

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA



**FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**

**FACTORES QUE INFLUYEN EN LA
INDICACIÓN DEL TRATAMIENTO DEL
CÁNCER DE PRÓSTATA
ORGANOCONFINADO**

D. Juan Jesús Núñez Otero

TESIS DOCTORAL

Mayo 2020

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 “Factores que influyen en la indicación del tratamiento del cáncer de próstata organoconfinado”, realizada por D. Juan Jesús Núñez Otero, 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 1 de mayo de 2020.

Fdo. Prof. D. Francisco Santiago Lozano Sánchez.

PROFESORA D^a. MARÍA FERNANDA LORENZO GÓMEZ, DOCTORA EN MEDICINA Y CIRUGÍA, ESPECIALISTA EN UROLOGÍA, PROFESORA CONTRATADO DOCTOR DE UROLOGÍA, DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA, Y D^a. BÁRBARA YOLANDA PADILLA FERNÁNDEZ, PROFESORA ASOCIADA DE UROLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA (TENERIFE), ESPECIALISTA EN UROLOGÍA

CERTIFICAN:

Que D. Juan Jesús Núñez Otero ha realizado bajo su dirección el trabajo titulado “Factores que influyen en la indicación del 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 1 de mayo de 2020.

Fdo. Prof. Dra. D^a. María Fernanda Lorenzo Gómez. Fdo. Dra. D^a. Bárbara Yolanda Padilla Fernández.

*Caminante, son tus huellas
el camino y nada más;
Caminante, no hay camino,
se hace camino al andar.
Al andar se hace el camino,
y al volver la vista atrás
se ve la senda que nunca
se ha de volver a pisar.
Caminante no hay camino
sino estelas en la mar.*

Caminante no hay camino
Antonio Machado

AGRADECIMIENTOS

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

A mis Directoras, la Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez y la Dra. Bárbara Yolanda Padilla Fernández, por su ayuda, en especial a la Dra. Lorenzo Gómez por su dedicación y esfuerzo en mi aprendizaje, tanto profesional como personal. Por obligarme a continuar con este proyecto cuando ya lo daba por perdido. Sin su ayuda y tesón este trabajo no habría visto la luz.

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 mis padres. Es imposible enumerar las cosas por las que os estoy agradecido, así que solo puedo decir gracias por todo.

A mi familia por el apoyo que me habéis brindado siempre, en especial a Rufino por la paciencia que has tenido conmigo.

A Vanesa, mi pilar de apoyo. Haber llegado hasta aquí es gracias a haberte tenido como referente. Me queda la tristeza de que la realización de este trabajo no nos haya hecho compartir tan buenos momentos como los que tuvimos cuando tú realizaste el tuyo.

A mi familia urológica salmantina.

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

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

ÍNDICE

I.INTRODUCCIÓN	15
1.Cáncer de próstata	17
1.1. Historia natural del cáncer	17
1.2. Epidemiología	19
1.3. Etiología y factores de riesgo	28
1.4. Diagnóstico	39
1.4.1. Diagnóstico precoz	39
1.4.2. Tacto rectal	42
1.4.3. Antígeno prostático específico	44
1.4.4. Biopsia prostática	48
1.4.5. Diagnóstico por imagen	49
1.5. Pronóstico	54
1.6. Clasificación de la enfermedad localizada	56
1.6.1. Cáncer de próstata localizado de bajo riesgo	58
1.6.2. Cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio	59
1.6.3. Cáncer de próstata localizado de alto riesgo y locamente avanzado	59
2.Prostatectomía radical: Tratamiento quirúrgico del cáncer de próstata	60
2.1. Reseña histórica	60
2.2. Indicaciones de la prostatectomía radical	61

2.2.1. Cáncer de próstata localizado de bajo riesgo	61
2.2.2. Cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio	61
2.2.3. Cáncer de próstata localizado de alto riesgo y locamente avanzado	62
2.2.4 Complicaciones de la prostatectomía radical	64
3. Radioterapia curativa como tratamiento del cáncer de próstata	65
3.1. Radioterapia externa	65
3.2. Braquiterapia transperineal	71
3.3 Complicaciones de la radioterapia externa	75
3.4 Complicaciones de la braquiterapia	77
4. Factores que influyen en la indicación del tratamiento del cáncer de próstata órganoconfinado	80
4.1. Factores dependientes de la enfermedad	80
4.2. Factores dependientes del paciente	82
3. Factores dependientes del médico/centro hospitalario	84
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	87
III. MATERIAL Y MÉTODO	91
1. Generalidades	93
2. Instalaciones	93
3. Método	93
3.1. Selección muestral	93
3.2. Diseño	94

3.3. Grupos de estudio	94
3.4. Variables estudiadas	95
4. Consentimientos informados	99
5. Análisis estadístico	100
6. Cuestiones éticas	100
7.-Costes	100
IV. RESULTADOS	101
1. Edad	103
2. PSA	107
3. Índice De Masa Corporal	112
4. TNM	116
5. Score Gleason	120
6. Edad del Cirujano	124
7. Profesión	128
8. Nivel de Educación	132
9. Pruebas de imagen	136
10. Diagnósticos secundarios	140
11. Antecedentes Quirúrgicos	147
12. Tratamiento médico	153
13. Hábitos tóxicos	159
14. Correlación Edad y Antígeno prostático.	163
15. Análisis multivariante	169
V. DISCUSION	173

Edad	175
2. PSA	179
3. IMC	180
4.TNM	183
5. Gleason	183
6.Edad del cirujano	185
7.Profesión del paciente	186
8.Nivel de educación	187
9.Pruebas de imagen utilizadas	189
10.Diagnósticos secundarios	189
11.Antecedentes quirúrgicos	193
12.Tratamientos concomitantes	194
13.Hábitos tóxicos	195
VI.CONCLUSIONES	199
VII.BIBLIOGRAFÍA	203
VIII.ANEXOS	225
Anexo 1. Abreviaturas	227
Anexo 2. Listado de tablas	239
Anexo3. Listado de figuras	231

I.-INTRODUCCIÓN

1.El cáncer de próstata

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 (3).

Este se desarrolla en un 90% en la zona periférica, y otro 10% se desarrolla en la zona transicional y la zona central (4).

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 tanto como hemos repetido en varias ocasiones, son andrógeno dependientes (3).

1.1.-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.

En los casos de enfermedad 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 (5).

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.

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 (6, 7).

Otros autores como Stamey o McNeal basando sus teorías en piezas de prostatectomía y autopsias, y relacionan el volumen tumoral, grado histológico y la agresividad tumoral, y demuestran que a mayor volumen tumoral mayor es el grado de indiferenciación del tumor con lo que mayor es la probabilidad de enfermedad extraprostática (y la consiguiente menor supervivencia) (8, 9).

Por tanto, en resumen, 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 (10).

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 (11).

A partir de ahí los distintos factores de crecimiento activan cascadas de activación o represión; que cuando se desarrolla el cáncer, se usarán las proteínas y genes a favor de la perpetuación de éste (12).

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 paracrinicos 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 (12-14).

1.2.-Epidemiología del cáncer de próstata

El cáncer es una de las enfermedades que ocupan las más altas tasas de mortalidad en el mundo, principalmente y en concreto en países en desarrollo (OMS, 2008).

Se han estimado los fallecimientos secundarios a esta causa, en aproximadamente unos 12.7 millones, y según pasa el tiempo se incrementa el número de nuevos casos de cáncer (OMS, 2008).

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)

Se prevé que a nivel mundial, la mortalidad por cáncer aumentará un 45% entre 2007 y 2030 (pasará de 7,9 millones a 11,5 millones de defunciones), debido en parte al

crecimiento demográfico y por otro lado, a causa del envejecimiento de la población. Y así mismo, el número de casos nuevos de cáncer aumentará de 11,3 millones en 2007 a 15,5 millones en 2030 (15). (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 (16). 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 (17-19).

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 mas frecuente de mortalidad por cáncer en los varones (20).

Algunos tipos de cáncer, como los de próstata, mama y colon, son más frecuentes en los países desarrollados (21). 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 canceres en hombres a nivel mundial, y con respecto a las mujeres la mayor incidencia pertenece al cáncer de mama y el cérvico uterino.

El cáncer de próstata representa en el mundo la cuarta neoplasia más frecuente en el hombre, siendo probablemente la enfermedad oncológica más prevalente.

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 (16, 21-23).

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 (10).

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.

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% (24-26).

El cáncer de próstata, con exclusión del cáncer superficial de piel, es el tumor más frecuentemente diagnosticado en hombres americanos (27). Es considerado como la segunda causa de muerte por cáncer en hombres, después del cáncer de pulmón.

Según la Sociedad Americana del Cáncer, durante 1993, aproximadamente 165.000 nuevos casos fueron diagnosticados, y ocurrieron más de 35.000 muertes debidas al cáncer de próstata.

Estas cifras representan el 23% de todos los cánceres diagnosticados en hombres y el 12% de todas las muertes cáncer-dependientes en varones (28).

Su incidencia aumenta alrededor de un 3% anualmente (29), 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% (30).

Las tendencias de la mortalidad por cáncer de próstata varían considerablemente de un país a otro en el mundo industrializado (31). La mortalidad por cáncer prostático se ha reducido en Estados Unidos, Austria (32), 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 (33, 34).

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 (35).

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 (36, 37).

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 (36).

Incidencia

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 (35).

– 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 (35).

- 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 (35).

- 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 (36, 37) 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(36, 37).

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 (38).

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 (39).

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 Cáncer Institute Surveillance en su Epididemiology and End Results (SEER) (1984-86) (36, 37).

Y el riesgo estimado de fallecer por cáncer se calculó en aproximadamente un 3 % (39).

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 (19).

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 (18, 40).

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 (41).

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 (42).

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% (43).

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% (44).

Prevalencia

La prevalencia de cáncer de próstata, definida como la proporción de hombres asintomáticos con cáncer clínicamente detectable, incluye todos los cánceres que son detectables con los métodos de cribado actualmente disponibles, pero no incluye los cánceres histológicos clínicamente indetectables. Así pues, la verdadera prevalencia del cáncer de próstata se desconoce, aunque la American Cancer Society estima en el 2,4% la prevalencia de cáncer de próstata en la población asintomática.

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% (7).

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 (45, 46).

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 (45, 46).

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 (7, 47, 48).

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) (49).

Autores como Epstein y Goto estiman un valor predictivo positivo de cáncer indolente del 95% y 75%, respectivamente (50, 51).

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) (52).

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 (49).

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.

1.3.-Etiología y factores de riesgo

Ya hemos repetido insistentemente que no conocemos las causas directas responsables de la etiología del cáncer de próstata; pero sí podemos decir, que se conocen ciertos factores o determinadas situaciones que condicionan un mayor riesgo para el desarrollo de la enfermedad (53).

Por ejemplo, tener antecedentes familiares de cáncer prostático, edad avanzada, la cultura occidental, raza afro-americana son situaciones de riesgo para desarrollar un cáncer prostático (54).

Los tres factores de riesgo más conocidos y con evidencia más que demostrada son (38):

- El aumento de edad.
- Origen étnico.
- Herencia.

Vamos a detenernos brevemente en 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 (54). 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 (7, 38).

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 (55).

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 (56).

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 (57).

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 (58).

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 (59). 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 (60).

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 (61).

La frecuencia de cánceres detectados en la necropsia es aproximadamente la misma en diferentes partes del mundo (20). 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 Hawaii, California, su riesgo aumenta, aproximándose al de los varones estadounidenses (62, 63). Esto entonces nos indica que hay factores exógenos que influyen en el riesgo de progresión desde el cáncer indolente o latente al cáncer clínico (62).

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 (62).

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

Habrá 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... (64) 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 (65).

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 (66).

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 (67, 68).

– Ingesta elevada de productos ricos en selenio y la vitamina E, podrían prevenir el cáncer prostático por su capacidad antioxidante (69).

Tabaco

A pesar de haber realizado estudios, análisis, casos-controles no se ha conseguido demostrar una asociación entre tabaco y cáncer prostático (70).

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 (71).

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 (72).

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 (73).

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 (73).

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 (74).

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 (75). 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 (76).

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) (77).

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 (78).

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 (PIA). Se ha sugerido que el componente inflamatorio causado por un daño oxidativo podría ser la clave del

mecanismo patogenético implicado en la carcinogénesis prostática, igual que se ha visto en otros cánceres como el gástrico y el hepático, también de estirpe epitelial (79).

