p=0.0383$ ) a favor del GB de radioterapia 32.35% frente a 19.23% en GA, aquí además existe justificación ya que la dislipemia se puede asociar a obesidad y esta hace que habitualmente se incline la decisión de tratamiento a una alternativa no quirúrgica. En cuanto a las alteraciones neurológicas en las neurológicas centrales existían diferencias ( $p=0.0068$ ) a favor del GA 7.69% frente a 0% en el GB. No existían en las alteraciones neurológicas periféricas. También existían diferencias significativas en antecedentes de HBP en el GB 5.88% frente a 0% en el GA ( $p=0.0137$ )

Comparación diagnósticos secundarios grupo prostatectomía radical GA frente a braquiterapia GC: No existe diferencia significativa en la hipertensión arterial ( $p=0.6445$ ) 73.06% en GA y 70% en GC. Existen diferencias en cardiopatía isquémica ( $p=0.0001$ ) 23.07% en GA frente a 0% en GC; también en alteraciones del ritmo cardíaco ( $p=0.0016$ ) 9.61% en GA y 0% en GC. Al valorar la diabetes tipo 2 apreciamos que no se evidencia diferencia entre estos grupos 13.46% en GA y 14% en GC. En cuanto a alteraciones digestivas tipo gastritis/ulcus existen diferencias con significación estadística ( $p=0.0001$ ) 13.46% GA y 0% GC. La dislipemia no tiene diferencias significativas 19.23% GA frente a 28% en GC. En cuanto a las alteraciones neurológicas no existían diferencias a nivel central ni periférico 7.69% y 1.92% en GA frente a 14% y 0% en GC. No existían antecedentes de HBP en ninguno de los dos grupos.

Comparación diagnósticos secundarios grupo prostatectomía radical GA frente a pacientes con varios tratamientos GD: Existe diferencia significativa ( $p=0.0001$ ) en la hipertensión arterial 73.06% en GA y 31% en GD. No existen diferencias en cardiopatía isquémica 23.07% en GA frente a 14% en GD ni en alteraciones del ritmo cardíaco 9.61% en GA y 6%

en GD. Al valorar la diabetes tipo 2 apreciamos que tampoco se evidencia diferencia entre estos grupos 13.46% en GA y 13% en GD. En cuanto a alteraciones digestivas tipo gastritis/ulcus seguimos sin encontrar diferencias 13.46% GA y 6% GD. La dislipemia tampoco tiene diferencias GD 19% frente a 19.23% en GA. En cuanto a las alteraciones neurológicas no existían diferencias a nivel central ni periférico 7.69% y 1.92% en GA frente a 4% y 0% en GD. También existían diferencias significativas en antecedentes de HBP en el GD 13% frente a 0% en el GA ( $p=0.0001$ )

Comparación diagnósticos secundarios grupo radioterapia externa GB frente a braquiterapia GC: Existe diferencia significativa en la hipertensión arterial ( $p=0.0002$ ) 44.11% en GB y 70% en GC. También existen diferencias ( $p=0.0001$ ) en cardiopatía isquémica 20.58% en GB y 0% en GC; así como en alteraciones del ritmo cardíaco 9.8% en GB y 0% en GC ( $p=0.0016$ ). Al valorar la diabetes tipo 2 apreciamos que no se evidencia diferencia entre estos grupos 14.7% en GB y 14% en GC. En cuanto a alteraciones digestivas tipo gastritis/ulcus existen diferencias con significación estadística ( $p=0.0290$ ) 5.88% GB y 0% GC. La dislipemia no tiene diferencias significativas 32.35% GB frente a 28% en GC. En cuanto a las alteraciones neurológicas en las centrales existían diferencias ( $p=0.0001$ ) a favor del GC 14% frente a 0% en el GB. No existían en las alteraciones neurológicas. Existían diferencias significativas en antecedentes de HBP en el GB 5.88% frente a 0% en el GC ( $p=0.0290$ ).

Comparación diagnósticos secundarios grupo radioterapia externa GB frente a pacientes con varios tratamientos GD: No existe diferencia significativa en la hipertensión arterial, cardiopatía isquémica ni en alteraciones del ritmo cardíaco entre estos grupos. Al valorar la diabetes tipo 2 apreciamos que tampoco se evidencia diferencia, 14.7% en GB y 13% en GD. Igualmente, en las alteraciones digestivas tipo gastritis/ulcus no existen diferencias con significación estadística. La dislipemia si tiene diferencias significativas ( $p=0.0365$ ) 32.35% GB frente a 19% en GD. En cuanto a las alteraciones neurológicas no existían diferencias a nivel central ni periférico 0% y 0% en GB frente a 4% y 0% en GD. No existían diferencias significativas en antecedentes de HBP, 5.88% en el GB y 13% en el GD.

Por último, comparación diagnósticos secundarios grupo de braquiterapia GC frente a pacientes con varios tratamientos GD: Existe diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.0001$ ) en la hipertensión arterial 70% en GC y 31% en GD. También existe diferencia en cardiopatía isquémica pero en este caso a favor del GD 14% con  $p=0.0001$  frente a 0% en el GC. Igual en alteraciones del ritmo cardíaco  $p=0.0289$  el GD con un 6% y un 0% GA y 6% en GC. Al valorar la diabetes tipo 2 apreciamos que no se evidencia diferencia, 14% en GC y 13% en GD. En las alteraciones digestivas tipo gastritis/ulcus si existen diferencias con significación estadística ( $p=0.0289$ ) 6% en el GD y 0% en GC. La dislipemia no tiene diferencias significativas 28% GC frente a 19% en GD. En cuanto a las alteraciones neurológicas, existían diferencias a nivel central ( $p=0.0238$ ) 14% en el GC frente a 4% en el GD no existían antecedentes neurológicos periféricos en ninguno de los dos grupos. Existían diferencias significativas ( $p=0.0002$ ) en antecedentes de HBP, 0% en el GC y 13% en el GD.

Llama la atención los antecedentes tan homogéneos en cuanto a la diabetes, los pacientes con varios tratamientos han sido tratados con hormonas y parece que aumenta la incidencia en estos pacientes según estudios realizados (337).

Sin embargo es nuestro estudio los porcentajes son muy similares.

Destacar también que el grupo con menor antecedentes quirúrgicos tanto abdominal como pelviano es el GA 13,46% y 19,23% respectivamente; esto podría indicarnos la tendencia a realizar, en pacientes con antecedentes quirúrgicos, tratamientos distintos a la cirugía; hecho reforzado con que el grupo con mayor antecedentes quirúrgicos abdominales fue el GB (35,29%) de radioterapia externa.

Estudiando la situación después del tratamiento del cáncer de próstata en cuanto a incontinencia de orina el grupo que tuvo menor incontinencia fue el de braquiterapia, un 4% igual que infección del tracto urinario con un 0%. La hematuria no existió en el GA y en el GC mientras que fue del 7 y 15% en los grupos B y D. La existencia de fístula vesico-uretrorectal no apareció en los grupos A y C mientras que apareció en un 7 y 15% en los grupos B y D. A continuación analizaremos de forma comparativa los distintos grupos.

Comparación situación después del tratamiento grupo prostatectomía radical GA frente a radioterapia externa GB: No existen diferencias en la incontinencia de orina 18.26% en el GA frente al 16.66% en el GB. Tampoco en la infección del tracto urinario 3.84% en el GA frente a 7.84% en el GB. Cuando estudiamos la vejiga hiperactiva rozó la significación estadística sin alcanzarla ( $p=0.053$ ) 1.92 en el GA y 11.76 en GB. En los STUI obstructivos si hubo diferencias significativas ( $p=0.0001$ ) 1.92% en el GA y 36.27% en GB. También hubo más hematuria en el GB 14.7% con solo 1.92% en el GA ( $p=0.0008$ ). Las diferencias en fístula vesico-uretro-rectal también fue significativa ( $p=0.0066$ ) 6.86% en GB y 0% en GA. En dolor e inflamación pelviana así como en ansiedad o depresión no hubo diferencias significativas.

Comparación situación después del tratamiento grupo prostatectomía radical GA frente a braquiterapia GC: Existen diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.0015$ ) en la incontinencia de orina 18.26% en el GA frente al 4% en el GC. No existen diferencias en la infección del tracto urinario ni en la aparición de vejiga hiperactiva 3.84% y 1.92 % en GA y 0% y 5% en GC. En los STUI obstructivos si hubo diferencias significativas ( $p=0.0001$ ) 1.92% en el GA y 40% en GC. No hubo diferencias en la hematuria 1.92% en GA y 3% en GC. No aparecieron fístulas vesico-uretro-rectal en ninguno de los dos grupos. En dolor e inflamación pelviana hubo diferencias con una  $p=0.0385$ , un 20% en GA y un 32% en el GC. Existieron diferencias en ansiedad o depresión 25.96% en GA y 2% en GC ( $p=0.0001$ ).

Comparación situación después del tratamiento grupo prostatectomía radical GA frente a pacientes con varios tratamientos GD. No existe diferencia en la incontinencia de orina 18.26% en el GA y 28% en el GD. En infección del tracto urinario si existe diferencia 3.84% en el GA frente al 30% en el GD con una  $p=0.0001$ . Cuando estudiamos la vejiga hiperactiva también hubo significación estadística ( $p=0.0003$ ) 1.92 en el GA y 16% en GG. En los STUI obstructivos también hubo diferencias significativas ( $p=0.0001$ ) 1.92% en el GA y 26% en GD. También hubo más hematuria en el GD 29% con solo 1.92% en el GA ( $p=0.0001$ ). Las diferencias en fístula vesico-uretro-rectal también fue significativa ( $p=0.0001$ ) 15% en GD y 0% en GA. En dolor e inflamación pelviana existió diferencias en estos grupos ( $p=0.0001$ )

19.23% en GA y 54% en GD. También tuvieron más depresión o ansiedad los pacientes del GD ( $p=0.0005$ ) 50% frente al 25.96 del GA.

Comparación situación después del tratamiento grupo de radioterapia externa GB frente a braquiterapia GC: Existen diferencias en la incontinencia de orina 16.66% en el GB frente al 4% en el GC ( $p=0.0047$ ). También en la infección del tracto urinario 7.84% en el GB frente a 0% en el GC ( $p=0.0068$ ) Cuando estudiamos la vejiga hiperactiva no hubo significación estadística 11.76 en el GB y 5% en GC. En los STUI obstructivos no hubo diferencias significativas 36.27% en el GB y 40% en GC. Tampoco hubo diferencias en hematuria 14.7% en el GB y 3% en el GC. Las diferencias en fístula vesico-uretro-rectal fue significativa ( $p=0.0141$ ) 6.86% en GB y 0% en GC. En dolor e inflamación pelviana no existieron diferencias. Valorando la ansiedad o depresión existieron diferencias significativas ( $p=0.0001$ ) 34.31% en el GA y 2% en GC.

Comparación situación después del tratamiento grupo de radioterapia externa GB frente a pacientes con varios tratamientos GD: No existen diferencias en la incontinencia de orina 16.66% en el GB frente al 28% en el GD. Si existieron en la infección del tracto urinario 7.84% en el GB frente al 30% en el GCD ( $p=0.0001$ ). Cuando estudiamos la vejiga hiperactiva no hubo significación estadística 11.76 en el GB y 16% en GD. En los STUI obstructivos tampoco existieron diferencias significativas 36.27% en el GB y 26% en GD. Si hubo diferencias en hematuria 14.7% en el GB y 29% en el GD ( $p=0.0169$ ). Las diferencias en fístula vesico-uretro-rectal no fueron significativa ( $p=0.0733$ ) en los únicos grupos donde aparecieron fístulas 6.86% en GB y 15% en GD. En dolor e inflamación pelviana hubo diferencias ( $p=0.0001$ ) 22.54 en el GB frente a 54% en el GD. Valorando la ansiedad o depresión existieron diferencias significativas ( $p=0.0323$ ) 34.31% en el GB y 50% en GD.

Comparación situación después del tratamiento grupo de braquiterapia GC frente a pacientes con varios tratamientos GD: Existe diferencias en la incontinencia de orina 4% en el GC frente al 28% en el GD ( $p=0.0001$ ). También existieron en la infección del tracto urinario 0% en el GC frente al 30% en el GD ( $p=0.0001$ ). Cuando estudiamos la vejiga hiperactiva también existió significación estadística 5% en el GC y 16% en GD ( $p=0.0192$ ). Los STUI

obstructivos rozaron la significación estadística ( $p=0.0502$ ) 40% en el GC y 26% en GD. Si hubo diferencias en hematuria 3% en el GC y 29% en el GD ( $p=0.0001$ ). Las diferencias en fístula vesico-uretro-rectal también fueron significativas ( $p=0.0001$ ) 0% en GC y 15% en GD. También en dolor e inflamación pelviana ( $p=0.0026$ ) 32% en el GC frente a 54% en el GD. Valorando la ansiedad o depresión existieron diferencias significativas ( $p=0.0001$ ) 2% en el GC y 50% en GD.