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 (55, 80).

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 (81).

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 (82, 83).

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 (84).

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 (85).

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 (54).

Algunos de los genes asociados con el cáncer de próstata son (54):

- 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 (86).

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*) (87).

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 (88).

En un importante número de tumores prostáticos primarios se ha descrito la inactivación por mutación y delección del gen *KLF6* en 10p15 (89).

El cáncer de próstata hereditario es un concepto clínico que se define por la existencia de alguna de las siguientes situaciones (90):

- 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 (91-93), aunque algunos autores señalan peor pronóstico asociado al CPH (94).

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 (95) 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. C Y sobre todo 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 (96).

1.4. Diagnóstico del cáncer de próstata

1.4.1 Diagnóstico precoz

Podemos definir el diagnóstico precoz en determinada población como la evaluación de varones asintomáticos (población en riesgo, antecedentes, factores hereditarios o exógenos) (Alexander 1995, Frauscher, Klauser et al. 2001, Moskalik, Carson et al. 2001).

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 (97-99).

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 (100).

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 (101, 102).

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 (103).:

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 (104), 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 (104):

-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.

1.4.2. 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 (105). Definiciones de la lesión palpada como “grande” “pequeña” “difuso” “focal” son difícilmente reproducibles en la práctica clínica (106).

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 (107, 108). 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 (109).

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 (110). 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) (110).



Figura 1. Tacto rectal. Evaluación de la cara posterior prostática, cuello vesical y vértice prostático (111).

Para Cooner, aproximadamente el 12% de los tumores de próstata detectables tienen cifras normales del PSA y un tacto rectal anormal (112). En diferentes estudios de screening, se han encontrado alteraciones del TR en aproximadamente en un 15 %, (113) 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) (113).

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 (114). Sin embargo, el screening realizado únicamente con tacto rectal, ha sido asociado con bajas tasas de detección (113). 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 (113).

1.4.3 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 (115).

Descubierto por Wang y cols en 1979, el PSA es una glucoproteína segregada casi exclusivamente por el epitelio de los acinos prostáticos (116). Tiene actividad proteolítica y forma parte del grupo de las kalikreínas humanas (29).

Hasta 1991, el PSA era el único marcador órgano específico (con la posible excepción de la tiroglobulina) pero no así marcador de patología prostática (116, 117).

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 (118, 119).

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 (120). 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 (121).

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) (117).

El rango normal lo solemos delimitar arbitrariamente entre 0-4 ng/ml, pero no existen valores de referencia internacionales aceptados de forma generalizada (117).

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 (122).

Velocidad del PSA

La velocidad del PSA es el cambio de valor del PSA conforme avanza el tiempo, y fue descrita por primera vez por Carter en 1992. Es un incremento anual absoluto medido en ng/ml/año (123).

Es un parámetro muy utilizado como seguimiento de los pacientes con sospecha clínica de cáncer de próstata más que como propio indicador para solicitar la biopsia.

Se usa como punto de corte la cifra de 0.75-1 ng/mL/año.

Densidad de PSA (PSAD)

Concepto definido por Benson en 1992 (124). 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 (125).

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

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

En un trabajo realizado por Carter (126) , 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 (127) 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 (29, 128-130).

Isoformas del PSA (120)

En lo referente al PSA, existen en múltiples isoformas moleculares (131):

- 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 (132).

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 (133).

Otros marcadores tumorales

Algunos nuevos biomarcadores son:

- La Kalicreína Humana glandular 2 (hK2).
- Interleukina-6, el TGF- β 1, alfa1 quimi tripsina (134).
- Factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-I) (56).
- PCA3 (de reciente uso los últimos años por su sencilla determinación en orina).

1.4.4. 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 (135).

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 (136).

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) (137, 138).

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 (139).

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.

1.4.5. 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 (29).

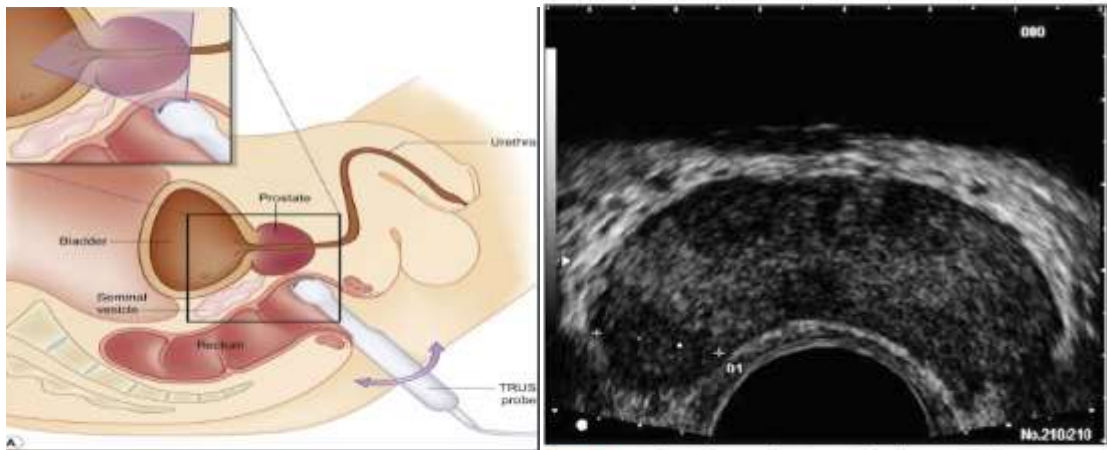


Figura 2. Ecografía transrectal. 1. Colocación del paciente e introducción de la sonda de ultrasonografía. 2. Visión ecográfica de la próstata (corte transversal) con zonas hipoeecogénicas sospechosas de tumoración (140).

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 (141). 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 (142).

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 (143-145).

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 (97).

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 (146).

Resonancia magnética (RM)

La utilidad más importante de la RM en el cáncer de próstata es la detección de la enfermedad extracapsular. Los criterios más predictivos de esta extensión de la

enfermedad son:

- La obliteración del ángulo vésico-prostático.
- Asimetría del paquete vásculonervioso.

La capacidad global de esta técnica para el estadiaje oscila entre 55-69% (147), pero en estos últimos años su rendimiento ha sido mayor con el desarrollo de la Resonancia Magnética endorrectal o la RM espectroscópica, incluso siendo utilizada junto a la biopsia transrectal o perineal, como apoyo al procedimiento (148).

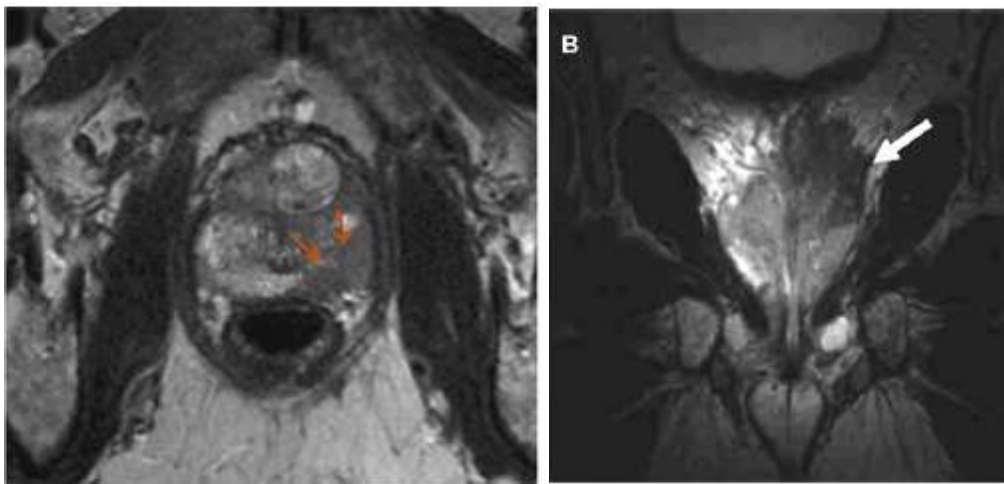


Figura 3. RM multiparamétrica. Cortes transvesal y coronal con lesión sugestiva de CAP con extensión extracapsular (149).

La RM endorrectal puede permitir una estadificación local más precisa al complementar las variables clínicas existentes; por las mejoras espaciales en cuanto a la caracterización de la anatomía zonal prostática y cambios moleculares. La calidad de imagen y localización mejora significativamente en particular en la identificación preoperatoria de extensión extraprostática y de invasión de la vesícula seminal cuando es interpretada por radiólogos genitourinarios dedicados a esta técnica (148). También podría tener un impacto en la decisión de preservar o reseca el paquete neurovascular en el momento de la cirugía radical (148).

La RM espectroscópica permite la evaluación del metabolismo de tumor mostrando las concentraciones relativas de citrato, colina, creatinina y poliaminas. Las diferencias en

las concentraciones de estos metabolitos químicos entre los tejidos normales y malignos de la próstata, permiten una mejor localización del tumor dentro de la zona periférica, aumentando la precisión en la detección de extensión extraprostática, la detección entre los radiólogos menos experimentados con la técnica, y la disminución de la variabilidad interobservador. Además, se han demostrado correlaciones entre el patrón de señal metabólica y una puntuación de Gleason patológico, lo que sugiere para un futuro el potencial de un método de evaluación no invasivo sobre la agresividad del carcinoma prostático (148).

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 (150, 151), y según las nuevas recomendaciones de la Guía Europea de Urología con actualización en 2014 con PSA > 10 ng/mL (148).

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 (148).

Algunos autores consideran que la gammagrafía ósea como estudio de extensión podría obviarse en pacientes con Gleason ≤ 7 , PSA ≤ 50 ng/ml y estadio clínico $\leq T2b$ (152).

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 11C hace que esta técnica de imagen sea potencialmente prometedora en el estadiaje y la detección de recidiva después de un tratamiento radical (153-155).

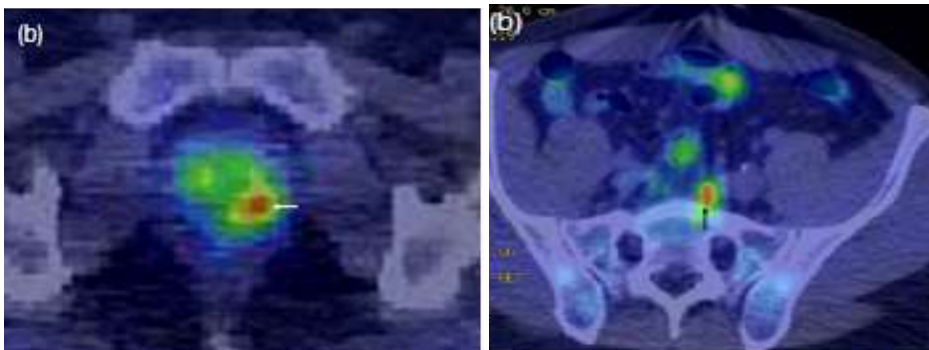


Figura 4. Imágenes de PET/TC mostrando captación de trazador en próstata (1) y en cadenas iliácas primitivas (2) (156).

1.5. 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 (157).

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 (158-160):

- 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 (159, 161).

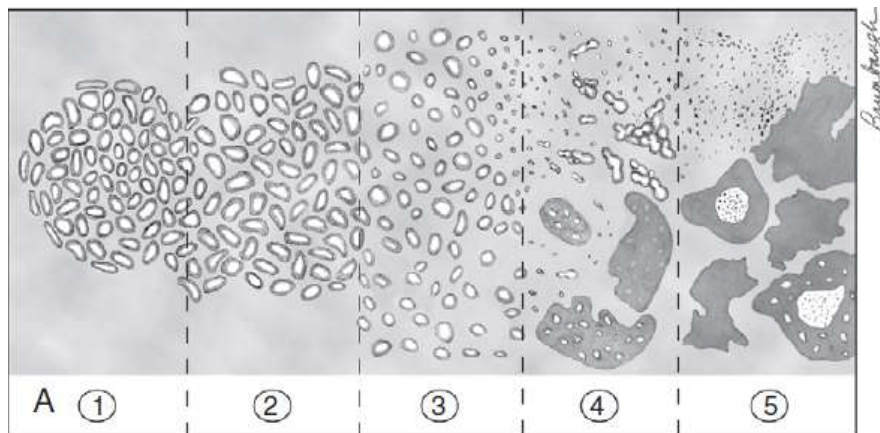


Figura 5. Gleason score (162).