Cuando comparamos el SF-36 en el GA de prostatectomía radical frente al GB de radioterapia externa: No existen diferencias estadísticamente significativas antes del tratamiento ni a los 6, 12 ni 24 meses del mismo.

Comparando el GA de prostatectomía radical con el GC de braquiterapia no existen diferencias en el SF-36 antes del tratamiento 80 en GA y 85 en GC pero si a los 6, 12 y 24 meses con diferenciación estadística; 6 meses GA 62, GC 75 ( $p=0.0251$ ); 12 meses GA 65, GC 77 ( $p=0.0327$ ) y a los 24 meses GA 64, GC 78 ( $p=0.0146$ ).

Al comparar el GA de prostatectomía radical con el GD de varios tratamientos tampoco existe diferencias antes del tratamiento 80 en GA y 78 en GD. Pero existían diferencias significativas a los seis meses ( $p=0.0494$ ) 62 en GA y 45 en GD; a los 12 meses 65 en GA y 46 en GD ( $p=0.0174$ ) y a los 24 meses 64 GA y 45 GD ( $p=0.0245$ ).

Comparando el GB de radioterapia externa frente al GC de braquiterapia antes del tratamiento no existía diferencia en el SF-36 GB 82 y GC 85. Pero si existían diferencias a los seis meses ( $p=0.0002$ ) GB 50 y GC 75; a los 12 meses ( $p=0.0001$ ) GB 52 y GC 77 y a los 24 meses ( $p=0.0001$ ) GB 53 y GC 78.

Cuando comparamos el GB de radioterapia con el GD de varios tratamientos tampoco existía diferencias antes del tratamiento en el SF-36 GB 82 y GD 78, a los seis, 12 y 24 meses tampoco existen diferencias.

Por último, al comparar el GC de braquiterapia con el GD de varios tratamientos no había diferencia antes del tratamiento SF-36 GC 85 y GD 78. Pero si existía diferencia a los seis meses ( $p=0.0001$ ) GC 75 y GD 45. También a los 12 meses ( $p=0.0001$ ) GC 77 y GD 46 así como a los 24 meses ( $p=0.0001$ ) GC 78 y GD 45.

Cuando agrupamos la puntuación del SF 36, pretratamiento, apreciamos que los pacientes con peor calidad de vida fueron los del grupo sometido a varios tratamientos GD SF 36: 78, también fue el grupo en el que más se deterioró la calidad de vida sin recuperación a los seis meses (SF 36: 45), al año (SF 36:46) ni a los dos años (SF 36: 45).

El grupo con mejor calidad de vida que además coincide con el de menor edad, menor PSA y menor Gleason es el GC, de braquiterapia. Siendo además el que mantiene un mejor índice SF 36 a los 6 (SF 36:75), 12 (SF 36: 77) y 24 meses (SF 36: 78) del tratamiento. En la comparación con el resto de los grupos hubo diferencias estadísticamente significativas a los seis 12 y 24 meses.

La prostatectomía radical aunque no mantiene los valores de SF 36 de la braquiterapia, es superior a la de los grupos GB y GD. Pero no existían diferencias significativas con respecto al GB. Alcanza la significación estadística al compararlo con el GD a los seis meses ( $p=0.0494$ ) y la mantiene a los 12 ( $p=0.0174$ ) y 24 meses ( $p=0.0245$ )

Nuestro estudio poblacional, reproduce los resultados de los grandes estudios que relacionan las opciones terapéuticas e impacto en calidad de vida EPIC, UCLA-PCI, and EORTC QLQ-C30, (338).

donde la cirugía tuvo un efecto negativo sobre la continencia urinaria y la función sexual, la EBRT se asoció con un efecto negativo en la función intestinal que fue más intenso en el primer año después del tratamiento principalmente, la braquiterapia tuvo un impacto negativo en la función urinaria sobre todo a corto plazo, pero no hay diferencias significativas en la CdV específica a largo plazo. Las fístulas secundarias al tratamiento y la incontinencia urinaria se asociaron a un mayor deterioro en la calidad de vida que los problemas obstructivos o inflamatorios.

Estos resultados se reproducen en nuestro estudio y en la mayoría de los descritos, sin embargo, estudios recientes con la mejora de la técnica quirúrgica, individualización terapéutica, difusión de la vigilancia activa y mejora de la Radioterapia externa con la IBRT (RT intensidad modulada) lanzan importantes mejoras en la toxicidad y repercusión funcional, lo cual justifica un análisis a largo plazo de nuestro estudio, dado el impacto en nuestra población (318).

Los hallazgos proporcionan una base para informar a los pacientes sobre el impacto de los tratamientos radicales en la calidad de vida.





## **VI.CONCLUSIONES**



1. El tratamiento del cáncer de próstata órganoconfinado afecta a la calidad de vida relacionada con la salud.
2. La monoterapia curativa, concretamente la prostatectomía radical y la braquiterapia, afectan menos a la calidad de vida que la radioterapia externa u otras alternativas terapéuticas.
3. La incontinencia urinaria y las fístulas secundarias al tratamiento del cáncer de próstata producen más deterioro en la calidad de vida que problemas obstructivos o inflamatorios del tracto urinario.
4. Los pacientes deben ser informados sobre el impacto de los tratamientos radicales en la calidad de vida
5. El cuestionario SF 36 validado internacionalmente es una medida transversal de la calidad de vida relacionada con la salud, útil para comparar el impacto de los tratamientos del cáncer de próstata sobre la calidad de vida.



## VII.BIBLIOGRAFÍA:

### Bibliografía

1. Gil-Vernet S. Cáncer de próstata. . In: Gil-Vernet S, editor. Patología urogenital. 1. Barcelona, España.: Editorial Miguel Servet; 1944.
2. Gray H, Lewis WH. Anatomy of the Human Body. Lea & Febiger, Philadelphia. ISBN 1-58734-102-6. From: Bartleby. com; 1918.
3. Gil-Vernet S. Patología urogenital: Biología y Patología de la próstata. : Ed Paz-Montalvo; 1953.
4. McNeal JE. Regional morphology and pathology of the prostate. American journal of clinical pathology. 1968;49(3):347-57.
5. Myers R, Villers A, Kirby R, Partin A, Feneley M, Parsons J. Prostate cancer: principles and practice. 2006.
6. Warwick R, Williams PL, Gray H. Gray's anatomy: Longman; 1973.
7. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. The Prostate. 1981;2(1):35-49.
8. Gimeno F, Piñango L. Cáncer de Próstata-Diagnóstico precoz. . Madrid: Schering-Plough S.A.; 1994.
9. Wang M, Valenzuela L, Murphy G, Chu T. Purification of a human prostate specific antigen. . Invest Urol 1979;17:159-63.
10. Chodak G, Thisted R, Glenn G. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. . The New England journal of medicine. 1994;330:242-8.
11. Albertsen P, Fryback D, Storer B. Long-term survival among men with conservatively treated localized prostate cancer. Jama. 1995;274:626-31.
12. Mcneal J. Regional morphology and pathology of the prostate. . Am J Clin Pathol 1968;49:347-57.
13. Lin D, Lange P. The epidemiology and natural history of prostate cancer. Lepor H, editor: WB Saunders Company; 2000.
14. Stamey T, Freiha F, McNeal J, Redwine E, Whittemore A, Schmid H. Localized prostate cancer: Relationship of tumor volume to clinical significance for the treatment of prostate cancer. . Cancer. 1993;71:993-8.
15. Berenguer A, Páez A, Luján M. Despistaje en carcinoma prostático. 2003.
16. Hanahan D, Weinberg R. Hallmarks of Cancer: The next generation. Cell. 2011;144:646-74.
17. Hanahan D, Weinberg R. The Hallmarks of Cancer. . Cell. 2000;100:57-70.
18. Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. . Cell. 1996;86:353-64.
19. Isaacs W, Marzo AD, Nelson W. Focus on prostate cancer. . Cancer cell. 2002;2:113-6.
20. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. European urology. 2012;61(6):1079-92.
21. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. International journal of cancer. 2015;136(5):E359-86.

22. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International journal of cancer*. 2010;127(12):2893-917.
23. Franks L. Latent carcinoma of the prostate. *J Pathol Bacteriol* 1954;68:603.
24. Parkin D, Bray F, Devesa S. Cancer burden in the year 2000: the global picture. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2001;37(Suppl 8):S4-66.
25. Silverguer E. Statistical and epidemiologic data on urologic cancer. *Cancer* 1987;60:692.
26. Wynder E, Mabuchi K, Whitmore WJ. Epidemiology of cancer of the prostate-cancer. *J Natl Cancer Inst* 1971;28:344-66.
27. Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. *BJU Int* 2002;90(2):162-73.
28. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2008;58(2):71-9.
29. Parkin D, Pisani P, Ferlay J. Estimates of worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. *Int J Cancer* 1993;54:594-606.
30. Hsing A, Devesa S. Trends and patterns on prostate cancer: What do they suggest? *Epidemiol Rev* 2001;23:3-13.
31. Jensen M, Esteve J, Meller H, Renard H. Cancer in the European Community and its member states. *Eur J Cancer* 1990;26:1167-256.
32. Moorthi C, Kathiresan K, Krishnan K, Manavalan R. In-vitro cell based assay: a preferred anticancer drug screening techniques for the academic researchers. *J Pharmacy Res*. 2011;4(3):671-5.
33. Arrizabalaga M, Navarro M. Incidencia de los principales carcinomas urológicos en el área sanitaria VII de Madrid. *Españolas AU*, editor. Madrid 1994.
34. Altwein S. Screening of prostatic carcinoma: a critical analysis. *Problems of screening and early diagnosis*. Munich. 1992:19-21.
35. Crawford E, Antoní ED. PSA as a screening test for prostate cancer. *Urology*. Philadelphia: Ed. W. B. Saunders Company; 1993.
36. Walsh C. Using Prostate-specific Antigen to diagnose prostate cancer: sailing in uncharted waters. *Annals of Internal Medicine*. 1993;119(9):948-9.
37. Helgesen F, Holmberg L, Johansson J, Bergstrom R, Adami H. Trends in prostate cancer survival in Sweden, 1960 through 1988, evidence of increasing diagnosis of non-lethal tumours. *Journal of the National Cancer Institute*. 1996;88(17):1216-21.
38. Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt T. Screening for prostate cancer: a Cochrane systematic review. *Cancer causes & control : CCC*. 2007;18(3):279-85.
39. Post P, Kil P, Coebergh J. Trends in survival of prostate cancer in southeastern Netherlands 1971-1989. *International journal of cancer*. 1999;81(4):551-4.
40. Parnes H, House M, Kagan J, Kausal D, Lieberman R. Prostate cancer chemoprevention agent development: The National Cancer Institute, Division of Cancer Prevention. *J Urol* 2004;171:68-75.
41. Bartsch G, Horninger W, Klocker H, Reissigl A, Oberaigner W, Schonitzer D, et al. Tyrol Prostate Cancer Screening Group. Prostate cancer mortality after introduction of prostate specific antigen mass screening in the Federal State of Tyrol, Austria. *Urology*. 2001;58(3):417-24.
42. Potosky AL, Miller BA, Albertsen PC, Kramer BS. The role of increasing detection in the rising incidence of prostate cancer. *JAMA*. 1995;273(7):548-52.