1.6. 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 (148).

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

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 reseado. T1b: Tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión mayor al 5% del tejido reseado. 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. T2b: El tumor abarca la mitad de un lóbulo, pero no los dos lóbulos. T2c: El tumor abarca ambos lóbulos.
T3: tumor que se extiende a través de la glándula prostática. T3a: Extensión extracapsular unilateral o bilateral. T3b: Tumor que invade las vesículas seminales.
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.
N: ganglios linfáticos regionales
Nx: no se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
N0: no se demuestran metástasis ganglionares regionales.
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: TNM del cáncer de próstata (163).

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:

- 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

(D'Amico, Whittington et al 1998)

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. (164).

1.6.1. 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 (164):

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

1.6.2. Cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio

El cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio se define como aquel que presenta (164):

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

1.6.3.-Cáncer de próstata localizado de alto riesgo y localmente avanzado.

Se define el cáncer de próstata localizado de alto riesgo como aquel que presenta (164):

- 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 (164):

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

	Low-risk	Intermediate-risk	High-risk	
Definition	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+
	Localised			Locally advanced

Tabla 2. Clasificación del cáncer de próstata en grupos de riesgo de la European Association of Urology (EAU) (148).

2. Prostatectomía radical: Tratamiento quirúrgico del cáncer de próstata

2.1. Reseña histórica

Cuando Albarrán y Motz (165), describen por primera vez las glándulas periuretrales incluidas en el espesor de las fibras longitudinales del músculo liso de la pared uretral entre verumontanum y el cuello vesical, junto a la descripción lobular de la próstata que popularizó Lowsley (166), la división cráneo caudal propuesta por Gil-Vernet (167), basada en criterios morfológicos, funcionales, embriológicos e incluso histológicos, y por último, la división topográfica zonal propuesta por McNeal (7), han sido hitos trascendentales en el conocimiento anatómico de la próstata.

La primera prostatectomía radical perineal fue llevada a cabo por Hugh Hampton Young en 1904. El inicio de la técnica quirúrgica en sí, se debe primero a la descripción del acceso retroperitoneal para la prostatectomía realizado por Millin en 1947, y la enorme propagación en este momento para la prostatectomía radical retropúbica (PRR) se debe a las aportación anatómico-quirúrgicas de Patrick Walsh (168), realizadas en la década de los 80, por las cuales hemos podido lograr los resultados oncológicos y funcionales que tenemos actualmente en el tratamiento del CaP.

La primera prostatectomía radical laparoscópica fue publicada por Schuessler en 1992. A pesar de tener la colaboración de grandes laparoscopistas como Clayman y Kavoussi, la experiencia no convenció a los autores y en 1997 publicaron su pequeña casuística desaconsejando la técnica por no ofrecer ventajas sobre la cirugía convencional. En este periodo de tiempo sólo se publican dos trabajos sobre el tema: una experiencia en animales (169) y un caso clínico exitoso comunicado por Raboy (170). En 1998 Guillonneau y cols. (171) publican su experiencia preliminar en 28 casos.

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 (172). La técnica ha tenido una difusión rápida y amplia por América,

Europa y el resto del mundo, ya existen varios hospitales en el globo que han presentado sus experiencias.

2.2.Indicaciones de la prostatectomía radical

2.2.1.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 resecado [resección transuretral de la próstata (RTUP) o adenomectomía abierta]. Estadio T1b se define como > Cáncer de 5 %. Las series publicadas han demostrado una estadio pT0 en 4-21 % y un estadio órgano-confinado etapa en 47-85 % de los pacientes con RP posteriores (173).

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 (174).

2.2.2. 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 (175). El pronóstico es excelente cuando el tumor está confinado a la próstata, basándose en el examen patológico (176, 177). Una política de WW se ha propuesto para algunos pacientes con tumores localizados de riesgo intermedio (178). 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 (179). 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 (180).

Un LDA se debe realizar en CaP localizado y riesgo intermedio, si el riesgo estimado de ganglios linfáticos positivos supera el 5 % (181). En todos los demás casos, LDA se puede omitir, lo que significa aceptar un bajo riesgo de perder linfáticos positivos. LD limitada ya no debería llevarse a cabo, ya que esto pasa por alto por lo menos la mitad de los ganglios involucrados.

2.2.3.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 (182). 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 (183).

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 (184), sobre todo porque los pacientes tienen un mayor riesgo de márgenes quirúrgicos positivos y metástasis ganglionares y / o recidiva a distancia (185, 186).

Cáncer de próstata ISUP 4-5

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 (187).

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 (188).

La LDe se debe realizar en todos los casos de alto riesgo , debido a que el riesgo estimado de ganglios positivos es 15 a 40 % (181). LN limitada ya no debería llevarse a cabo, ya que no alcanza al menos la mitad de los ganglios afectados.

2.2.4 Complicaciones de la prostatectomía radical

Con la introducción de las técnicas mínimamente invasivas para el tratamiento quirúrgico del cáncer de próstata se esperaba conseguir una reducción en la morbilidad y permitir una recuperación postoperatoria más rápida.

Se han publicado muchos estudios en los que se comparan los resultados de la cirugía mínimamente invasiva con los de la cirugía abierta centrándose principalmente en las pérdidas de sangre durante la cirugía, los días de hospitalización, la continencia urinaria, la disfunción eréctil y otros indicadores de calidad de vida (189). En términos oncológicos se ha demostrado que las tres técnicas tienen resultados similares (190) con ventajas en términos de dolor posoperatorio, días de hospitalización y sangrado intraoperatorio para las técnicas mínimamente invasivas (191). Es importante destacar que las ventajas publicadas de las técnicas mínimamente invasivas se suelen alcanzar con un elevado número de intervenciones y esas diferencias llegan a desaparecer cuando las diferentes técnicas son realizadas por cirujanos altamente experimentados (190).

Complicaciones precoces

Suelen ser secundarias a lesiones intraoperatorias que en ocasiones pasan inadvertidas, dificultad técnica o escasa experiencia del cirujano. Encontramos el sangrado intraoperatorio, lesiones de órganos vecinos, fugas urinarias o fistulas, infecciones del tracto urinario, linfocelos y problemas de las heridas quirúrgicas.

Complicaciones tardías

Las complicaciones tardías más frecuentes y que producen un mayor impacto en la calidad de vida de los pacientes sometidos a prostatectomía radical son la disfunción eréctil (DE) y sobre todo la incontinencia urinaria. Las tasas de DE tras la prostatectomía varían en los estudios entre un 14-90% (192). Los resultados de un estudio prospectivo no aleatorizado publicados en 2015 demuestran que, a los 12 meses de la intervención, las tasas de continencia alcanzadas con la cirugía robótica y la cirugía abierta son

similares con una OR: 1.08 (95% CI: 0.87-1.34) sin embargo las tasas de disfunción eréctil fueron menores con la cirugía robótica siendo estas diferencias estadísticamente significativas (193). La tasa de complicaciones tardías es mayor en pacientes de edad avanzada.

3.-Radioterapia curativa como tratamiento del cáncer de próstata

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 (194). 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.

3.1 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 (195, 196).

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 (Figura 6). La próstata se asumía que se encontraba en el espacio entre estos dos órganos (1).

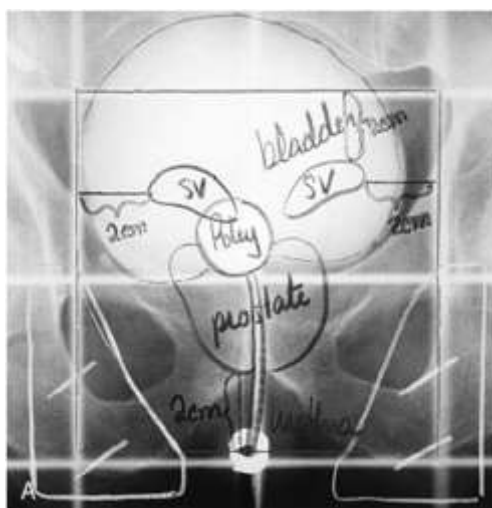


Figura 6: localización de la próstata para el tratamiento radioterápico (1).

La década de 1990, tras el desarrollo de la tomografía 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 (197-199). Esta técnica, denominada radioterapia conformacional tridimensional (RTC-3D) (2) ha sido el método de referencia en el tratamiento con radioterapia externa (figura 7). 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 (figura 8). 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 (1).

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 prostático 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 (200, 201).

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

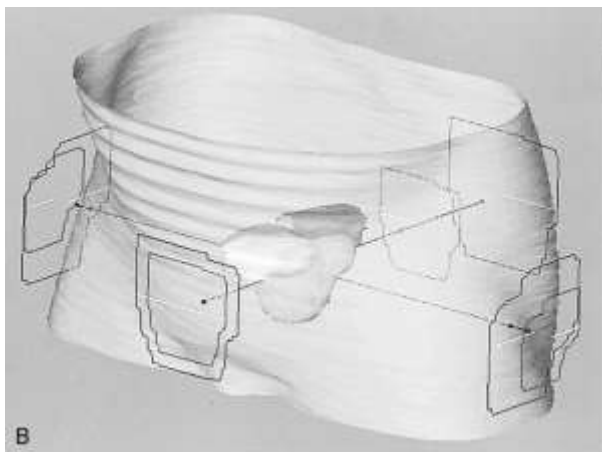


Figura 7: radioterapia conformacional 3D (2).

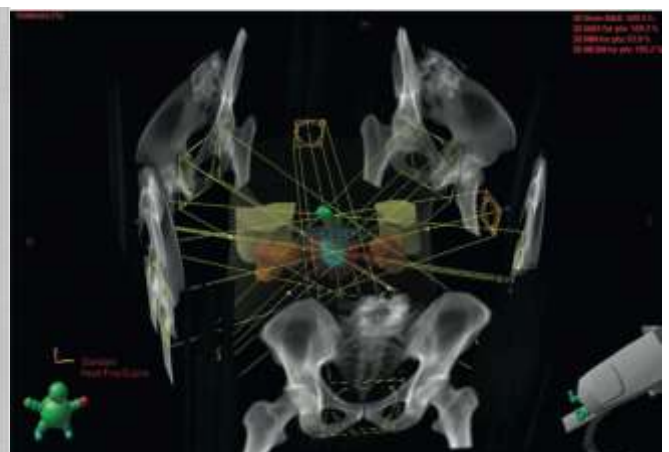


Figura 8: radioterapia de intensidad modulada (1).

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 (202) siendo la dosis total administrada de 70-80 Gy (203).

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 (202, 204).

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 (203). 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 (205).

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 (206). 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 (207).

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 (208).

Un estudio retrospectivo sugiere que la SBRT puede estar asociada con un aumento de la toxicidad genitourinaria en comparación con la IMRT (209), 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 (1, 148).

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 (210). El otro estudio sugirió una ventaja clara para la terapia con protones (211).

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.

Varios 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 (212-215). Sin embargo, hasta la fecha, no hay estudios aleatorizados

que hayan demostrado aumento en la supervivencia global con dosis de radiación mayores (148).

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% (216-218).

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:

- **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 (219).
- **Riesgo intermedio:** Los pacientes aptos para la TDA se puede dar RTMI combinado con TDA a corto plazo (4-6 meses) (220, 221). 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 (222).
- **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 (34). 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 (223-225).
- **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 (226-229). 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 aleatorizado por lo que se deben tomar con cautela (230).

3.2.-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 (231). 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 en la Universidad Johns Hopkins realizó la braquiterapia de próstata utilizando fuentes de radio intracavitarios en la vejiga, el recto y la uretra (232). 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 (233). Durante la década de 1970, Whitmore et al. en el Memorial Sloan-Kettering en Nueva York describen una técnica retropúbica abierta para el implante de I^{125} y Au^{198} (234) pero los malos resultados clínicos junto con la distribución heterogénea de las dosis en la glándula con el implante manual la llevaron 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 (235). 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 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 (236). En 1995 Stone y Stock describen la técnica a tiempo real y desarrollan los nomogramas para cargas periféricas (237).

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 (238).

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 (239) 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 (240-242).

Existe un consenso acerca de los criterios de selección de pacientes con cáncer de próstata candidatos a braquiterapia (148):

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

Otras variables que se deben 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 (243). 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% (244). 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 I¹²⁵ en pacientes con estas afecciones (245).

-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 (246). 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 (247).

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 (248). 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 (249).

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% (248).

En el caso de radioterapia de baja tasa de dosis de rescate, la TDA neoadyuvante/adyuvante no aporta ningún beneficio (250).

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 (251). 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 (248).

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 (252) 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 (253) o el tratamiento hormonal neoadyuvante (251) podría ser considerada una alternativa terapéutica.

3.3.-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 fistulas) 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 (254):

- 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

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 (199). 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 (255).

- 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 (256, 257). 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 (258). 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 (259). En una revisión de dos ensayos aleatorios demostró que la incidencia de toxicidad genitourinaria tardía grado 3 o superior fue del 8 por ciento (260).

- 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 persiste en un bajo porcentaje de pacientes, y puede manifestarse como diarrea persistente, tenesmo, urgencia rectal, o hematoquecia (260). 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 (≥ 74 Gy) fue de 1 a 5 por ciento (256, 257).

- 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 (261). Aspectos técnicos pueden contribuir a la impotencia inducida por radioterapia de tal manea que el riesgo de impotencia se reduce significativamente si las estructuras del pene (en particular, el cuerpo esponjoso) se evitan (262). Los pacientes responden al uso de inhibidores de la fosfodiesterasa 5.

- Fatiga: es una complicaciones más frecuentes 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 (263, 264). El riesgo aumento 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 (265, 266). 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.

3.4.-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 (246):

- STUI 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 (267).

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 (268). 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% (269-271). 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 I125 y dos meses para el Pd103 .Las tasas de incontinencia post-RTU-P tras braquiterapia oscilan entre el 18-70% según las series publicadas (248). El uso de tamsulosina de forma profiláctica no disminuye las tasas de RAO pero mejora la morbilidad urinaria (272).

- STUI de llenado: efecto secundario más frecuente, presente en el 46-66% de los pacientes (267, 273) 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 (267).

- Disconfort 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 (274) y tiene una incidencia del 2% (273, 274) aunque en algunas series alcanza el 15% (269).

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 (274).

-Incontinencia urinaria: Es una de las complicaciones más limitantes. En las diferentes series la incidencia varía entre el 0 y el 40%.(268, 275) (236). 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 (236), si bien otros autores no han evidenciado un aumento de incidencia cuando la RTU-P es prebraquiterapia (276). Parece estar relacionada con la necrosis de la uretra y los tejidos subyacentes por la radiación (277).

- Disfunción eréctil: Entre el 6 y el 53 % de los pacientes sometidos a braquiterapia pueden desarrollar una disfunción eréctil después del implante (278). El mecanismo por el que se produce una disfunción eréctil post-implante es controvertido. Para DiBiase et al. (272) estaría producida por la radiación que reciben los haces neurovasculares, aunque esto no ha sido confirmado por otros autores (279). Merrick et al. relaciona la disfunción eréctil con la dosis recibida por el bulbo peneano (280). 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 (278, 281). 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 (254, 278).

- 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 (274). 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%) (271, 273). 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 (280). 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 (281).

4. Factores que influyen en la indicación del tratamiento del cáncer de próstata órganoconfinado

La elección del tratamiento para los pacientes con cáncer de próstata localizado está influenciado por diversos factores, en muchos casos poco objetivos al no existir estudios que nos digan que tratamiento tiene mejores resultados.

4.1.-Factores dependientes de la enfermedad

En el cáncer de próstata localizado la elección del tratamiento va a depender del grupo de riesgo en que se clasifique el paciente. La prostatectomía y la radioterapia, tanto externa como braquiterapia, son los tratamientos más frecuentemente empleados. Es importante tener en cuenta que ninguna modalidad de tratamiento activo ha demostrado superioridad en términos de supervivencia global y cáncer específica frente al resto en el cáncer de próstata órgano confinado, pero sí existen diferencias en el perfil de efectos secundarios. Esta información debe ser transmitida a los pacientes antes de realizar una toma de decisiones sobre el tratamiento de su enfermedad (148).

- BAJO RIESGO (148):

El principal problema de los pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo es el potencial sobretratamiento de tumores clínicamente no significativos con un aumento de la morbimortalidad. Las opciones en el tratamiento del cáncer de próstata de bajo riesgo son:

- Vigilancia activa: En 2019 se publican los resultados del estudio DETECTIVE ante la falta de consenso en los criterios de inclusión que deben tener los pacientes para entrar en protocolos de vigilancia activa debido a la ausencia de estudios aleatorizados. Se recomienda incluir a pacientes con una esperanza de vida > 10

años y con tumores grado ISUP 1, cT1c o cT2a, PSA<10 y densidad de PSA <15 ng/mL/cc (282).

- Cirugía: no se debe realizar una linfadenectomía asociada ya que el riesgo estimado de afectación ganglionar es <5%
- Radioterapia externa: no se debe asociar hormonoterapia
- Braquiterapia: serían candidatos pacientes con International Prostatic Symptom Score bajo, sin antecedentes de RTU-P previa y con un volumen prostático < 50 mL
- El tratamiento con crioterapia, High-intensity focused ultrasound (HIFU) o la terapia focal deben realizarse en el marco de estudios clínicos

- **RIESGO INTERMEDIO (148):**

- Vigilancia activa: en los criterios de inclusión en protocolos de vigilancia activa extraídos del estudio DETECTIVE se decide por consenso poder incluir a pacientes de riesgo intermedio siempre que sea un tumor grado ISUP 2, con un PA< 10, ≤ cT2a y con pocos cilindros afectados en la biopsia de próstata (282).
- Cirugía: asociada a linfadenectomía extendida en caso de que el riesgo preoperatorio de afectación de ganglios linfáticos sea >5%
- Radioterapia externa: debe ir asociada a 4-6 meses de hormonoterapia
- Braquiterapia: Varios estudios han demostrado buen control oncológico realizando un tratamiento con braquiterapia, tanto de baja tasa como de alta tasa en pacientes seleccionados de riesgo intermedio (283).
- Hormonoterapia: En pacientes con PSADT > 12 meses la hormonoterapia en monoterapia no es una opción de tratamiento, incluso si los pacientes no son candidatos a tratamiento radical (284).

- **ALTO RIESGO (148):**

Clásicamente ha existido una tendencia a tratar los tumores más avanzados con radioterapia combinada con hormonoterapia, probablemente influenciada por la idea de que el beneficio de la cirugía era bastante limitado en los pacientes con tumores de alto riesgo (285). Sin embargo, un metaanálisis reciente realizado por Greenberger et al. en 2020 demuestra que sigue sin haber estudios que demuestren superioridad de unas técnicas frente a otras también en los pacientes de alto riesgo. El estudio demuestra que la combinación de radioterapia y braquiterapia mejora la mortalidad cáncer específica con respecto a la cirugía, pero estas diferencias desaparecen al compararlas a la combinación de cirugía y radioterapia adyuvante (286). En estos pacientes el abordaje multidisciplinar cobra un papel relevante para el correcto manejo de la enfermedad.

- Cirugía: debe realizarse siempre una linfadenectomía extendida
- Radioterapia externa: debe ir asociada a 2-3 años de hormonoterapia
- Braquiterapia: la combinación de braquiterapia y radioterapia externa con hormonoterapia asociada es una opción de tratamiento pero con mayor riesgo de efectos secundarios
- Hormonoterapia: No se debe usar en monoterapia en pacientes asintomáticos

4.2.-Factores dependientes del paciente

- Edad:

Aunque todo paciente con expectativa de vida mayor a 10 años debería ser candidato a recibir un tratamiento con intención curativa, las comorbilidades del paciente son más importantes que la edad a la hora de predecir la expectativa de vida. El uso de sistemas de evaluación de la esperanza de vida como el Índice de Comorbilidad de Charlson, son fundamentales en la elección de tratamientos radicales y curativos frente a un manejo conservador de la enfermedad (148). Sin embargo, publicaciones como la de Matthes et

al. en el 2018 reflejan que en la práctica clínica real sigue siendo la edad el factor determinante en la elección del tratamiento (287).

En el estudio publicado por Martínez-Jabaloyas et al. en base a los resultados del Registro nacional de cáncer de próstata 2010 en España, se observa que los pacientes tratados con radioterapia, tanto externa como braquiterapia, son de mayor edad que los tratados con cirugía. Entre los posibles motivos que encuentran los autores están el evitar las complicaciones quirúrgicas y anestésicas en pacientes de edad avanzada, el evitar complicaciones a largo plazo que son más frecuentes en personas mayores y la posible creencia de que la cirugía en personas jóvenes es más resolutive (288).

Descartar la cirugía en mayores de 70 años no sería una buena opción en base a los resultados de varios estudios, siempre que la expectativa de vida sea superior a 10 años (289, 290).

- Obesidad

En el estudio publicado por Sundi et al. se pone de manifiesto que los varones obesos reciben en un mayor porcentaje tratamiento no quirúrgico (radioterapia, hormonoterapia, vigilancia activa/espera vigilada) frente a prostatectomía que los varones no obesos (291).

Posteriormente Yamoah et al demuestran que la obesidad es un factor independiente de hallazgos patológicos adversos en las piezas de prostatectomía que harán necesario el uso de radioterapia adyuvante por lo que proponen abandonar la cirugía como opción de tratamiento en estos pacientes y realizar tratamiento radioterápico para evitar la toxicidad adicional de la radioterapia adyuvante (292).

- Nivel de educación

El nivel de educación influye en la capacidad del paciente para tener acceso y para comprender la información relativa a la enfermedad y a sus posibles tratamientos. También va a influenciar la relación del médico con el paciente. Los datos del estudio CaPSURE demostraron que el nivel de educación influye sobre la elección del tratamiento, pero solo en pacientes mayores de 75 años en los que a mayor nivel de educación mayor es el porcentaje de pacientes que reciben tratamiento con intención curativa (293).

Otro factor es el racial, más estudiado en EEUU y que depende del tipo de sistema sanitario más que del propio paciente. Se demostró que los varones afroamericanos reciben con menor frecuencia tratamientos curativos para el cáncer de próstata órgano confinado y que en caso de recibirlo es más frecuente el tratamiento con radioterapia (294).

La elección final del tratamiento por parte del paciente depende en la mayoría de los casos de dos factores: de la relación médico paciente establecida (ya que suelen solicitar consejo al médico), y de diversos prejuicios del paciente frente a los diferentes tratamientos. Los que prefieren la cirugía lo hacen porque supone la extirpación completa del tumor mientras que los que prefieren la radioterapia intentan evitar los efectos de la cirugía o tienen miedo al propio acto quirúrgico (295).

4.3.-Factores dependientes del médico/centro hospitalario

Está demostrado que los urólogos tienen predilección por elegir la prostatectomía como tratamiento del cáncer de próstata organoconfinado (296) y que tener una experiencia superior a 50 prostatectomías es un factor predictor para la indicación de un tratamiento radical frente a la vigilancia activa (297).

El área geográfica también influye en el tratamiento indicado. Está publicado que en Europa los pacientes que reciben radioterapia casi doblan a los pacientes tratados con

cirugía (298) mientras que registros de EEUU como el CaPSURE muestran mayor tendencia al tratamiento quirúrgico en el cáncer localizado (299).

En España según el documento de trabajo sobre la variabilidad en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama y próstata del grupo Atlas- VPM del Sistema Nacional de Salud 2007, las áreas con mayor probabilidad de recibir tratamiento quirúrgico para el cáncer de próstata se encuentran en el norte del país y las de menor probabilidad en el sur (300).

II.-HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1.-Hipótesis

Existen factores que podrían influir en la indicación del tratamiento del cáncer de próstata organoconfinado.

2.-Objetivos del estudio

1.Conocer las características del paciente relacionadas con la indicación del tratamiento del cáncer de próstata organoconfinado.

2.Conocer las características de la enfermedad relacionadas con la indicación del tratamiento del cáncer de próstata organoconfinado.

3.Conocer las características relacionadas con el profesional y el sistema sanitario que se asocian con la indicación del tratamiento del cáncer de próstata organoconfinado.

III.-MATERIAL Y MÉTODO

1.-Generalidades

Se realiza un estudio multicéntrico internacional observacional de carácter retrospectivo. Se revisaron historiales clínicos de 2925 pacientes tratados de cáncer de próstata órgano-confinado.