43. Potosky AL, Kessler L, Gridley G, Brown CC, Horm JW. Rise in prostatic cancer incidence associated with increased use of transurethral resection. *Journal of the National Cancer Institute*. 1990;82(20):1624-8.
44. Ries L, Kosary C, Hankey B. SEER cancer statistics review:1973-1995. . Bethesda MD; National Cancer Institute. 1998.
45. Andriole G, Crawford E, Grubb Rr, Buys S, Chia D, Church T, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. . *The New England journal of medicine*. 2009;360(13):1310-9.
46. Grönberg H. Prostate cancer epidemiology. . *The LANCET* 2003;361:859-64.
47. Quinn M, D'Onofrio A, Moller B, Black R, Martinez-García C, Moller H. Cancer mortality trends in the EU and acceding countries up to 2015. . *Ann Oncol* 2003;14:1148-52.
48. Hutchison G. Incidence and etiology of prostate cancer. *Urology* 1981;17:4-10.
49. Wilt T. Prostate cancer: Epidemiology and Screening. . *Reviews in Urology* 2003;5(Suppl 6):3-9.
50. Fernández FR. Trabajo cooperativo de la VIII Regional de la Asociación Española de Urología. Registro de tumores urológicos. Españolas AU, editor1994.
51. Haas O, Montie I, Pontes J. Estado actual en FE. UU. del screening del cáncer de próstata . *Eur Urol*. 1994;2:81-92.
52. Sempere A, Pinzón P, Osma G. Registro Urooncológicode la serranía de Ronda. Españolas. AU, editor.
53. Schroder FH, Roobol MJ. Prostate cancer epidemic in sight? *European urology*. 2012;61(6):1093-5.
54. Sakr W, Grignon D, Haas G, Heilbrum L, Pontes J, Crissman J. Age and racial distribution of prostatic intraepithelial neoplasia. . *Eur Urol* 1996;30:138-44.
55. Sanchez-Chapado M, Olmedilla G, Cabeza M, Donat E, Ruiz A. Prevalence of prostate cancer and prostatic intraepithelial neoplasia in caucasian mediterranean men: An autopsy study. . *Prostate* 2003.
56. McNeal J, Bostwick D, Kindrachuk R. Patterns of progresion in prostate cancer. . *Lancet* (London, England). 1968;1:60-3.
57. Sauvain J, Palascak P, Nader N, Gomez W, Bloqueau P, Bregon J. Power doppler imaging and prostate cancer: optional or necessary technique? . *J Radiol*. 2006;87:1063-72.
58. Epstein J, Walsh P, Carmichael M, Brendler C. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostatecancer. *Jama*. 1994;271(5):368-74.
59. Goto Y, Ohori M, Arakawa A, Kattan M, Wheeler T, Scardino P. Distinguishing clinically important from unimportant prostate cancers before treatment: value of systematic biopsies. . *The Journal of urology*. 1996;156(3):1059-63.
60. Kattan M, Eastham J, Wheeler T, Maru N, Scardino P, Erbers-Dobler A. Counseling men with prostate cancer: A nomogram for predicting the presence of small, moderately differentiated confined tumors. . *The Journal of urology*. 2003;170:1792-7.
61. Gao X, Mohideen N, Flanigan R, Waters W, Wojcik E, Leman C. The ex-tent of biopsy involvement as an independent predictor of extraprostatic extension and sur-gical margin status in low risk prostate cancer: implications for treatment selection. . *The Journal of urology*. 2000;164(6):1982-6.
62. Barrett-Connor E, Garland C, McPhillips J. A prospective population-based study of androstendione, estrogens and prostatic cancer. . *Cancer research*. 1990;50:169-73.

63. Kyprianou N, Isaacs J. Activation of programmed cell death in the rat ventral prostate after castration. . *Endocrinology* 1988;122:552.
64. Chan J, Stampfer M, Giovannucci E. Plasma insuline-like growth factor I and prostate cancer risk: a prospective study. . *Science (New York, NY)*. 1998;279:563-6.
65. Zhang Y, Kiel D, Ellison R, Schatzkin J, Dorgan B, Kreger L, et al. Bone mass and the risk of prostate cancer: the Framingham study. *Am J Med* 2002;113:734-9.
66. Ross R, Bernstein L, Judd H. Serum testosterone levels in young black and white men. . *Journal of the National Cancer Institute*. 1986;76:45.
67. Ross R, Bernstein L, Lobo R. 5-Alpha-reductase activity and risk of prostate cancer among japanase and US white and black males. . *Lancet (London, England)*. 1992;339:387.
68. Roach M, Lu J, Pilepich M. Race and survival of men treated for prostate cancer on radiation therapy oncology group phase III randomized trials. . *The Journal of urology*. 2003;169:245-50.
69. Breslow N, Chan C, Dhom G, Drury R, Franks L, Gellei B, et al. Latent carcinoma of prostate at autopsyan seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. . *International journal of cancer*. 1977;20(5):680-8.
70. Kolonel L, Altshuler D, Henderson B. The multiethnic cohort study: exploring genes, lifestyle and cancer risk. . *Nature reviews Cancer*. 2004;4(7):519-27.
71. Zaridze D, Boyle P, Smans M. International trends in prostatic cancer. *International journal of cancer*. 1984;33(2):223-30.
72. Calle E, Rodríguez C, Walker-Thurmond K, Thun M. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospective studied cohort of U.S. adults. . *The New England journal of medicine*. 2003;348:1625-38.
73. Chang S, Huersting S, Contois J, Strom S, Yamamura Y, Babaian R, et al. Leptine and prostate cancer. . *The Prostate*. 2001;46:62-7.
74. Chen L, Stacewicz-Sapuntzakis M, Duncan C, Shrif R, Ghosh L, Breemen Rv, et al. Oxidative DNA damage in prostate cancer patients consuming tomato sauce-based entrees as a whole-food intervention. . *Journal of the National Cancer Institute*. 2001;93:1872-9.
75. Giovannucci E, Rimm E, Liu Y. A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. . *Journal of the National Cancer Institute*. 2002;94:391-8.
76. Giovannucci E. Selenium and risk of prostate cancer. *Lancet (London, England)*. 1998;352:755-6.
77. Fincham S, Hill G, Hanson J, Wijayasinghe C. Epidemiology of prostatic cancer: a case-control study. . *The Prostate*. 1990;17:189-206.
78. Hsing A, Mclaughlin J, Schuman L. Tobacco use and prostate cancer: 26-year follow-up of US veterans. . *American journal of epidemiology*. 1991;133:437.
79. Merrick G, Butler W, Wallner K. Effect of cigarette smoking on biochemical outcome after permanent prostate brachytherapy. . *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2004;58:1056-62.
80. Dennis L, Lynch C, Torner J. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. . *Urology*. 2002;60:78-83.
81. Uribe J. Cáncer de próstata: ¿Por qué se produce el Cáncer de Próstata? . *Urología Colombiana*. 2005;xiv(21):19-32.
82. Leitzmann M, Stampfer M, Ma J. Aspirin use in relation to risk of prostate cancer. . *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2002;11:1108-11.



83. Hayes R, Pottern L, Strickler H. Sexual behaviour, STDs and risks for prostate cancer. . *British journal of cancer*. 2000;82:718-25.
84. Epstein J, Yang X. Prostate biopsy interpretation. : Lippincott Williams & Eilkins,; 2002.
85. Montironi R, Mazzucchelli R, Algaba F, Lopez-Bertran A. Morphological identification of the pattern of prostatic intraepithelial neoplasia and their importance. . *J Clin Pathol* 2000;53:655-65.
86. Marzo AD, Putzi M, Nelson W. New concepts unb the pathology of prostatic epithelial carcinogenesis. . *Urology*. 2001;57:103-14.
87. kman P, Pan Y, Li C, Dich J. Environmental and genetic factors: a possible link with prostate cancer. *British journal of urology*. 1997;79:35-41.
88. Leitzmann M, Platz E, Stampfer M, Willett W, Giovannucci E. Ejaculation frequency and subsequent risk of prostate cancer. . *Jama*. 2004;291:1578-86.
89. Giovannucci E, Tosteson T, Speizer F, Ascherio A, Vessey M, Colditz G. A restrospective cohort study of vasectomy and prostate of vasectomy and prostate cancer in US men. . *Jama*. 1993;269:878.
90. Hayes R, Pattern L, Greenberg R. Vasectomy and prostate cancer in US blacks and white. . *American journal of epidemiology*. 1993;137:263.
91. Elgharry N, Schumaker N, Slattery M. Occupation cadmium exposure, and prostate cancer. . *Epidemiology* 1990;1:107-15.
92. Singh D, Febbo P, Ross K. Gene expression correlates of clinical prostate caner behavior. . *Cancer cell*. 2002;1:203-9.
93. Carter B, Beaty T, Steinberg G. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. . *Proc Natl Acad Sci* 1992;89:3367.
94. Smith J, Freije D, Carpten J, Grönberg H, Xu J, Isaacs S. Major susceptiblity locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested bay a genome-wide search. . *Science (New York, NY)*. 1996;274:1371.
95. Chesire D, Ewing C, Gage W, I WI. n vitro evidence for complex modes of nuclear beta-catenin signaling during prostate growth tumorigenesis. . *Oncogene* 2002;21:2679-94.
96. Narla G, Heath K, Reeves H, Li D, Giono L, Kimmelman A, et al. KLF6, a candidate tumor supressor gene mutated in prostate cancer. . *Science (New York, NY)*. 2001;294:2563-6.
97. Carter B, Bova G, Beaty T, Steinberg G, Childs B, Isaacs W. Hereditary prostate cancer: epidemiolog and clinical features. . *The Journal of urology*. 1993;150:797.
98. Hanus M, Zagars G, Pollack A. Familial prostate cancer: outcome following radiation therapy with or without adjuvant androgen ablation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;43:379.
99. Bova G, Partin A, Isaacs S, Carter B, Beaty T, Isaacs W. Biological aggressiveness of hereditary prostate cancer: long-term evaluation following radical prostatectomy. . *The Journal of urology*. 1998;160:660.
100. Gronberg H, Damber L, Tavelin B, Damber J. No difference in survival between sporadic, familial and hereditary prostate cancer. . *British journal of urology*. 1998;82:564.
101. Kupelian P, Klein E, Witte J, Kupelian V, Suh J. Familial prostate cancer: a different disease? *The Journal of urology*. 1997;158:2197.
102. Bratt O. Hereditary prostate cancer: clinical aspects. . *The Journal of urology*. 2002;168(3):906-13.

103. Thompson I, Goodman P, Tangen C. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. . *The New England journal of medicine*. 2003;349(3):215-24.
104. Schmid H-P, Engeler D, Pummer K, Schmitz-Drager B. Prevention of prostate cancer: more questions than data. *Cancer Prevention*. . Recent results in cancer research Fortschritte der Krebsforschung Progres dans les recherches sur le cancer. 2007;174:101-7.
105. Alexander A. To color doppler image the prostate: that is the question. . *Radiology* 1995;195(1):11-3.
106. Frauscher F, Klauser A, Halpern E, Horninger W, Bartsch G. Detection of prostate cancer with microbubble ultrasound contrast agent. . *Lancet* 2001;357(9271):1849-50.
107. Moskalik A, Carson P, Rubin J, Bree R, Fowles J, Rubin M. Analysis of three-dimensional ultrasound doppler for the detection of prostate cancer. . *Urology* 2001;57(6):1128-32.
108. Rifkin M, Sudakoff G, Alexander A. Prostate: technics, results and potential applications to color doppler US scanning. . *Radiology* 1993;186(2):509-13.
109. Loch T, Leuschner I, Genberg C, Weichert-Jacobsen K, Kuppers F, Retz M. Improvment of transrectal ultrasound: artificial neural network (ANNA) in detection and staging of prostate carcinoma. . *Urol A* 2000;39:341-7.
110. Unal D, Sedelaar J, Aarnink R, Leenders Gv, Wijkstra H, Rosette Jdl. Three-dimensional contrast-enhanced power doppler ultrasonography and conventional examination methods: the value of diagnostic predictors of prostate cancer. . *BJU* 2000;86:58-64.
111. Almagro AA. Diagnóstico precoz de cáncer de próstata. . *Españolas*. 1994;18:541-7.
112. Chang J, Shinohara K, Bhargava V, Presti J. Prospective evaluation of lateral biopsies of teh peripheral zone for prostate cancer detection. . *J Urol* 1998;160:2111-4.
113. Lange D, Bruce W. Les éléments du diagnostic précoce et du bilan d'extension du cancer prostatique.Résultats fonctionnels de l'intervention radicale. . *Ann Urol*. 1990:103-8.
114. Humphrey P, Walther P. Adenocarcinoma of the prostate: tissue prognosticators (part II). *Am J Clin Pathol*. 1993;100:256-69.
115. Gerber G, Chodak G. Digital rectal examination in the early detection of prostate cancer. . *Urol Clin North Am*. 1990;17:739-45.
116. Partin A, Yoo J, Carter H. The use of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. . *The Journal of urology*. 1993;150:110.
117. Yu E, Hahn W. Genetic alterations in prostate cancer. . *Clin Genitourin Cancer* 2005;3:220-9.
118. Richie J, Catalona W, Ahmann F, Hudson M, Scardino P, Flanigan R, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. . *Urology*. 1993;42(4):365-74.
119. Balkissoon R, Blossfield K, Salud L, Ford D, Pugh C. Lost in translation: unfolding medical students' misconceptions of how to perform a clinical digital rectal examination. *The American Journal of Surgery*. 2009;197(4):525-32.
120. Cooner W, Mosley B, Rutherford CJ. Prostate cancer deteccion in a clinical urological practice with ultrasonography, digital rectal, examination and prostate speqfic antigen. . *The Journal of urology*. 1990;143:1146-54.
121. Andriole G. Screening for prostate cancer: The role of PSA, DRE,PSA velocity and PSA density *Hospital de Getafe*. 1994.

122. McNeal I, Kindachuk R, Freiha F. Patterns of progression in prostate cancer. . *Lancet*. 1986;160.
123. Catalona W, Richie J, Ahmann F, Hudson M, Scardino P, Flanigan R, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. . *The Journal of urology*. 1994;151(5):1283-90.
124. Schmidt J. Clinical diagnosis of prostate cancer. . *Cancer*. 1992:221-4.
125. Semjonow A, Brandt B, Oberpenning F, Roth S, Hertle L. Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostate-specific antigen values. . *Prostate Suppl* 1996;7:3-16.
126. Coffey D. ¿Qué es la próstata y cuál es su función? 1994.
127. Schalken J, van L. Cellular and molecular biology of the prostate: stem cell biology. . *Urology*. 2003;62:11-20.
128. Nash A, Melezinek I. The role of prostate specific antigen measurement in the detection and management of prostate cancer. . *Endocr Relat Cancer*. 2000;7(1):37-51.
129. Greenlee R, Murray T, Boldens S, Wingo P. Cancer statistics 2000. . *CA Cancer J Clin* 2000;50(1):7-33.
130. Carlson G, Calvanese C, Partin A. An algorithm combining age, total prostate-specific antigen (PSA), and percent free PSA to predict prostate cancer: results on 4298 cases. . *Urology*. 1998;52:455.
131. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *Jama*. 1992;267(16):2215-20.
132. Schmid HP, McNeal JE, Stamey TA. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. *Cancer*. 1993;71(6):2031-40.
133. Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, Lilja H. Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(3):398-403.
134. Benson M, Whang I, Pantuck A, Ring K, Kaplan S, Olsson C. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol* 1992;147(3 Pt 2):15-6.
135. Ohori M, Dunn J, Scardino P. Is prostate-specific antigen density more useful than prostate-specific antigen levels in the diagnosis of prostate cancer?. . *Urology* 1995;46(5):666-71.
136. Carter H, Coffey D. Tite prostate: An increasisng medical problem. *The Prostate*. 1990;16:39.
137. Babaian R, Miyashita H, Evans R. Tite distribution of prostate specific antigen in men without clinical or pathological evidence of prostate cancer: Relationship to gland volume and age. *The Journal of urology*. 1992;147(837).
138. Collins G, Lee R, McKelvie G. Relationship between prostate specific antigen, prostate volumen and age in the begining prostate. . *British journal of urology*. 1993;71:445-50.
139. Dalkin R, Abhmana F, Soutbwick P. Derivation of normal prostate specific antigen (PSA) level age. . *The Journal of urology*. 1993;149:413.

140. Oesterling J, Jacobsen S, Chute C. Serum prostate specific antigen in a community based population of healthy men: Establishment of age-specific reference ranges. . *Jama*. 1993;270:860.
141. Mikolajczyk S, Millar L, Wang T, Rittenhouse H, Marks L, Song W. A precursor form of prostate-specific antigen is more highly elevated in prostate cancer compared with benign transition zone prostate tissue. . *Cancer Res* 2000;60(3):756-9.
142. Catalona W, Bartsch G, Rittenhouse H, Evans C, Linton H, Amirkhan A. Serum pro prostate specific antigen improves cancer detection compared to free and complexed prostate specific antigen in men with prostate specific antigen 2 to 4 ng/ml. . *The Journal of urology*. 2003;170(6 Pt 1):2181-5.
143. Sokoll L, Chan D, Mikolajczyk S, Rittenhouse H, Evans C, Linton H. Proenzyme psa for the early detection of prostate cancer in the 2.5-4.0 ng/ml total psa range: preliminary analysis. . *Urology* 2003;61(2):274-6.
144. Fossati N, Buffi NM, Haese A, Stephan C, Larcher A, McNicholas T, et al. Preoperative Prostate-specific Antigen Isoform p2PSA and Its Derivatives, %p2PSA and Prostate Health Index, Predict Pathologic Outcomes in Patients Undergoing Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: Results from a Multicentric European Prospective Study. *European urology*. 2015;68(1):132-8.
145. Deras IL, Aubin SM, Blase A, Day JR, Koo S, Partin AW, et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *The Journal of urology*. 2008;179(4):1587-92.
146. Hessels D, van Gils MP, van Hooij O, Jannink SA, Witjes JA, Verhaegh GW, et al. Predictive value of PCA3 in urinary sediments in determining clinico-pathological characteristics of prostate cancer. *The Prostate*. 2010;70(1):10-6.
147. Rifkin M, Kurt A, Goldberg B. Prostate biopsy utilizing transrectal ultrasound guidance: diagnosis of nonpalpable cancers. . *J Ultrasound Med* 1983;2(4):165-7.
148. Torp-Pedersen L, Lee F, Siders D. The role of transrectal ultrasound in the early detection of prostate cancer. . *CA Cancer J Clin* 1989;39(6):337-60.
149. Eastham J, Riedel E, Scardino P, Shike M, Fleisher M, Schatzkin A, et al. Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. . *Jama*. 2003;289(20):2695-700.
150. Stephan C, Klaas M, Muller C, Schnorr D, Loening S, Jung K. Interchangeability of measurements of total and free prostate-specific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update. . *Clin Chem* 2006;52(1):59-64.
151. Epstein J, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. . *The Journal of urology*. 2006;175(3 Pt 1 ):820-34.
152. Djavan B, Waldert M, Zlotta A, Dobronski P, Seitz C, Remzi M, et al. Safety and morbidity of first and repeat transrectal ultrasound guided prostate needle biopsies: results of a prospective European prostate cancer detection study. *The Journal of urology*. 2001;166(3):856-60.
153. Watanabe H, Igari D, Tanahashi Y, Harada K, Saiton M. Transrectal ultrasonotomography of the prostate. . *J Urol* 1975;114(5):734-9.
154. Sedelaar J, Vijverger P, Reijke TD, Kil P, Rosette Jdl, Braeckman J. Transrectal ultrasound in the diagnosis of prostate cancer: state of the art and perspectives. . *Eur Urol* 2001;40(3):275-84.

155. Shinohara K, Wheeler T, Scardino P. The appearance of prostate cancer on transrectal ultrasonography: correlation of imaging and pathological examinations. . *J Urol* 1989;141(2):76-82.
156. Durkan G, Green D. Diagnostic dilemmas in detection of prostate cancer in patients undergoing transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate. *Cancer Prostatic Disease* 2000;3:13-20.
157. Clements R. The role of transrectal ultrasound in diagnosis of prostate cancer: state of the art and perspectives. . *Curr Urol Rep* 2002;3:194-200.
158. Unal D, Sedelaar J, Aarnink R, Leenders GV, Wijkstra H, Rosette Jdl. Three-dimensional contrast-enhanced power doppler ultrasonography and conventional examination methods: the value of diagnostic predictors of prostate cancer. . *BJU* 2000;86:58-64.
159. Hambroek T, Hoeks C, Hulsbergen-van de Kaa C, Scheenen T, Futterer J, Bouwense S, et al. Prospective assessment of prostate cancer aggressiveness using 3-T diffusion-weighted magnetic resonance imaging-guided biopsies versus a systematic 10-core transrectal ultrasound prostate biopsy cohort. *European urology*. 2012;61(1):177-84.
160. van Hove A, Savoie PH, Maurin C, Brunelle S, Gravis G, Salem N, et al. Comparison of image-guided targeted biopsies versus systematic randomized biopsies in the detection of prostate cancer: a systematic literature review of well-designed studies. *World journal of urology*. 2014;32(4):847-58.
161. Rosenkrantz AB, Kim S, Lim RP, Hindman N, Deng FM, Babb JS, et al. Prostate cancer localization using multiparametric MR imaging: comparison of Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) and Likert scales. *Radiology*. 2013;269(2):482-92.
162. Mottet N, De Santis M, Briers E, Bourke L, Gillessen S, Grummet JP, et al. Updated Guidelines for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Abiraterone Acetate Combined with Castration Is Another Standard. *European urology*. 2017.
163. Amendola M, Munuera F, Casillas J. *Próstata, vesículas seminales*. . Pedrosa C, Casanova R, editors. Madrid.: McGraw-Hill Interamericana de España. S. A. U.; 2000.
164. Levran Z, González J, Diokno A. Are computed tomography, bone scan and pelvic lymphadenectomy necessary in the staging of prostatic cancer? . *British journal of urology*. 1995;74:778-81.
165. Mottet N, Bastian P, Bellmunt J, van-den-Bergh R, Bolla M, van-Casteren N, et al. *Guidelines on Prostate Cancer*. Arhein, Netherland: European Association of Urology; 2014.
166. Lee N, Fawaaz R, Olsson C. Which Patients with newly diagnosed prostate cancer need a radionuclide scan? An analysis based on 631 patients. . *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2000;48:1443-6.
167. Jong ID, Pruim J, Elsinga O. 11C-Choline positron emission tomography for the evaluation after treatment of localized prostate cancer. . *European urology*. 2003;42:32-9.
168. Jong ID, Pruim J, Elsinga O. Visualization of prostate cancer with C-Choline positron emission tomography. . *European urology*. 2002;42:18-23.
169. Picchio M, Messa C, Landoni C. Value of [11C]Choline-positron emission tomography for re-staging prostate cancer: a comparison with Flurpdepsyglucose-positron emission tomography. . *The Journal of urology*. 2003;168:1337-40.
170. Kitajima K, Murphy R, Nathan M, Sugimura K. Update on positron emission tomography for imaging of prostate cancer. *International Journal of Urology*. 2014;21(1):12-23.

171. Voogt HD, Suciú S. Multivariate analysis of prognostic factors in patients with advanced prostatic cancer: results from 2 European Organization for Research on Treatment of Cancer Trials. . *The Journal of urology*. 1989;141:883.
172. Gleason D, Mellinger G. The VACURG. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma combining histological grading and clinical staging. . *The Journal of urology*. 1974;111:58-64.
173. Nativ O, Myers R. Nuclear deoxyribonucleic acid ploidy and serum prostate specific antigen in operable prostatic adenocarcinoma. . *The Journal of urology*. 1990;303-5.
174. Trachtenberg J, Walsh P. Correlation of prostatic nuclear androgen receptor content with duration of response and survival following hormonal therapy in advanced prostatic cancer. *J. Urol*. 1982;127:466-71.
175. Mukamel E, deKernion J. Significance of histological prognostic indicators in patients with carcinoma of the prostate. . *British journal of urology*. 1990;65:46-50.
176. Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, Egevad LL. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2005;29(9):1228-42.
177. Reese AC, Pierorazio PM, Han M, Partin AW. Contemporary evaluation of the National Comprehensive Cancer Network prostate cancer risk classification system. *Urology*. 2012;80(5):1075-9.
178. Harnden P, Shelley MD, Coles B, Staffurth J, Mason MD. Should the Gleason grading system for prostate cancer be modified to account for high-grade tertiary components? A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Oncology*. 2007;8(5):411-9.
179. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2016;40(2):244-52.
180. Epstein JI, Partin AW, Sauvageot J, Walsh PC. Prediction of progression following radical prostatectomy. A multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up. *The American journal of surgical pathology*. 1996;20(3):286-92.
181. Tefilli MV, Gheiler EL, Tiguert R, Sakr W, Grignon DJ, Banerjee M, et al. Should Gleason score 7 prostate cancer be considered a unique grade category? *Urology*. 1999;53(2):372-7.
182. Oefelein MG, Smith ND, Grayhack JT, Schaeffer AJ, McVary KT. Long-term results of radical retropubic prostatectomy in men with high grade carcinoma of the prostate. *The Journal of urology*. 1997;158(4):1460-5.
183. Noldus J, Palisaar J, Huland H. Treatment of prostate cancer—the clinical use of radical prostatectomy. *EAU Update series*. 2003;1(1):16-22.
184. Perrotti M, Rabbani F, Russo P, Solomon MC, Fair WR. Early prostate cancer detection and potential for surgical cure in men with poorly differentiated tumors. *Urology*. 1998;52(1):106-10.
185. Sakr WA, Tefilli MV, Grignon DJ, Banerjee M, Dey J, Gheiler EL, et al. Gleason score 7 prostate cancer: a heterogeneous entity? Correlation with pathologic parameters and disease-free survival. *Urology*. 2000;56(5):730-4.
186. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *European urology*. 2017;71(4):618-29.

187. Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind Ch. Eds. TNM Classification of Malignant Tumors. wiley-blackwell, oxford; 2009.
188. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Tomaszewski JE, Wein A. A prostate gland volume of more than 75 cm<sup>3</sup> predicts for a favorable outcome after radical prostatectomy for localized prostate cancer. *Urology*. 1998;52(4):631-6.
189. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N, et al. Guía clínica sobre el cáncer de próstata. Asociación Europea de Urología. 2010.
190. Droz JP, Balducci L, Bolla M, Emberton M, Fitzpatrick JM, Joniau S, et al. Background for the proposal of SIOG guidelines for the management of prostate cancer in senior adults. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2010;73(1):68-91.
191. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2014;370(10):932-42.
192. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2012;367(3):203-13.
193. Ramsay C, Pickard R, Robertson C, Close A, Vale L, Armstrong N, et al. Systematic review and economic modelling of the relative clinical benefit and cost-effectiveness of laparoscopic surgery and robotic surgery for removal of the prostate in men with localised prostate cancer. *Health Technol Assess*. 2012;16(41):1-313.
194. Maréchal J-M. Prostatovesiculectomía por vía retropúbica en Cirugía de la Próstata. *Técnicas Quirúrgicas: Elsevier-Masson*; 2007. p. 48-53.
195. Salomon L, Vordos D, Abbou C. Prostatectomía radical por vía perineal en Cirugía de la Próstata. In: Abbou C, Dubernard J-M, editors. *Técnicas Quirúrgicas: Elsevier-Masson*; 2007. p. 53-9.
196. Gandaglia G, Sammon JD, Chang SL, Choueiri TK, Hu JC, Karakiewicz PI, et al. Comparative effectiveness of robot-assisted and open radical prostatectomy in the postdissemination era. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(14):1419-26.
197. Potosky AL, Warren JL. Radical prostatectomy: does higher volume lead to better quality? *Journal of the National Cancer Institute*. 1999;91(22):1906-7.
198. Trinh QD, Bjartell A, Freedland SJ, Hollenbeck BK, Hu JC, Shariat SF, et al. A systematic review of the volume-outcome relationship for radical prostatectomy. *European urology*. 2013;64(5):786-98.
199. Novara G, Ficarra V, Mocellin S, Ahlering TE, Carroll PR, Graefen M, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting oncologic outcome after robot-assisted radical prostatectomy. *European urology*. 2012;62(3):382-404.
200. Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. *The Prostate*. 1983;4(5):473-85.
201. Lepor H, Gregerman M, Crosby R, Mostofi FK, Walsh PC. Precise localization of the autonomic nerves from the pelvic plexus to the corpora cavernosa: a detailed anatomical study of the adult male pelvis. *The Journal of urology*. 1985;133(2):207-12.
202. Sulser T, Guillonnet B, Vallancien G. Complications and initial experience with 1228 laparoscopic radical prostatectomies at 6 european centers (abstract). . *The Journal of urology*. 2001;165:150.

203. Capitanio U, Scattoni V, Freschi M. Radical prostatectomy for incidental (stage T1a-T1b) prostate cancer: analysis of predictors for residual disease and biochemical recurrence. . *European urology*. 2008;54(1):118-25.
204. Elgamal A, Poppel HV, Voorde Wvd. Impalpable invisible stage T1c prostate cancer: characteristics and clinical relevance in 100 radical prostatectomy specimens-a different view. . *The Journal of urology*. 1997;157(1):244-50.
205. Schroder F, Ouden DVd, Davidson P. The role of surgery in the cure of prostatic carcinoma. . *Eur Urol Update Series* 1992;1:18-23.
206. Gibbons R. Total prostatectomy for clinically localized prostatic cancer: long-term surgical results and current morbidity. . *NCI Monogr* <sup>[1]</sup><sub>SEP</sub>1988;7:123-6.
207. Pound C, Partin A, Epstein J. Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control. . *Urol Clin North Am* <sup>[1]</sup><sub>SEP</sub>1997;24(2):395-406.
208. Johansson J, Andersson S. Deferred treatment in localized prostatic cancer. . *Acta Oncol* 1991;30(2):221-3.
209. Gravarsen P, Nielsen K, Gasser T. Radical prostatectomy versus expectant primary treatment in stages I and II prostatic cancer. A fifteen-year follow-up. . *Urology*. 1990;36(6):493-8.
210. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. . *The New England journal of medicine*. 2011;364(18):1708-17.
211. Briganti A, Larcher A, Abdollah F. Updated Nomogram Predicting Lymph Node Invasion in Patients with Prostate Cancer Undergoing Extended Pelvic Lymph Node Dissection: The Essential Importance of Percentage of Positive Cores. . *European urology*. 2012;61(3):480-7.
212. Makarov D, Trock B, Humphreys E. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. . *Urology*. 2007;69(6):1095-101.
213. Shao Y, Demissie K, Shih W. Contemporary risk profile of prostate cancer in the United States. *J. Natl Cancer Inst* 2009;101(18):1280-3.
214. Hodgson D, Warde P, Gospodarowicz M. The management of locally advanced prostate cancer. . *Urologic oncology*. 1998;4:3-12.
215. Fallon B, Williams R. Current options in the management of clinical stage C prostatic carcinoma. . *The Urologic clinics of North America*. 1990;17(4):853-66.
216. Boccon-Gibod L, Bertaccini A, Bono A. Management of locally advanced prostate cancer: a European Consensus. . *Int J Clin Pract* 2003;57(3):187-94.
217. Poppel HV, Joniau S. An analysis of radical prostatectomy in advanced stage and high-grade prostate cancer. . *European urology*. 2008;53(2):253-9.
218. Yossepowitch O, Eggener S, Bianco FJ. Radical prostatectomy for clinically localized, high risk prostate cancer: critical analysis of risk assessment methods. . *The Journal of urology*. 2007;178(2):493-9.
219. Pollack JM. Radiation therapy options in the treatment of prostate cancer. *Cancer investigation*. 2000;18(1):66-77.
220. Mohler J, Bahnson RR, Boston B, Busby JE, D'Amico A, Eastham JA, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8(2):162-200.



221. Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Novick AC. Campbell-Walsh Urologia/Campbell-Walsh Urology: Ed. Médica Panamericana; 2008.
222. Pollack A, Zagars GK, Smith LG, Lee JJ, von Eschenbach AC, Antolak JA, et al. Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(23):3904-11.
223. Fraass BA. The development of conformal radiation therapy. *Medical physics*. 1995;22(11 Pt 2):1911-21.
224. Zelefsky MJ, Whitmore WF, Jr., Leibel SA, Wallner KE, Fuks Z. Impact of transurethral resection on the long-term outcome of patients with prostatic carcinoma. *The Journal of urology*. 1993;150(6):1860-4.
225. Zaorsky NG, Ohri N, Showalter TN, Dicker AP, Den RB. Systematic review of hypofractionated radiation therapy for prostate cancer. *Cancer treatment reviews*. 2013;39(7):728-36.
226. Botrel TE, Clark O, Pompeo AC, Bretas FF, Sadi MV, Ferreira U, et al. Hypofractionated external-beam radiation therapy (HEBRT) versus conventional external-beam radiation (CEBRT) in patients with localized prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Core evidence*. 2013;8:1-13.
227. Lee WR. Prostate cancer and the hypofractionation hypothesis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(31):3849-51.
228. Koontz BF, Bossi A, Cozzarini C, Wiegel T, D'Amico A. A systematic review of hypofractionation for primary management of prostate cancer. *European urology*. 2015;68(4):683-91.
229. Aneja S, Pratiwadi RR, Yu JB. Hypofractionated radiation therapy for prostate cancer: risks and potential benefits in a fiscally conservative health care system. *Oncology (Williston Park, NY)*. 2012;26(6):512-8.
230. Yu JB, Cramer LD, Herrin J, Soulos PR, Potosky AL, Gross CP. Stereotactic body radiation therapy versus intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer: comparison of toxicity. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(12):1195-201.
231. Trofimov A, Nguyen PL, Coen JJ, Doppke KP, Schneider RJ, Adams JA, et al. Radiotherapy treatment of early-stage prostate cancer with IMRT and protons: a treatment planning comparison. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2007;69(2):444-53.
232. Vargas C, Fryer A, Mahajan C, Indelicato D, Horne D, Chellini A, et al. Dose-volume comparison of proton therapy and intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2008;70(3):744-51.
233. Kuban DA, Levy LB, Cheung MR, Lee AK, Choi S, Frank S, et al. Long-term failure patterns and survival in a randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Who dies of disease? *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2011;79(5):1310-7.
234. Zietman AL, Bae K, Slater JD, Shipley WU, Efstathiou JA, Coen JJ, et al. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/american college of radiology 95-09. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(7):1106-11.

235. Dearnaley DP, Sydes MR, Langley RE, Graham JD, Huddart RA, Syndikus I, et al. The early toxicity of escalated versus standard dose conformal radiotherapy with neo-adjuvant androgen suppression for patients with localised prostate cancer: results from the MRC RT01 trial (ISRCTN47772397). *Radiother Oncol*. 2007;83(1):31-41.
236. Kupelian P, Kuban D, Thames H, Levy L, Horwitz E, Martinez A, et al. Improved biochemical relapse-free survival with increased external radiation doses in patients with localized prostate cancer: the combined experience of nine institutions in patients treated in 1994 and 1995. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2005;61(2):415-9.
237. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, Amin MB, Chetner MP, Bruner DW, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2011;365(2):107-18.
238. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, van Putten WL, Slot A, Dielwart MF, et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(13):1990-6.
239. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. [EAU guidelines on prostate cancer. Part I: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease]. *Actas Urol Esp*. 2011;35(9):501-14.
240. Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, Richaud P, Lesaunier F, Le Prise E, et al. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(34):5366-73.
241. Brundage M, Sydes MR, Parulekar WR, Warde P, Cowan R, Bezjak A, et al. Impact of Radiotherapy When Added to Androgen-Deprivation Therapy for Locally Advanced Prostate Cancer: Long-Term Quality-of-Life Outcomes From the NCIC CTG PR3/MRC PR07 Randomized Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(19):2151-7.
242. James N, Spears M, Clarke N, Sydes M, Parker C, Dearnaley D, et al. Impact of node status and radiotherapy on failure-free survival in patients with newly-diagnosed non-metastatic prostate cancer: Data from > 690 patients in the control arm of the STAMPEDE trial. *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics*. 2014;90(1):S13.
243. Pasteau O. *Traitement du cancer de la prostate par le radium, par le Dr Octave Pasteau: H. Gagnault; 1911.*
244. Young HH. Technique of radium treatment of cancer of the prostate and germinal vesicle. *Surg Gyn Obstet*. 1922;34:93-8.
245. Barringer B. Radium in the treatment of carcinoma of the bladder and prostate: review of one year's work. *Journal of the American Medical Association*. 1917;68(17):1227-30.
246. Whitmore WF, Jr., Hilaris B, Grabstald H. Retropubic implantation to iodine 125 in the treatment of prostatic cancer. *The Journal of urology*. 1972;108(6):918-20.
247. Holm HH, Juul N, Pedersen JF, Hansen H, Stroyer I. Transperineal 125iodine seed implantation in prostatic cancer guided by transrectal ultrasonography. *The Journal of urology*. 1983;130(2):283-6.
248. Blasko JC, Ragde H, Grimm PD. Transperineal ultrasound-guided implantation of the prostate: morbidity and complications. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 1991;137:113-8.

249. Stone NN, Stock RG. Brachytherapy for prostate cancer: real-time three-dimensional interactive seed implantation. *Tech Urol.* 1995;1(2):72-80.
250. Blasko JC, Mate T, Sylvester JE, Grimm PD, Cavanagh W. Brachytherapy for carcinoma of the prostate: techniques, patient selection, and clinical outcomes. *Seminars in radiation oncology.* 2002;12(1):81-94.
251. Merrick GS, Butler WM, Lief JH, Dorsey AT. Is brachytherapy comparable with radical prostatectomy and external-beam radiation for clinically localized prostate cancer? *Tech Urol.* 2001;7(1):12-9.
252. Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB, Potters L, Beyer DC, Blasko JC, et al. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2007;67(2):327-33.
253. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Adamovich E. Permanent interstitial brachytherapy in younger patients with clinically organ-confined prostate cancer. *Urology.* 2004;64(4):754-9.
254. Grann A, Wallner K. Prostate brachytherapy in patients with inflammatory bowel disease. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 1998;40(1):135-8.
255. Budía Alba A, Gómez Pérez L, Bango V, Ruiz-Cerdá J, Sempere A, Queipo J, et al. Análisis de los factores pronósticos de progresión tumoral en el adenocarcinoma renal. *Actas Urológicas Españolas.* 2007;31(8):831-44.
256. Merrick GS, Wallner KE, Butler WM. Permanent interstitial brachytherapy for the management of carcinoma of the prostate gland. *The Journal of urology.* 2003;169(5):1643-52.
257. Abascal Junquera JM, Hevia Suarez M, Abascal Garcia JM, Abascal Garcia R, Gonzalez Suarez H, Alonso A, et al. [Brachytherapy in localized prostate cancer]. *Actas Urol Esp.* 2007;31(6):617-26.
258. Stock RG, Stone NN, DeWyngaert JK, Lavagnini P, Unger PD. Prostate specific antigen findings and biopsy results following interactive ultrasound guided transperineal brachytherapy for early stage prostate carcinoma. *Cancer.* 1996;77(11):2386-92.
259. Machtens S, Baumann R, Hagemann J, Warszawski A, Meyer A, Karstens JH, et al. Long-term results of interstitial brachytherapy (LDR-Brachytherapy) in the treatment of patients with prostate cancer. *World journal of urology.* 2006;24(3):289-95.
260. Lee LN, Stock RG, Stone NN. Role of hormonal therapy in the management of intermediate- to high-risk prostate cancer treated with permanent radioactive seed implantation. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2002;52(2):444-52.
261. Yamada Y, Rogers L, Demanes DJ, Morton G, Prestidge BR, Pouliot J, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for high-dose-rate prostate brachytherapy. *Brachytherapy.* 2012;11(1):20-32.
262. Potters L, Cha C, Ashley R, Barbaris H, Leibel S. Is pelvic radiation necessary in patients undergoing prostate brachytherapy? *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics.* 1998;42(1):296.
263. Ficarra V, Novara G, Rosen RC, Artibani W, Carroll PR, Costello A, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *European urology.* 2012;62(3):405-17.