El estudio con código 201800011769 fue aprobado por el Comité Ético de Investigación con Medicamentos del Complejo Asistencial de Ávila.

Los pacientes fueron atendidos en el Hospital Universitario de Salamanca (España), Hospital Universitario Pêro da Covilhã, Covilha (Portugal), Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (Portugal), Hospital Universitario Virgen del Camino de Pamplona (España), Complejo Universitario Hospitalario de Ourense (España), Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz (España), Hospital Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona (Italia), Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro de Vigo, Pontevedra (España).

A partir de la información contenida en los historiales clínicos, se elaboraron los cuadernos de recogida de datos. Se elabora un documento electrónico Excell de recogida de datos que contiene las variables estudiadas. Los datos son analizados con un paquete estadístico NCSS277/GESS2007.

2. Instalaciones

Es un estudio realizado por el Grupo de Investigación tutelado en el Programa de Doctorado de Cirugía y Odontostomatología 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.

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 obtuvo de los pacientes que fueron tratados por presentar cáncer de próstata órgano-confinado en los centros asistenciales mencionados tomando como referencia la fecha de diciembre de 2018 y seleccionando secuencialmente de forma

sucesiva y retrospectiva a todos los pacientes intervenidos hasta obtener un tamaño muestral adecuado.

El tamaño de la muestra fue calculado con el software Epidat 3.1 para comparar grupos investigados según la indicación del tratamiento por padecer cáncer de próstata órgano-confinado, obteniendo un n mínimo por grupo de 110 (301).

3.2. Diseño

Se trata de un estudio retrospectivo observacional. Los pacientes en los que se realiza el diagnóstico de cáncer de próstata son informados del carácter maligno del proceso pero con posibilidades de curación de su enfermedad. Se les informa de las posibilidades terapéuticas: cirugía, radioterapia externa, braquiterapia, crioterapia, entre otras. Además, se le informa también de la posibilidad de vigilancia activa y del tratamiento hormonal. Se les informa que sus datos clínicos pueden ser susceptibles de ser utilizados para realizar estudios clínicos en grupos de investigación multidisciplinarios. Se les explica que sus datos serán controlados y utilizados para estudios clínicos 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. Todos los pacientes firman el consentimiento de aceptación de permiso para que sean utilizados dichos datos.

3.3. Grupos de estudio

Se denominó GG (grupo general) al total de la muestra.

Se distinguieron tres grupos:

Grupo A (GA, n=1170): Pacientes en los que después del diagnóstico de cáncer de próstata órganoconfinado se indica prostatectomía radical.

Grupo B (GB, n=1095): Pacientes en los que después del diagnóstico de cáncer de próstata órganoconfinado se indica radioterapia curativa: radioterapia externa o braquiterapia.

Se distinguen en este grupo dos subgrupos:

GBa, n=975: Pacientes en los que después del diagnóstico de cáncer de próstata órganoconfinado se indica radioterapia curativa en modalidad de radioterapia externa.

GBb, N= 120: Pacientes en los que después del diagnóstico de cáncer de próstata órganoconfinado se indica radioterapia curativa en modalidad braquiterapia.

Grupo C (GC, n=660): Pacientes en los que después del diagnóstico de cáncer de próstata órganoconfinado no se indica ni prostatectomía radical ni radioterapia curativa, si no otros tratamientos.

3.4. Variables estudiadas

1-Edad del paciente.

2-PSA.

3-VARIABLES antropométricas: Peso y talla expresados como índice de masa corporal (IMC) según la fórmula

$$IMC = \frac{\text{peso}(kg)}{\text{altura}^2(m)}$$

4-TNM

Para el análisis del estadio del cáncer, se siguió la clasificación TNM (Tumor-Ganglios-Metástasis) de 2009 del cáncer de próstata (163):

T - Tumor primario

TX - No se puede evaluar el tumor primario.

T0 - Ausencia de datos de tumor primario.

T1 - Tumor clínicamente inaparente no palpable, ni visible en las pruebas de imagen.

T1a - El tumor es un hallazgo histológico fortuito en el 5 % o menos del tejido reseado.

T1b - El tumor es un hallazgo histológico fortuito en más del 5 % del tejido reseado.

T1c - Tumor identificado en una biopsia por punción.

T2 - Tumor limitado a la próstata.

T2a - El tumor afecta al 50% de un lóbulo o menos.

T2b - El tumor afecta a más del 50% de un lóbulo, pero no a los dos lóbulos.

T2c - El tumor afecta a los dos lóbulos.

T3 - El tumor se extiende a través de la cápsula prostática.

T3a - Extensión extracapsular (uni o bilateral), incluida la afectación microscópica del cuello de la vejiga.

T3b - El tumor invade una o ambas vesículas seminales.

T4 El tumor esta fijo o invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales: esfinter externo, recto, músculos elevadores o pared de la pelvis.

El TNM se codificó para favorecer el análisis estadístico como sigue:

T1a: 1.

T1b: 2.

T1c: 3.

T2a: 4.

T2b: 5.

T2c: 6.

T3a: 7.

T3b cuando afecta a una vesícula seminal: 8.

T3b cuando afecta a las dos vesículas seminales: 9.

5.-Score Gleason.

6-Edad del cirujano.

7.-Profesión del paciente. Las profesiones se codificaron según las guías vigentes de codificación de las profesiones habituales, fundamentadas en las bases de cotización para contingencias comunes (tabla 3, parte a/b) (302) las profesiones se codificaron para facilitar el análisis como muestra la tabla 3 (parte b/b).

BASES DE COTIZACIÓN CONTINGENCIAS COMUNES	
Grupo de cotización	Categorías profesionales
1	Ingenieros y Licenciados. Personal de alta dirección no incluido en el artículo 1.3.c) del Estatuto de los Trabajadores.
2	Ingenieros Técnicos, Peritos y Ayudantes Titulados.
3	Jefes Administrativos y de Taller.
4	Ayudantes no Titulados.
5	Oficiales Administrativos.
6	Subalternos.
7	Auxiliares Administrativos.
8	Oficiales de primera y segunda.
9	Oficiales de tercera y Especialistas.
10	Peones.
11	Trabajadores menores de dieciocho años, cualquiera que sea su categoría profesional.

Tabla 3 (parte a/b)-Base de cotización para contingencias comunes (302).

Profesión habitual	Codificación
Actividad de Comercio e Instalaciones Informáticas	8
Administración de Lotería	3
Administrativo de Banca	5
Agricultor por cuenta ajena	9
Agricultor	8
Albañil	8
Autónomo	3
Auxiliar Administrativo	7
Auxiliar de Cocina	10
Auxiliar de enfermería	9
Auxiliar de Gasolinera	10
Auxiliar de Geriátrica	9
Auxiliar de Hostelería	10
Auxiliar de Restauración	10
Ayudante de Cocina	10
Camarero	9
Cerrajero	8
Cocinero Autónomo	3
Comercial	8
Comercial de ropa	8
Comercial de Ventas	8
Comercial de Ventas de Ferretería Industrial	8
Comercial por cuenta ajena	8
Conductor de Furgoneta	8
Conserje en finca urbana	9
Conserje-Telefonista	9
Copropietaria de Bar = Camarero	3
Cuidador no profesional	10
Dependiente	8
Dependiente de Comercio Textil	8
Dependiente de Frutería	8
Dependiente de Supermercado	8
Dependiente en Librería-Papelería	8
Dependiente/ventas	8
Electricista	6
Empleado de Hogar	9
Encargado de Biblioteca	8
Enfermero	2
Especialista de Charcutería	9
Esteticista	7
Frigorista	7

Gerente de empresa	1
Ingeniero Técnico de Hormigones	1
Inspector de Medio Ambiente	1
Jefe Administrativo en Empresa de Transporte	5
Jefe de Mantenimiento	3
Jefe de taller de enmarcación	3
Jubilado. Cuya profesión habitual había sido Conductor de Autobús y Conserje.	8
Laboratorio Fotográfico	3
Limpieza de Hotel	9
Manipulador	9
Montador de Muebles	9
Mozo de almacén de transporte de mercancías	9
Obrero agrícola	9
Oficial Administrativo	5
Oficial de la Construcción	6
Oficial de Laboratorio	6
Oficial de Publicidad	6
Oficial instalador de Fontanería	6
Operario de taller	10
Peluquero	6
Peón agrícola	10
Peón de la Construcción	10
Pinche de Cocina	10
Policía Local	2
Portero	9
Repartidor de Comestibles	9
Repartidor de Pan	9
Supervisor de Fábrica de Automoción	3
Técnico administrativo	5
Técnico de mantenimiento de Sistemas de Navegación Aérea (Electricista)	8
Trabaja por cuenta propia en taller familiar de chapa y pintura	3
Vidriero	6
Vigilante de seguridad	5

Tabla 3 (parte b/b).Codificación de las profesiones (302).

8-Estudios del paciente. Se codificaron como sigue:

Ninguno =1.

Primarios = 2.

Secundarios =3.

Superiores o universitarios = 4.

9.-Pruebas de imagen utilizadas. Las pruebas de imagen fueron codificadas para facilitar el análisis:

Ecografía: 1.

TAC: 2.

Gammagrafía ósea: 3.

RMN: 4.

10-Diagnósticos secundarios médicos.

11-Antecedentes quirúrgicos.

12-Tratamientos concomitantes.

13.-Hábitos tóxicos.

14.-Correlación edad y PSA.

4.Consentimientos informados

Los profesionales colaboradores rellenan un cuaderno de recogida de datos por paciente. En dicho cuaderno no constan datos personales o que puedan permitir el reconocimiento del sujeto, respetando la legislación vigente sobre la protección de datos de carácter personal. Todas las personas que intervienen en la investigación cumplen las normas y legislación vigente de buena práctica clínica (303). Todos los pacientes atendidos por los especialistas que colaboran en con el Grupo de Investigación a nivel científico, en régimen de asistencia sanitaria pública o privada/concertada, al incluir a un paciente en la base de datos, firman el consentimiento informado para que se pueda usar la información clínica relativa a su proceso con fines estrictamente científicos y de investigación y siempre respetando el carácter confidencial de dicha información, 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.

Las garantías, derechos y circunstancias concernientes a todo lo relacionado con los sujetos participantes en la presente investigación, cumplen los requisitos recogidos en la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica en España, que es una Ley consolidada cuya última actualización data de 2 de junio de 2011 (304).

5.Análisis estadístico

Se analizan los resultados con estadística descriptiva, t de Student, Chi2, test exacto de Fisher, ANOVA, análisis multivariante El análisis se realizó mediante la calculadora estadística automática NSSS2006/GESS2007. Se aceptó una significación estadística para $p < 0,05$.

6.Cuestiones éticas

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 (303) y Guía de la Asociación Europea de Urología (148).

CEIM

El estudio con código 201800011769 fue aprobado por el Comité Ético de Investigación con Medicamentos del Complejo Asistencial de Ávila.

7.-Costes

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.

1.01. Edad en grupos GA, GB y GC.

La Edad media fue 70,10 años, SD 7.51 , mediana 70 , rango 38-86 (figura 9).

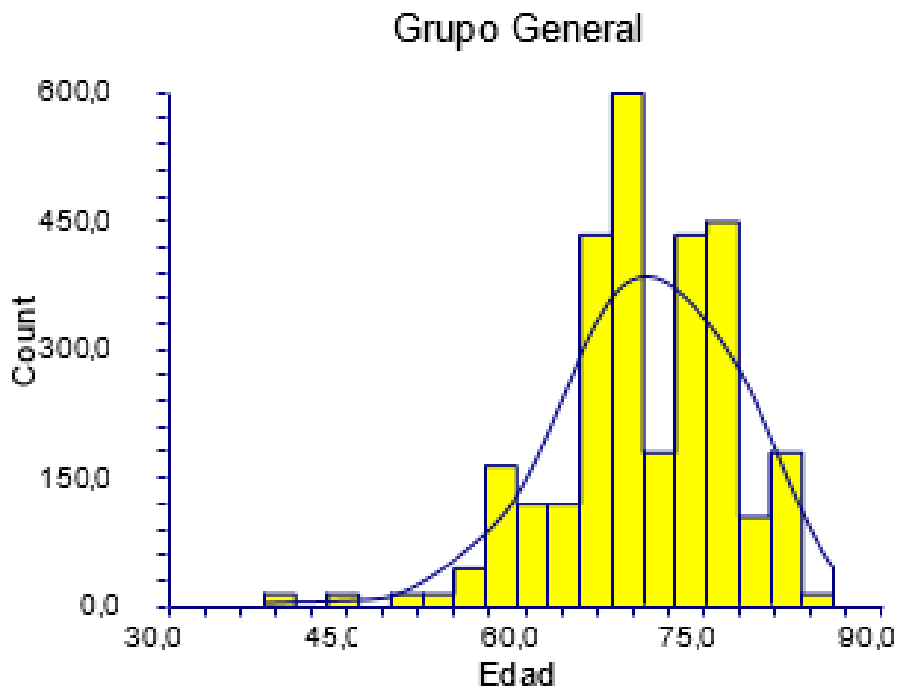


Figura 9. Distribución de la edad en GA, GB, GC

La tabla 4 y las figuras 10 y 11 muestran la edad en los grupos. La edad en GG fue inferior en GA($p=0,0000001$).

Grupo	Edad media	SD	Mediana	Rango
GA	67.53	5.79	68	55-78
GB	71.12	8.11	73	45-86
GC	73.02	7.71	74	38-83

Tabla 4. Edad en GA, GB, GC.

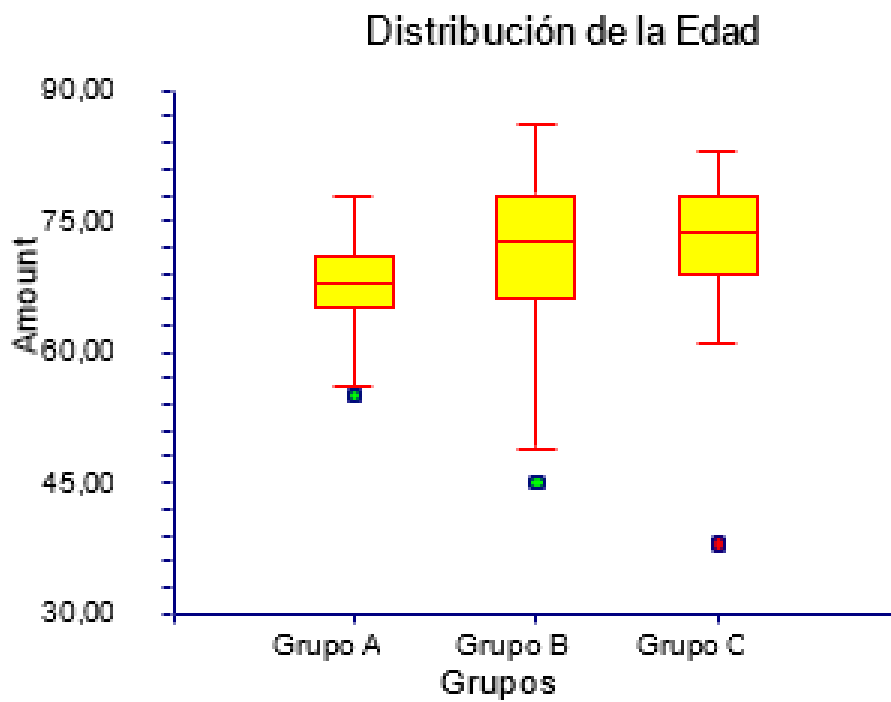


Figura 10. Distribución de la edad en GA, GB, GC

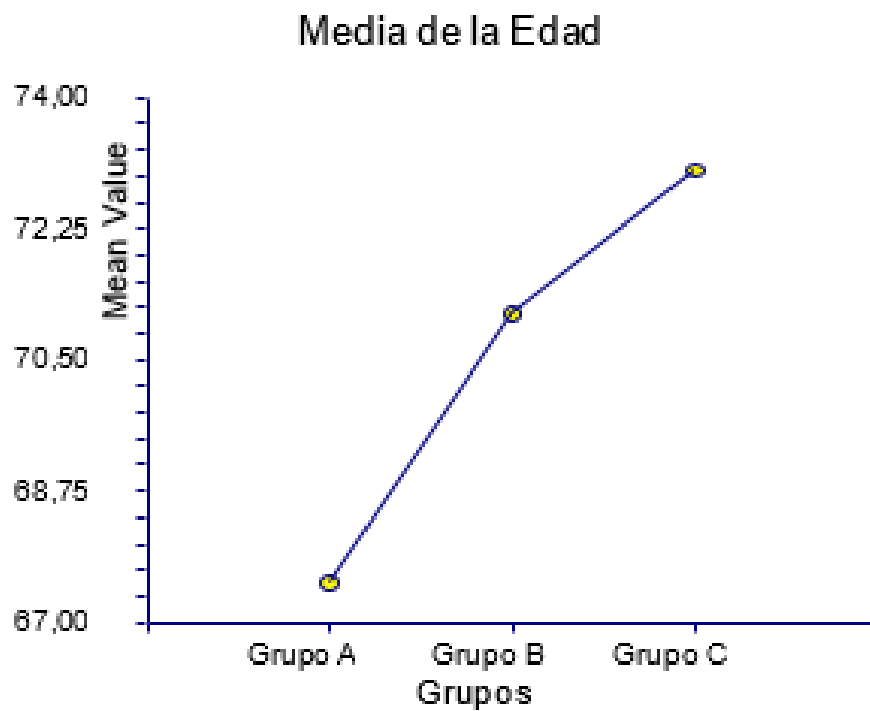


Figura 11. Media de la edad en GA, GB, GC

1.02. Edad en los grupos GBa y GBb

La Edad media fue 71.12 años, SD 8.11 , mediana 73 , rango 45-86 (figura 12).

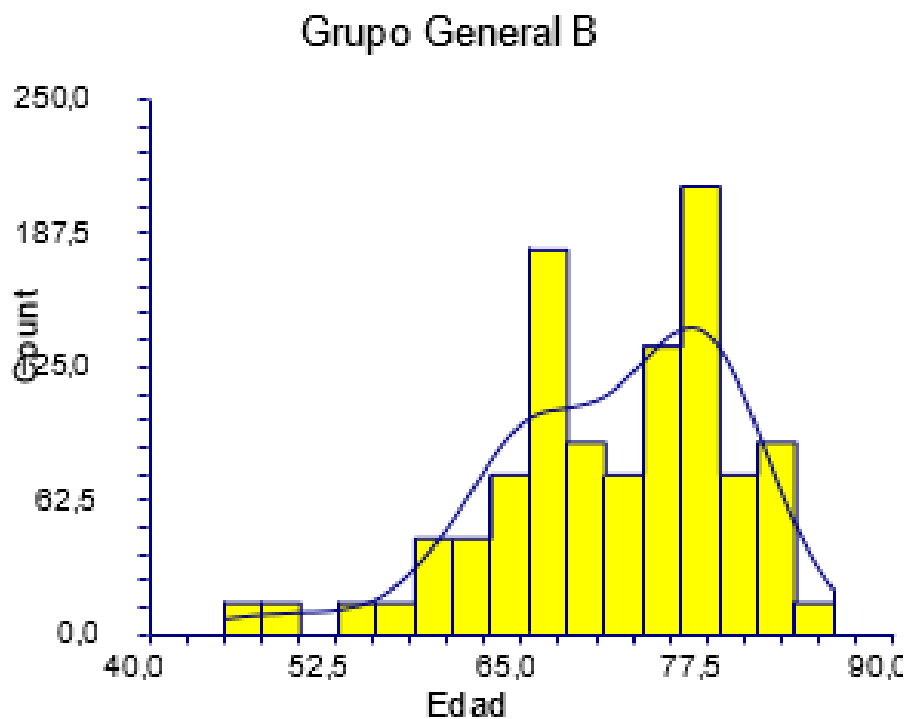


Figura 12. Distribución de la edad en GB

La tabla 5 y las figuras 13 y 14 muestran la edad en los grupos. La edad en GB fue inferior en GBb ($p=0,0000001$).

Grupo	Edad media	SD	Mediana	Rango
GBa	72.29	7.54	74	45-86
GBb	61.62	6.16	63.5	49-69

Tabla 5. Edad en GBa y GBb.

Distribución de la Edad

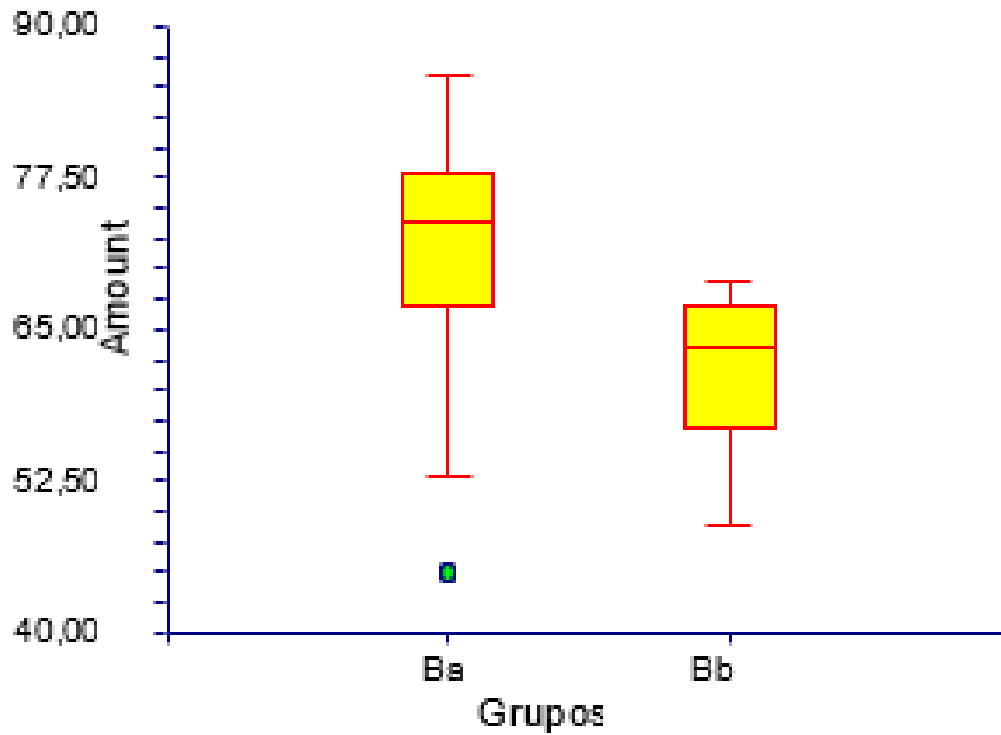


Figura 13. Distribución de la edad en GBa y GBb

2. PSA

2.01. PSA en grupos GA, GB y GC.

La media en el Antígeno prostático fue 8.72, SD 4.92, mediana 7.5, rango 1.12-23 (figura 14).

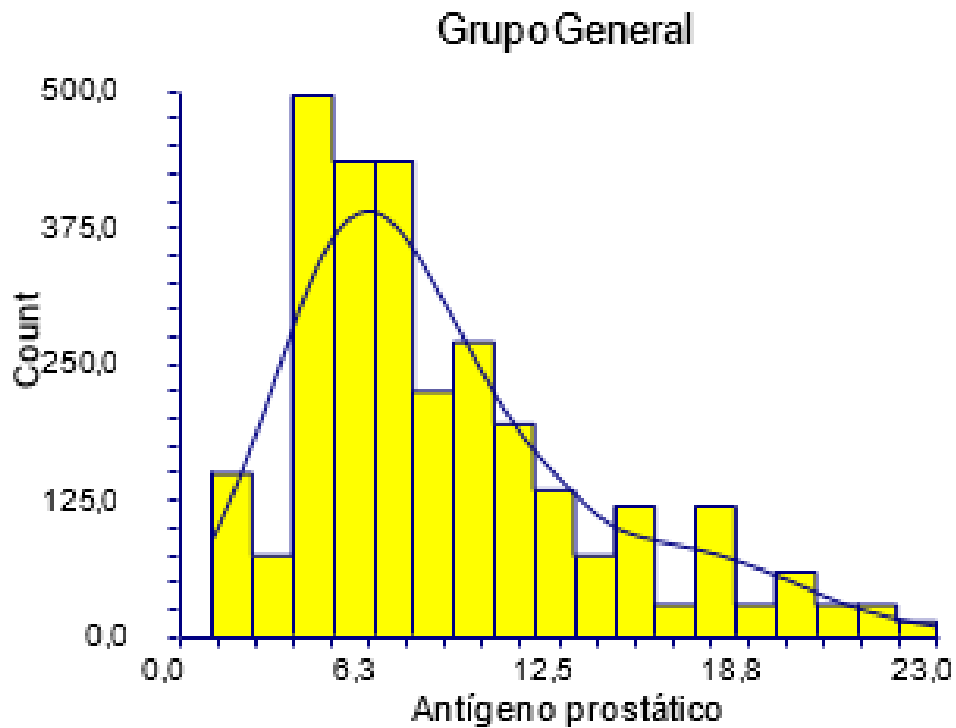


Figura 14. Distribución del PSA en GA, GB, GC

La tabla 6 y las figuras 15 y 16 muestran el PSA en los grupos. El PSA fue inferior GA ($p=0,0000001$).