264. Guillonneau B, Rozet F, Cathelineau X, Lay F, Barret E, Doublet J-D, et al. Perioperative complications of laparoscopic radical prostatectomy: the Montsouris 3-year experience. *The Journal of urology*. 2002;167(1):51-6.
265. Rassweiler J, Frede T, Seemann O, Stock C, Sentker L. Telesurgical laparoscopic radical prostatectomy. Initial experience. *European urology*. 2001;40(1):75-83.
266. Blumberg J, Lesser T, Tran V, Aboseif S, Bellman G, Abbas M. Management of rectal injuries sustained during laparoscopic radical prostatectomy. *Urology* 2009;73(1):163-6.
267. Bivalacqua T, Schaeffer E, Alphas H, Mettee L, Wagner A, Su L, et al. Intraperitoneal effects of extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy. *Urology* 2008;72(2):273-7.
268. Sugihara T, Yasunaga H, Horiguchi H, Matsuda S, Fushimi K, Kattan M, et al. Does mechanical bowel preparation ameliorate damage from rectal injury in radical prostatectomy? Analysis of 151 rectal injury cases. *Int J Urol* 2013.
269. Froehner M, Koch R, Litz R, Hakenberg O, Oehlschlaeger S, Wirth M. Interaction between age and comorbidity as predictors of mortality after radical prostatectomy. *J Urol* 2008;179(5):1823-9.
270. Topazio L, Perugia C, Finazzi-Agro E. Conservative treatment of a recto-urethral fistula due to salvage HIFU for local recurrence of prostate cancer, 5 years after radical prostatectomy and external beam radiotherapy. *BMJ Case Rep* 2012.
271. Stolzenburg J, Wasserscheid J, Rabenalt R, Do M, Schwalenberg T, McNeill A, et al. Reduction in incidence of lymphocele following extraperitoneal radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection by bilateral peritoneal fenestration. *World J Urol* 2008;26(6):581-6.
272. Sewell JM, Rao A, Elliott SP. Validating a claims-based method for assessing severe rectal and urinary adverse effects of radiotherapy. *Urology*. 2013;82(2):335-40.
273. Lee WR, Hanks GE, Hanlon AL, Schultheiss TE, Hunt MA. Lateral rectal shielding reduces late rectal morbidity following high dose three-dimensional conformal radiation therapy for clinically localized prostate cancer: further evidence for a significant dose effect. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1996;35(2):251-7.
274. Hamilton AS, Stanford JL, Gilliland FD, Albertsen PC, Stephenson RA, Hoffman RM, et al. Health outcomes after external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(9):2517-26.
275. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(24):3916-22.
276. Lawton CA, Won M, Pilepich MV, Asbell SO, Shipley WU, Hanks GE, et al. Long-term treatment sequelae following external beam irradiation for adenocarcinoma of the prostate: analysis of RTOG studies 7506 and 7706. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 1991;21(4):935-9.
277. Lawton CA, Won M, Pilepich MV, Asbell SO, Shipley WU, Hanks GE, et al. Long-term treatment sequelae following external beam irradiation for adenocarcinoma of the prostate: analysis of RTOG studies 7506 and 7706. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1991;21(4):935-9.

278. Ryu JK, Winter K, Michalski JM, Purdy JA, Markoe AM, Earle JD, et al. Interim report of toxicity from 3D conformal radiation therapy (3D-CRT) for prostate cancer on 3DOG/RTOG 9406, level III (79.2 Gy). *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2002;54(4):1036-46.
279. Fowler FJ, Jr., Barry MJ, Lu-Yao G, Wasson JH, Bin L. Outcomes of external-beam radiation therapy for prostate cancer: a study of Medicare beneficiaries in three surveillance, epidemiology, and end results areas. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1996;14(8):2258-65.
280. Roach M, 3rd, Nam J, Gagliardi G, El Naqa I, Deasy JO, Marks LB. Radiation dose-volume effects and the penile bulb. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2010;76(3 Suppl):S130-4.
281. Baxter NN, Tepper JE, Durham SB, Rothenberger DA, Virnig BA. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study. *Gastroenterology*. 2005;128(4):819-24.
282. Brenner DJ, Curtis RE, Hall EJ, Ron E. Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. *Cancer*. 2000;88(2):398-406.
283. Mallick S, Azzouzi R, Cormier L, Peiffert D, Mangin PH. Urinary morbidity after 125I brachytherapy of the prostate. *BJU international*. 2003;92(6):555-8.
284. Terk MD, Stock RG, Stone NN. Identification of patients at increased risk for prolonged urinary retention following radioactive seed implantation of the prostate. *The Journal of urology*. 1998;160(4):1379-82.
285. Sarosdy MF. Urinary and rectal complications of contemporary permanent transperineal brachytherapy for prostate carcinoma with or without external beam radiation therapy. *Cancer*. 2004;101(4):754-60.
286. DiBiase SJ, Wallner K, Tralins K, Sutlief S. Brachytherapy radiation doses to the neurovascular bundles. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2000;46(5):1301-7.
287. Prada PJ, Hevia M, Juan G, Abascal JM, de la Rúa A, Abascal R, et al. [I125 low dose rate brachytherapy in localized prostate cancer. Preliminary results after 5 years]. *Archivos españoles de urología*. 2005;58(3):213-26; discussion 24.
288. Stone N, Stock R. Complications following permanent prostate brachytherapy. *European urology*. 2002;41(4):427-33.
289. Stone N, Ratnow E, Stock R. Prior transurethral resection does not increase morbidity following real-time ultrasound-guided prostate seed implantation. *Techniques in urology*. 2000;6(2):123-7.
290. Elshaikh MA, Ulchaker JC, Reddy CA, Angermeier KW, Klein EA, Chehade N, et al. Prophylactic tamsulosin (Flomax) in patients undergoing prostate 125I brachytherapy for prostate carcinoma: final report of a double-blind placebo-controlled randomized study. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2005;62(1):164-9.
291. Mabejesh N, Chen J, Beri A, Stenger A, Matzkin H. Sexual function after permanent 125I-brachytherapy for prostate cancer. *International journal of impotence research*. 2005;17(1):96-101.
292. Kiteley RA, Lee WR, Mirzaei M, McCullough DL. Radiation dose to the neurovascular bundles or penile bulb does not predict erectile dysfunction after prostate brachytherapy. *Brachytherapy*. 2002;1(2):90-4.

293. Robinson JW, Moritz S, Fung T. Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 2002;54(4):1063-8.
294. Merrick GS, Wallner K, Butler WM, Galbreath RW, Lief JH, Benson ML. A comparison of radiation dose to the bulb of the penis in men with and without prostate brachytherapy-induced erectile dysfunction. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 2001;50(3):597-604.
295. Wallner K, Roy J, Harrison L. Tumor control and morbidity following transperineal iodine 125 implantation for stage T1/T2 prostatic carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1996;14(2):449-53.
296. Chrouser KL, Leibovich BC, Sweat SD, Larson DW, Davis BJ, Tran NV, et al. Urinary fistulas following external radiation or permanent brachytherapy for the treatment of prostate cancer. *The Journal of urology*. 2005;173(6):1953-7.
297. Moreira SG, Jr., Seigne JD, Ordorica RC, Marcet J, Pow-Sang JM, Lockhart JL. Devastating complications after brachytherapy in the treatment of prostate adenocarcinoma. *BJU international*. 2004;93(1):31-5.
298. Mirón-Canelo J. Calidad de vida relacionada con la salud: un indicador de resultados y efectividad clínica. In: Lorenzo-Gómez M, editor. *Suelo Pelviano*. 1. Salamanca: Ratio Legis; 2013. p. 259-69.
299. Sociedad-Española-de-Calidad-Asistencial. Monográfico sobre A. Donavediam. *Calidad Asistencial*. 2001.
300. Bourke L, Boorjian SA, Briganti A, Klotz L, Mucci L, Resnick MJ, et al. Survivorship and improving quality of life in men with prostate cancer. *European urology*. 2015;68(3):374-83.
301. Resnick MJ, Lacchetti C, Penson DF. Prostate cancer survivorship care guidelines: American Society of Clinical Oncology practice guideline endorsement. *Journal of oncology practice*. 2015;11(3):e445-9.
302. Migliorati CA, Siegel MA, Elting LS. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *The Lancet Oncology*. 2006;7(6):508-14.
303. Wadhwa VK, Weston R, Parr NJ. Bicalutamide monotherapy preserves bone mineral density, muscle strength and has significant health-related quality of life benefits for osteoporotic men with prostate cancer. *BJU international*. 2011;107(12):1923-9.
304. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1993;11(3):570-9.
305. Esper P, Mo F, Chodak G, Sinner M, Cella D, Pienta KJ. Measuring quality of life in men with prostate cancer using the functional assessment of cancer therapy-prostate instrument. *Urology*. 1997;50(6):920-8.
306. Groenvold M, Klee MC, Sprangers MA, Aaronson NK. Validation of the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire through combined qualitative and quantitative assessment of patient-observer agreement. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(4):441-50.
307. van Andel G, Bottomley A, Fossa SD, Efficace F, Coens C, Guerif S, et al. An international field study of the EORTC QLQ-PR25: a questionnaire for assessing the health-related quality of life of patients with prostate cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2008;44(16):2418-24.

308. Wei JT, Dunn RL, Litwin MS, Sandler HM, Sanda MG. Development and validation of the expanded prostate cancer index composite (EPIC) for comprehensive assessment of health-related quality of life in men with prostate cancer. *Urology*. 2000;56(6):899-905.
309. Saiz-Marengo R, Gamaza-Martínez R, Amores-Bermúdez J, Campanario-Pérez R, Arroyo-Maestre J, Juárez-Soto A. Evaluación mediante cuestionario EPIC-CP. . LXXXIII Congreso Nacional de Urología A E d Urología; Gijón (España: Asociación Española de Urología; 2018).
310. Szymanski KM, Wei JT, Dunn RL, Sanda MG. Development and validation of an abbreviated version of the expanded prostate cancer index composite instrument for measuring health-related quality of life among prostate cancer survivors. *Urology*. 2010;76(5):1245-50.
311. Potosky AL, Harlan LC, Stanford JL, Gilliland FD, Hamilton AS, Albertsen PC, et al. Prostate cancer practice patterns and quality of life: the Prostate Cancer Outcomes Study. *Journal of the National Cancer Institute*. 1999;91(20):1719-24.
312. Giesler RB, Miles BJ, Cowen ME, Kattan MW. Assessing quality of life in men with clinically localized prostate cancer: development of a new instrument for use in multiple settings. *Qual Life Res*. 2000;9(6):645-65.
313. Johnson TK, Gilliland FD, Hoffman RM, Deapen D, Penson DF, Stanford JL, et al. Racial/Ethnic differences in functional outcomes in the 5 years after diagnosis of localized prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(20):4193-201.
314. Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Walsh E, et al. Patient-reported outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(15):1425-37.
315. Eggener S. Commentary on: "Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer." Resnick MJ, Koyama T, Fan KH, Albertsen PC, Goodman M, Hamilton AS, Hoffman RM, Potosky AL, Stanford JL, Stroup AM, Van Horn RL, Penson DF. Department of Urologic Surgery and the Center for Surgical Quality and Outcomes Research, Vanderbilt University, Nashville, TN.: *N Engl J Med* 2013;368(5):436-45. doi: 10.1056/NEJMoa1209978. *Urologic oncology*. 2014;32(4):513-4.
316. Barocas DA, Alvarez J, Resnick MJ, Koyama T, Hoffman KE, Tyson MD, et al. Association Between Radiation Therapy, Surgery, or Observation for Localized Prostate Cancer and Patient-Reported Outcomes After 3 Years. *Jama*. 2017;317(11):1126-40.
317. Giberti C, Chiono L, Gallo F, Schenone M, Gastaldi E. Radical retropubic prostatectomy versus brachytherapy for low-risk prostatic cancer: a prospective study. *World journal of urology*. 2009;27(5):607-12.
318. Lardas M, Liew M, van den Bergh RC, De Santis M, Bellmunt J, Van den Broeck T, et al. Quality of Life Outcomes after Primary Treatment for Clinically Localised Prostate Cancer: A Systematic Review. *European urology*. 2017;72(6):869-85.
319. Maria-Fernanda L-G. Evaluación de la calidad de vida del paciente con cáncer de próstata mediante cuestionarios internacionalmente validados. In: Salamanca Ud, editor. Primera ed. Madrid, España.: Asociación Española de Urología; 2018.
320. Reeve BB, Stover AM, Jensen RE, Chen RC, Taylor KL, Clauser SB, et al. Impact of diagnosis and treatment of clinically localized prostate cancer on health-related quality of life for older Americans: a population-based study. *Cancer*. 2012;118(22):5679-87.
321. Álvarez-Ossorio-Rodal A, Núñez-Otero J, Valverde-Martínez S, Martín-Hernández, Padilla-Fernández B, Coelho MM-S, H, et al. Calidad de vida relacionada con la salud a

- largo plazo en pacientes tratados de cáncer de próstata órganoconfinado. In: Urología AEd, editor. XXIII CONGRESO GRUPO UROONCOLOGICO DE LA AEU; JAEN2018.
322. Wei JT, Dunn RL, Sandler HM, McLaughlin PW, Montie JE, Litwin MS, et al. Comprehensive comparison of health-related quality of life after contemporary therapies for localized prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;20(2):557-66.
323. Alonso J, Prieto L, Anto JM. [The Spanish version of the SF-36 Health Survey (the SF-36 health questionnaire): an instrument for measuring clinical results]. *Med Clin (Barc)*. 1995;104(20):771-6.
324. España-Navarro R, Pérez-Serrano C, García-Galisteo E, Rabadán-Márquez P, Hernández-Alcaraz D, JM D-R-S, et al. Calidad de vida medida con cuestionario SF-36 en pacientes intervenidos de prostatectomía radical robótica. . In: Urología AEd, editor. LXXXIII Congreso Nacional de Urología; GJON2018.
325. Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, Quintana JM, et al. [The Spanish version of the Short Form 36 Health Survey: a decade of experience and new developments]. *Gac Sanit*. 2005;19(2):135-50.
326. Espino-Espino R, Jiménez-Marrero P, Jorge-Pérez N, Hernández-Hernández C, Hernández-Escobar S, Sánchez-Pérez M, et al. Calidad de vida en pacientes con cáncer de próstata en programa de vigilancia activa del Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín (HUGCDN). . In: Urología. AEd, editor. XXIII CONGRESO NACIONAL DEL GRUPO UROONCOLOGICO DE LA AEU A E d Urología Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín; JAEN2018.
327. Colloca G, Colloca P. Health-related quality of life assessment in prospective trials of systemic cytotoxic chemotherapy for metastatic castration-resistant prostate cancer: which instrument we need? *Medical Oncology*. 2011;28(2):519-27.
328. Gómez Veiga F, Cozar Olmo JM, Günthner S, Puyol Pallas M, Silmi Moyano Á, Baró Ramos E, et al. Desarrollo y validación del primer cuestionario español de calidad de vida en pacientes con cáncer de próstata, basado en la percepción del paciente. *Actas urológicas españolas*. 2009;33(6):623-34.
329. Newcomer LM, Stanford JL, Blumenstein BA, Brawer MK. Temporal trends in rates of prostate cancer: declining incidence of advanced stage disease, 1974 to 1994. *The Journal of urology*. 1997;158(4):1427-30.
330. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(15):1415-24.
331. Alonso J, Prieto L, Antó J. La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36): un instrumento para la medida de los resultados clínicos. *Med Clin (Barc)*. 1995;104(20):771-6.
332. Thomas ET, Del Mar C, Glasziou P, Wright G, Barratt A, Bell KJ. Prevalence of incidental breast cancer and precursor lesions in autopsy studies: a systematic review and meta-analysis. *BMC cancer*. 2017;17(1):808.
333. Marín Caro M, Gómez Candela C, Castillo Rabaneda R, Lourenço Nogueira T, García Huerta M, Loria Kohen V, et al. Evaluación del riesgo nutricional e instauración de soporte nutricional en pacientes oncológicos, según el protocolo del grupo español de Nutrición y Cáncer. *Nutrición Hospitalaria*. 2008;23(5):458-68.
334. Sotelo González S, Sánchez Sobrino P, Carrasco Álvarez JA, González Villarroel P, Páramo Fernández C. Parámetros antropométricos en la evaluación de la malnutrición en



pacientes oncológicos hospitalizados: utilidad del índice de masa corporal y del porcentaje de pérdida de peso. *Nutrición Hospitalaria*. 2013;28(3):965-8.

335. Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *Jama*. 2005;293(17):2095-101.

336. Alberti KGM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *The Lancet*. 2005;366(9491):1059-62.

337. Haring R, Völzke H, Felix SB, Schipf S, Dörr M, Roskopf D, et al. Prediction of metabolic syndrome by low serum testosterone levels in men: results from the study of health in Pomerania. *Diabetes*. 2009.

338. MacLennan S, Bekema HJ, Williamson PR, Campbell MK, Stewart F, MacLennan SJ, et al. A core outcome set for localised prostate cancer effectiveness trials: protocol for a systematic review of the literature and stakeholder involvement through interviews and a Delphi survey. *Trials*. 2015;16(1):76.



## **VIII. ANEXOS**



## **ANEXO 1. Abreviaturas utilizadas en el texto**

ADN: Ácido desoxirribonucleico  
BPT: biopsia prostática transrectal.  
BT: braquiterapia.  
CaP: cáncer de próstata.  
CPH: cáncer de próstata hereditario.  
CPOC: cáncer de próstata órganoconfinado.  
CSS: supervivencia cáncer específica  
CVRS: calidad de vida relacionada con la salud.  
DHT: dihidrotestosterona.  
ETR: ecografía transrectal.  
FA: fosfatasa alcalina.  
FACT: evaluación funcional de la terapia del cáncer.  
FDA: Administración de Medicamentos y Alimentos  
FDG: Fluordesoxiglucosa  
GGO-BS (bone scan): gammagrafía ósea.  
GI: gastrointestinales.  
GU: genitourinarios.  
HBP: hipertrofia benigna de próstata.  
IARC: Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer  
IGF-I: Insuline-like Growth Factor I  
IMC: índice de masa corporal.  
ITU: infección del tracto urinario.  
IU: incontinencia urinaria.  
LUTS: síntomas del tracto urinario inferior  
mpMRI: Resonancia Magnética Nuclear multiparamétrica.  
NNT: número necesario a tratar.  
OMS: Organización Mundial de la Salud  
PET: Tomografía por emisión de positrones  
PHI: Prostate Health Index

PIN: neoplasia intraepitelial prostática.

PR: prostatectomía radical.

PRAR: prostatectomía radical asistida por robot.

PRL: prostatectomía radical laparoscópica.

PROM: medidas de resultado informadas por el paciente.

PSA: antígeno prostático específico.

PSAD: densidad de PSA.

PSA l/t: cociente de antígeno prostático específico libre/total.

RAO: retención aguda de orina.

RM: resonancia magnética.

RR: riesgo relativo.

RT: radioterapia.

RTC-3D: radioterapia conformacional tridimensional

RTGI: radioterapia guiada por imagen.

RTMI: radioterapia modulada por la intensidad

RTU: resección transuretral.

SBRT: radioterapia corporal esterotáctica

SEER: Surveillance, Epidemiology, an End Results

STUI: síntomas tracto urinario inferior.

T: estadio local.

TC: tomografía computarizada.

TD-PSA: tiempo de duplicación del PSA

TDA: terapia de deprivación androgénica

TNM: sistema de estadificación Tumor, Nódulos, Metástasis.

TR: tacto rectal.

TTO: tratamiento.

VH: vejiga hiperactiva.

VPP: valor predictivo positivo.

V-PSA: velocidad de PSA.

## ANEXO 2. Cuestionario de calidad de vida SF-36

CUESTIONARIO SF – 36 adaptado de Alonso J, Prieto L, Antó JM. La versión española del SF 36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF 36): un instrumento para la medida de los resultados clínicos. Med Clín (Barc) 1995; 104: 771-76.

Esta encuesta tiene por objetivo conocer y valorar el Estado de Salud y Calidad de Vida Relacionada con la Salud. El cuestionario es anónimo. Los datos e información contenidos son confidenciales y secretos y su tratamiento/proceso será únicamente estadístico. Su uso se destina exclusivamente a los objetivos de esta investigación. Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber cómo se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de hacer sus actividades habituales. Conteste cada pregunta tal como se indica. Si no está seguro/a de cómo responder a una pregunta, por favor conteste lo que le parezca más cierto.

**Gracias por su colaboración.**

### CUESTIONARIO

NºHC: \_\_\_\_\_

Sexo:  Varón  Mujer

Edad: \_\_\_\_\_ años

PROFESIÓN/OCUPACIÓN: \_\_\_\_\_

### ESTILO DE VIDA:

Consumo de tabaco: .....paquetes/año.

Exposición a anilinas.....

Exposición a fenacetina, clornafazina.....

Exposición a ciclofosfamida..... a

Exposición a radiación.....

Otros

Nivel de estudios:  Ninguno

Estudios 1<sup>os</sup>

Estudios medios (Bachillerato, Formación Profesional)

Estudios superiores o universitarios

### Comorbilidad: ¿padecen algún tipo de enfermedad o dolencia?

No

Sí. Indicar:

Enfermedades del corazón

Tensión arterial alta

Asma o enfermedad pulmonar

Diabetes

Úlcera o enfermedad estomacal

Enfermedad intestinal

Enfermedad de los riñones

Enfermedad del SNC

Anemia u otra enfermedad de la sangre

Cáncer

Depresión

Enfermedad locomotora o articular

Otro problema médico: \_\_\_\_\_

**CVRS**

MARQUE UNA SOLA RESPUESTA

**1. En general, usted diría que su salud es:**

- 1  Excelente  
 2  Muy buena  
 3  Buena  
 4  Regular  
 5  Mala

**2. ¿Cómo diría que es su salud actual, comparada con la de hace un año?**

- 1  Mucho mejor ahora que hace un año  
 2  Algo mejor ahora que hace un año  
 3  Más o menos igual que hace un año  
 4  Algo peor ahora que hace un año  
 5  Mucho peor ahora que hace un año

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A ACTIVIDADES O COSAS QUE USTED PODRÍA HACER EN UN DÍA NORMAL.

**3. Su salud actual, ¿le limita para hacer esfuerzos intensos, tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores?**

- 1  Sí, me limita mucho  
 2  Sí, me limita un poco  
 3  No, no me limita nada

**4. Su salud actual, ¿le limita para hacer esfuerzos moderados, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de una hora?**

- 1  Sí, me limita mucho  
 2  Sí, me limita un poco  
 3  No, no me limita nada

**5. Su salud actual, ¿le limita para coger o llevar la bolsa de la compra?**

- 1  Sí, me limita mucho  
 2  Sí, me limita un poco  
 3  No, no me limita nada

**6. Su salud actual, ¿le limita para subir varios pisos por la escalera?**

- 1  Sí, me limita mucho  
 2  Sí, me limita un poco  
 3  No, no me limita nada

**7. Su salud actual, ¿le limita para subir un solo piso por la escalera?**

- 1  Sí, me limita mucho  
 2  Sí, me limita un poco  
 3  No, no me limita nada

**8. Su salud actual, ¿le limita para agacharse o arrodillarse?**

- 1  Sí, me limita mucho  
 2  Sí, me limita un poco  
 3  No, no me limita nada

**9. Su salud actual, ¿le limita para caminar un kilómetro o más?**

- 1  Sí, me limita mucho  
 2  Sí, me limita un poco  
 3  No, no me limita nada

**10. Su salud actual, ¿le limita para caminar varias manzanas (varios centenares de metros)?**

- 1  Sí, me limita mucho



- 2  Sí, me limita un poco  
3  No, no me limita nada

**11. Su salud actual, ¿le limita para caminar una sola manzana (unos 100 metros)?**

- 1  Sí, me limita mucho  
2  Sí, me limita un poco  
3  No, no me limita nada

**12. Su salud actual, ¿le limita para bañarse o vestirse por sí mismo?**

- 1  Sí, me limita mucho  
2  Sí, me limita un poco  
3  No, no me limita nada

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A PROBLEMAS EN SU TRABAJO O EN SUS ACTIVIDADES COTIDIANAS.