Grupo	PSA	SD	Mediana	Rango
GA	7.55	4.51	6.45	1.12-21.2
GB	9.62	4.72	8.16	2.1-22.5
GC	9.28	5.51	8.05	1.39-23

Tabla 6. Antígeno prostático en GA, GB, GC.

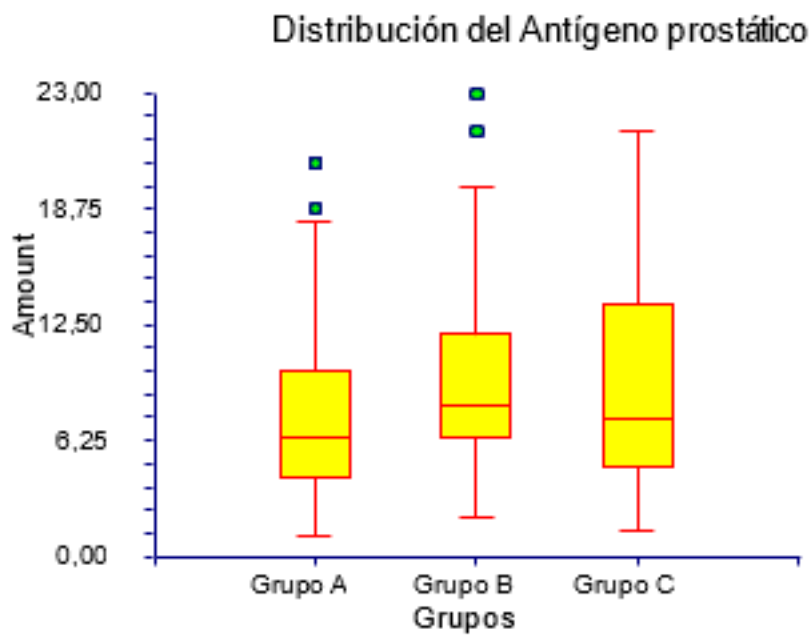


Figura 15. Distribución del PSA en GA, GB, GC

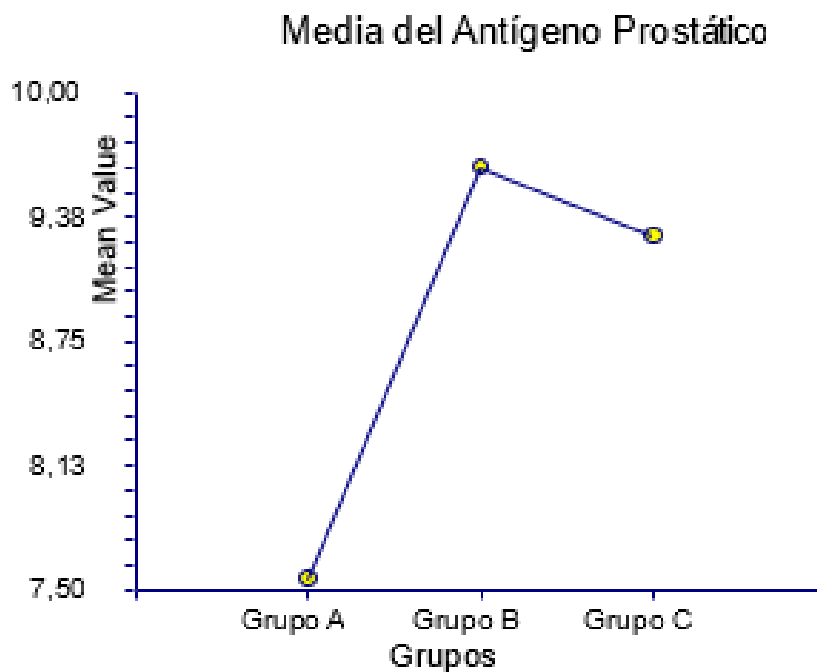


Figura 16. Media del PSA en GA, GB, GC

2.02. PSA en grupos GBa y GBb

La media en el Antígeno prostático fue 9.62, SD 4.72, mediana 8.16 , rango 2.1-23 (figura 17).

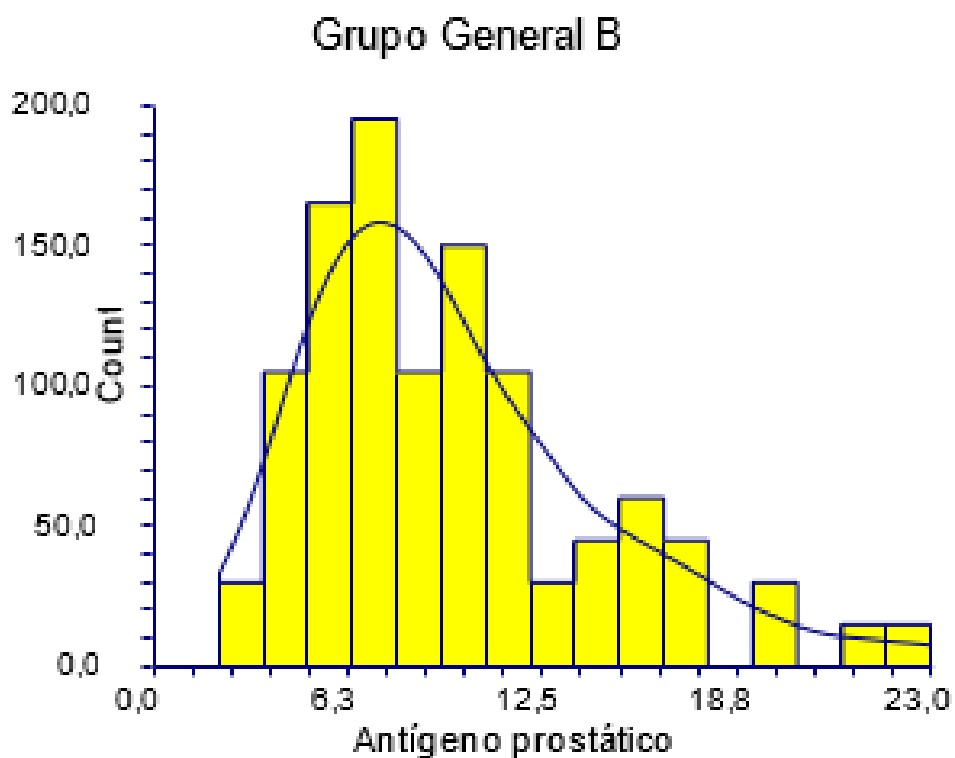


Figura 17. Distribución del PSA en GB

La tabla 7 y la figura 17 muestran el PSA en los grupos. El PSA fue inferior en el subgrupo GBb ($p=0,0000001$).

Grupo	PSA	SD	Mediana	Rango
GBa	10.07	4.76	9.10	2.1-23
GBb	5.97	2.05	5.60	3-10.68

Tabla 7. PSA en GBa, GBb.

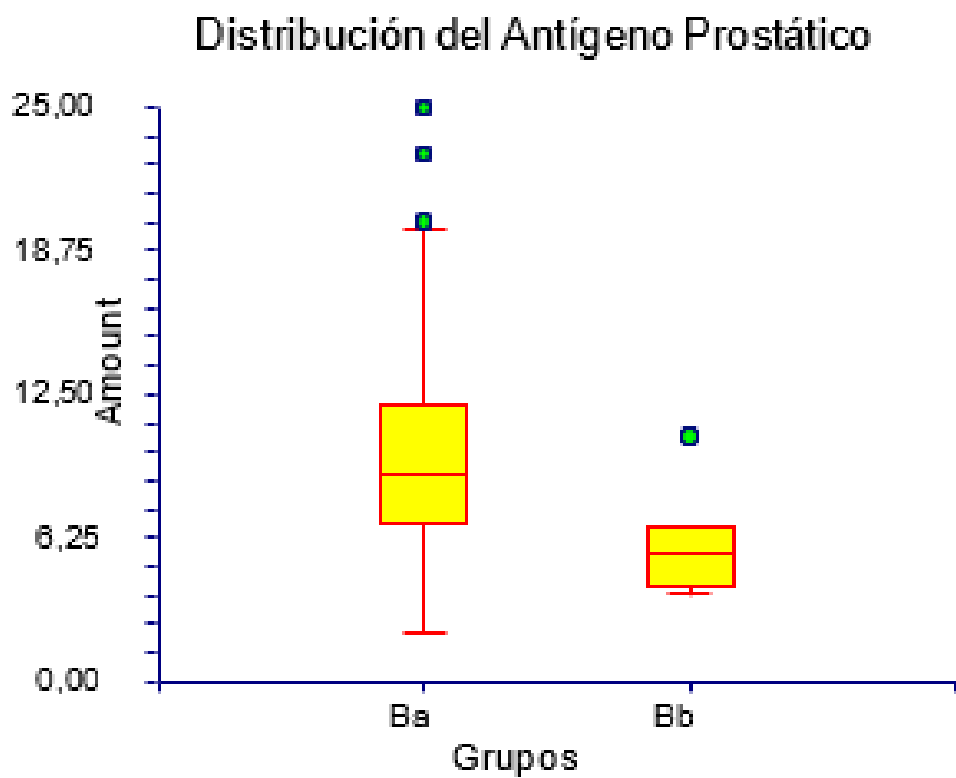


Figura 17. Distribución del PSA en grupo GB

3.IMC

3.01. Índice de masa corporal en Grupos GA, GB Y GC.

La media del Índice De Masa Corporal fue 27.12, SD 2.78, mediana 26.13, rango 21.01-36.16 (figura 18).

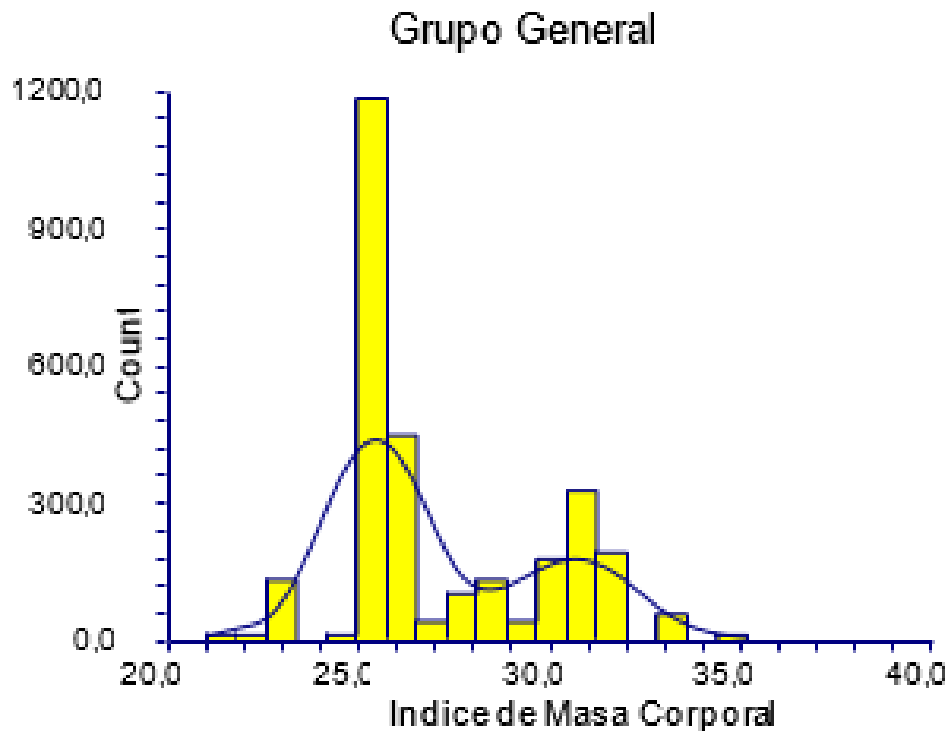


Figura 18. Distribución del IMC en GA, GB, GC

La tabla 8 y las figuras 19 y 20 muestran el Índice De Masa Corporal en los grupos. El Índice De Masa Corporal en GG fue inferior en GB ($p=0,000384$).