**13. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?**

- 1  Sí  
2  No

**14. Durante las 4 últimas semanas, ¿hizo menos de lo que hubiera querido hacer, a causa de su salud física?**

- 1  Sí  
2  No

**15. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que dejar de hacer algunas tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?**

- 1  Sí  
2  No

**16. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo dificultad para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal), a causa de su salud física?**

- 1  Sí  
2  No

**17. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido o nervioso)?**

- 1  Sí  
2  No

**18. Durante las 4 últimas semanas, ¿hizo menos de lo que hubiera querido hacer, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido o nervioso)?**

- 1  Sí  
2  No

**19. Durante las 4 últimas semanas, ¿no hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan cuidadosamente como de costumbre, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido o nervioso)?**

- 1  Sí  
2  No

**20. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?**

- 1  Nada  
2  Un poco  
3  Regular  
4  Bastante  
5  Mucho

**21. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?**

- 1  No, ninguno
- 2  Sí, muy poco
- 3  Sí, un poco
- 4  Sí, moderado
- 5  Sí, mucho
- 6  Sí, muchísimo

**22. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?**

- 1  Nada
- 2  Un poco
- 3  Regular
- 4  Bastante
- 5  Mucho

LAS PREGUNTAS QUE SIGUEN SE REFIEREN A CÓMO SE HA SENTIDO Y CÓMO LE HAN IDO LAS COSAS DURANTE LAS **4 ÚLTIMAS SEMANAS**. EN CADA PREGUNTA RESPONDA LO QUE SE PAREZCA MÁS A CÓMO SE HA SENTIDO USTED.

**23. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió lleno de vitalidad?**

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Muchas veces
- 4  Algunas veces
- 5  Sólo alguna vez
- 6  Nunca

**24. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo estuvo muy nervioso?**

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Muchas veces
- 4  Algunas veces
- 5  Sólo alguna vez
- 6  Nunca

**25. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle?**

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Muchas veces
- 4  Algunas veces
- 5  Sólo alguna vez
- 6  Nunca

**26. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió calmado y tranquilo?**

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Muchas veces
- 4  Algunas veces
- 5  Sólo alguna vez
- 6  Nunca

**27. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo tuvo mucha energía?**

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Muchas veces

- 4  Algunas veces
- 5  Sólo alguna vez
- 6  Nunca

**28. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió desanimado y triste?**

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Muchas veces
- 4  Algunas veces
- 5  Sólo alguna vez
- 6  Nunca

**29. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió agotado?**

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Muchas veces
- 4  Algunas veces
- 5  Sólo alguna vez
- 6  Nunca

**30. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió feliz?**

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Muchas veces
- 4  Algunas veces
- 5  Sólo alguna vez
- 6  Nunca

**31. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió cansado?**

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Muchas veces
- 4  Algunas veces
- 5  Sólo alguna vez
- 6  Nunca

**32. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?**

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Algunas veces
- 4  Sólo alguna vez
- 5  Nunca

**POR FAVOR, DIGA SI LE PARECE CIERTA O FALSA CADA UNA DE LAS SIGUIENTES FRASES.**

**33. Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas.**

- 1  Totalmente cierta
- 2  Bastante cierta
- 3  No lo sé
- 4  Bastante falsa
- 5  Totalmente falsa

**34. Estoy tan sano como cualquiera.**

- 1  Totalmente cierta
- 2  Bastante cierta
- 3  No lo sé
- 4  Bastante falsa
- 5  Totalmente falsa

**35. Creo que mi salud va a empeorar.**

- 1  Totalmente cierta
- 2  Bastante cierta
- 3  No lo sé
- 4  Bastante falsa
- 5  Totalmente falsa

**36. Mi salud es excelente.**

- 1  Totalmente cierta
- 2  Bastante cierta
- 3  No lo sé
- 4  Bastante falsa
- 5  Totalmente falsa

**Fecha:** \_\_\_\_\_

Observaciones:

### **ANEXO 3. Leyenda de figuras**

Figura 1. Glándula prostática.

Figura 2. Relación de las estructuras pelvianas en una sección sagital de la próstata.

Figura 3. Corte Histológico de la glándula prostática

Figura 4. Anatomía de la Próstata. ZP, ZC, ZT, ZA: zona periférica, central, transicional y anterior.

Figura 5. Incidencia y mortalidad del CaP por edad en el mundo. Global Cancer Statistics, 2012.

Figuras 6 y 7. Prevalencia del Cáncer en Europa (figura superior) y España (inferior).

Figura 8. Cuadro resumen de incidencia, mortalidad y prevalencia de los tumores en el varón, a destacar el CaP.

Figura 9. Tacto rectal. Evaluación de la cara posterior prostática, cuello vesical y vértice prostático.

Figura 10. Ecografía transrectal. 1. Colocación del paciente e introducción de la sonda de ultrasonografía. 2. Visión ecográfica de la próstata (corte transversal) con zonas hipoecogénicas sospechosas de tumoración.

Figura 11. Imágenes de PET/TC mostrando captación de trazador en próstata (1) y en cadenas iliácas primitivas (2)

Figura 12. PR retropúbica

Figura 13. PR Perineal

Figura 14. Hugh Hampton Young (1870-1945)

Figura 15. Relaciones neurovasculares de la próstata

Figura 16. Robot Da Vinci

Figura 17. Ubicación prostática.

Figura 18. Distribución de la edad en la muestra general.

Figura 19. Distribución de la edad.

Figura 20. Media de la edad.

Figura 21. Distribución del Antígeno Prostático (PSA) en la muestra general.

Figura 22. Distribución del Antígeno Prostático (PSA).

Figura 23. Media del Antígeno Prostático (PSA).

Figura 24. Distribución del Índice de Masa Corporal (IMC) en la muestra general.

Figura 25. Distribución del Índice de Masa Corporal (IMC).

- Figura 26. Media del Índice de Masa Corporal (IMC).
- Figura 27. Distribución del Estadio Tumoral (TNM) en la muestra general.
- Figura 28. Media del Estadio Tumoral (TNM).
- Figura 29. Distribución del T en los grupos.
- Figura 30. Distribución del Gleason en la muestra general.
- Figura 31. Distribución del Gleason.
- Figura 32. Media del Gleason.
- Figura 33. Distribución de la Edad del Cirujano en la muestra general.
- Figura 34. Distribución de la Edad del Cirujano en GA, GB, GC, GD.
- Figura 35. Media de la Edad del Cirujano.
- Figura 36. Distribución de porcentajes de Diagnósticos secundarios en los grupos GA, GB, GC, GD
- Figura 37. Distribución de porcentajes de la situación después del tratamiento en los pacientes de los grupos GA, GB, GC y GD.
- Figura 38. Resultados en el test de calidad de vida SF-36 en los grupos GA, GB, GC y GD.
- Figura 39. Porcentaje de los efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GA, GB, GC y GD con SF 36 a los 6 meses.
- Figura 40. Porcentaje de los efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GA, GB, GC y GD con SF 36 a los 12 meses.
- Figura 41. Porcentaje de los efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GA, GB, GC y GD con SF 36 a los 24 meses.
- Figura 42. Proporción de efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GA en los puntos de control.
- Figura 43. Histograma de la proporción de efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GA en los puntos de control.
- Figura 44. Proporción de efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GB en los puntos de control.
- Figura 45. Histograma de la proporción de efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GB en los puntos de control.
- Figura 46. Proporción de efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GC en los puntos de control.

Figura 47. Histograma de la proporción de efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GC en los puntos de control.

Figura 48. Proporción de efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GD en los puntos de control.

Figura 49. Histograma de la proporción de efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GD en los puntos de control.





**ANEXO 4. Leyenda de imágenes**

Imagen 1: Patrón de Gleason 1 en adenocarcinoma de próstata.

Imagen 2: Patrón de Gleason 2 en adenocarcinoma de próstata.

Imagen 3: Patrón de Gleason 3 en adenocarcinoma de próstata.

Imagen 4: Patrón de Gleason 4 en adenocarcinoma de próstata.

Imagen 5: Patrón de Gleason 5 en adenocarcinoma de próstata.



**ANEXO 5. Listado de tablas**

Tabla 1. Clasificación TNM establecida en el año 2009

Tabla 2. Grados ISUP del CaP y correlación con el grado de Gleason

Tabla 3: Esquema de Avedis Donabedian

Tabla 4. Principales cuestionarios de CdV

Tabla 5. Items del SF 36 por cada una de las escalas.

Tabla 6 Escala SF 36

Tabla 7 Características de las diferentes versiones del cuestionario SF 36

Tabla 8. Instrumentos específicos para la medición de la calidad de vida de los pacientes con cáncer de próstata.

Tabla 9. Cuestionario Español de Calidad de Vida en Pacientes con Cáncer de Próstata en su versión corta.

Tabla 10. Cuestionario Español de Calidad de Vida en Pacientes con Cáncer de Próstata en su versión extendida.

Tabla 11. Edad en GA, GB, GC, GD.

Tabla 12. Antígeno Prostático (PSA) en GA, GB, GC, GD.

Tabla 13. Índice de Masa Corporal (IMC) en GA, GB, GC, GD.

Tabla 14. Estadio Tumoral (TNM) en GA, GB, GC, GD.

Tabla 15. Distribución del TNM entre los grupos.

Tabla 16. Comparación de la distribución del TNM entre los grupos.

Tabla 17. Gleason en GA, GB, GC, GD.

Tabla 18. Edad del Cirujano en GA, GB, GC, GD.

Tabla 19. Distribución de Diagnósticos Secundarios en la muestra general y en los grupos GA, GB, GC, GD.

Tabla 20. Comparación de Diagnósticos Secundarios y condiciones en los grupos GA y GB.

Tabla 21. Comparación de Diagnósticos Secundarios y condiciones en los grupos GA y GC.

Tabla 22. Comparación de Diagnósticos Secundarios y condiciones en los grupos GA y GD.

Tabla 23. Comparación de Diagnósticos Secundarios y condiciones en los grupos GB y GC.

Tabla 24. Comparación de Diagnósticos Secundarios y condiciones en los grupos GB y GD.

Tabla 25. Comparación de Diagnósticos Secundarios y condiciones en los grupos GC y GD.

Tabla 26. Distribución de patología urinaria variables en la muestra general y en los grupos GA, GB, GC, GD.

Tabla 27. Comparación de la situación después del tratamiento en los pacientes de los grupos GA y GB.

Tabla 28. Comparación de patología urinaria y condiciones en el grupo de pacientes de los grupos GA y GC.

Tabla 29. Comparación de la situación después del tratamiento en los pacientes de los grupos GA y GD.

Tabla 30. Comparación de la situación después del tratamiento en los pacientes de los grupos GB y GC.

Tabla 31. Comparación de la situación después del tratamiento en los pacientes de los grupos GB y GD.

Tabla 32. Comparación de la situación después del tratamiento en los pacientes de los grupos GC y GD.

Tabla 33. Resultados en el test de calidad de vida SF-36 en los grupos GA, GB, GC y GD.

Tabla 34. Distribución de los efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GA, GB, GC y GD con SF 36 a los 6 meses.

Tabla 35. Comparación de los efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GA, GB, GC y GD con SF 36 a los 6 meses.

Tabla 36 Distribución de los efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GA, GB, GC y GD con SF 36 a los 12 meses.

Tabla 37 Comparación de los efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GA, GB, GC y GD con SF 36 a los 12 meses.

Tabla 38. Distribución de los efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GA, GB, GC y GD con SF 36 a los 24 meses.

Tabla 39. Comparación de los efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GA, GB, GC y GD con SF 36 a los 24 meses.

Tabla 40. Distribución de los efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GA con SF 36.

Tabla 41. Comparación de los efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GA con SF 36.

Tabla 42. Distribución de los efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GB con SF 36.

Tabla 43. Proporción de efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GB en los puntos de control.

Tabla 44. Distribución de los efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GC con SF 36.

Tabla 45. Comparación de los efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GC con SF 36.

Tabla 46. Distribución de los efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GD con SF 36.

Tabla 47. Comparación de los efectos secundarios después del tratamiento en los pacientes de los grupos GD con SF 36.