Grupo	IMC medio	SD	Mediana	Rango

GA	27.25	3.02	26.13	21.01-35.16
GB	26.86	2.52	25.39	24.98-31.89
GC	27.32	2.71	26.13	22.48-31

Tabla 8. IMC en GA, GB, GC.

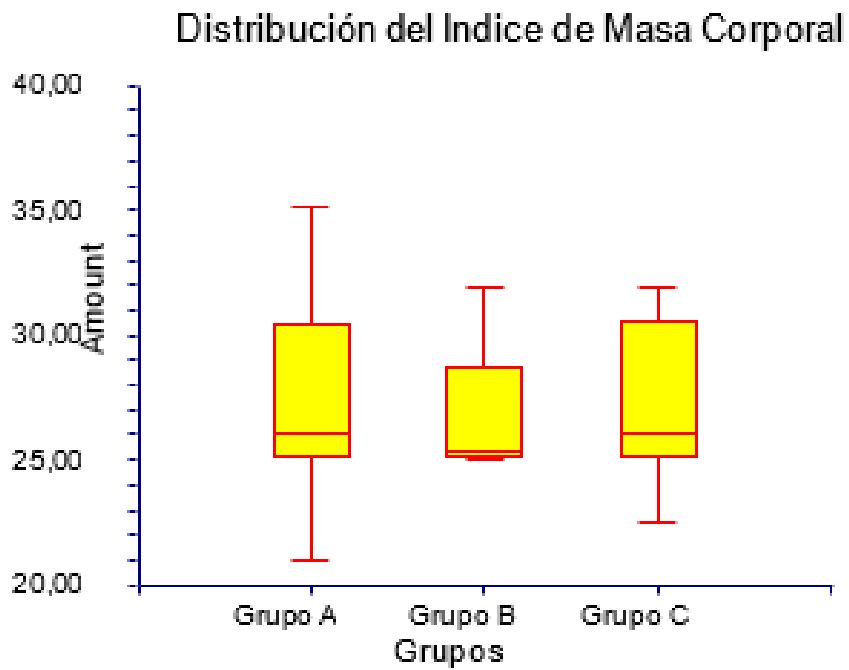


Figura 19. Distribución del IMC en GA, GB, GC

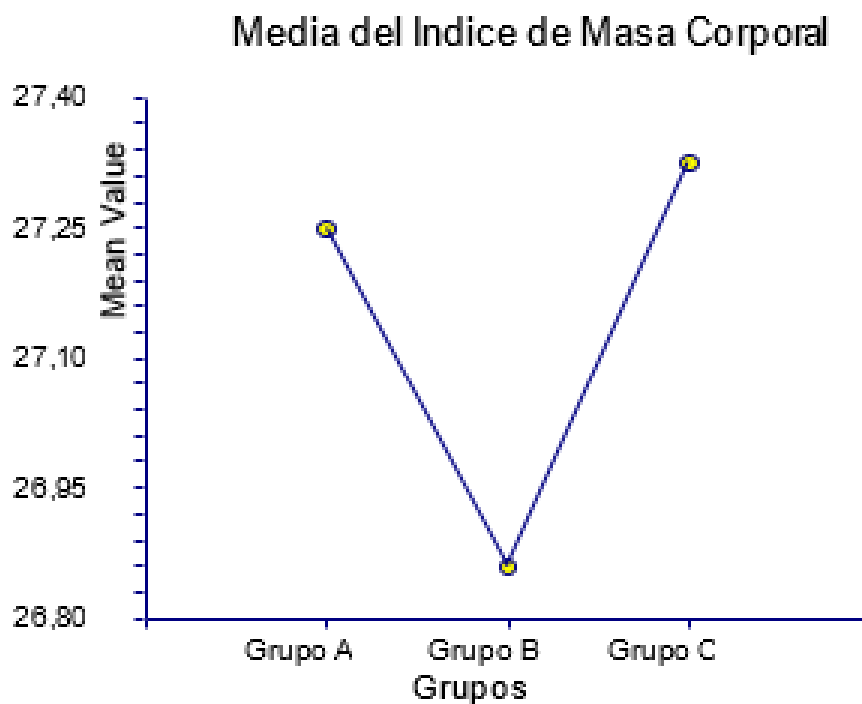


Figura 20. Media del IMC en GA, GB, GC

3.02. Índice De Masa Corporal en grupos GBa y GBb.

La media del Índice De Masa Corporal fue 26.86, SD 2.52, mediana 25.39 , rango 24.98-31.89 (figura 21).

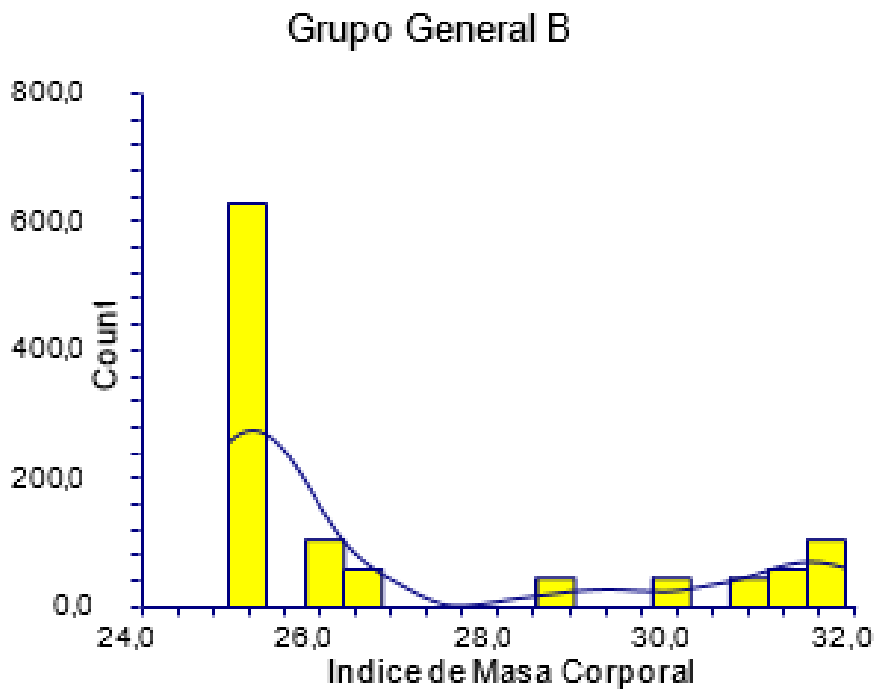


Figura 21. Distribución del IMC en el grupo B

La tabla 9 y la figura 22 muestran el Índice De Masa Corporal en los grupos. El Índice De Masa Corporal en GB fue inferior en GBb ($p=0,0000001$).

Grupo	IMC media	SD	Mediana	Rango
GBa	27.02	2.62	25.39	24.98-31.89
GBb	25.50	0.38	25	25.10-26.13

Tabla 9. IMC en GBa y GBb.

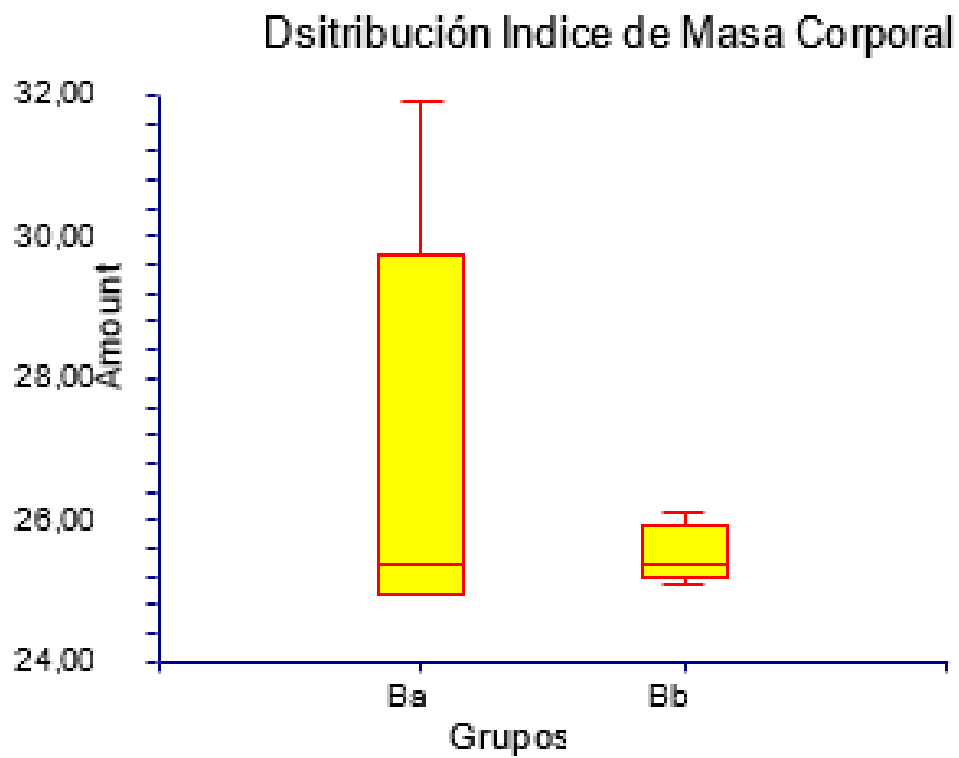


Figura 22. Distribución del IMC en GBa y GBb

4.TNM

4.01. TNM en grupos GA, GB y GC.

La media en el TNM fue 4.44, SD 1.96, mediana 4, rango 1-9 (figura 23).

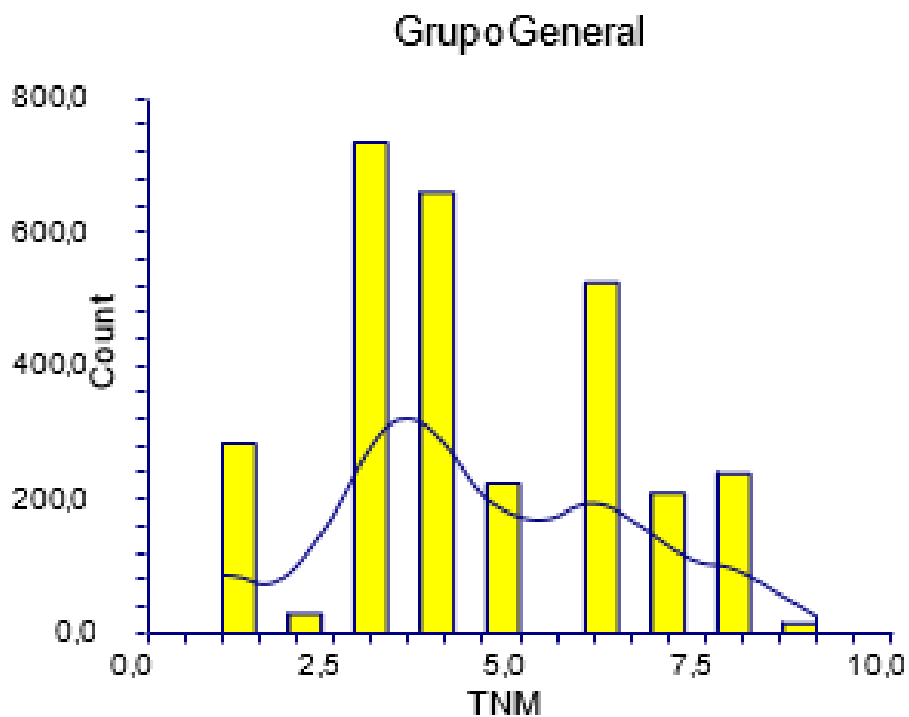


Figura 23. Distribución del TNM en la muestra general.

La tabla 10 y las figuras 24 y 25 muestran el TNM en los grupos. El TNM fue inferior en GB ($p=0,0000001$).

Grupo	TNM medio	Sd	Mediana	Rango
GA	5.93	1.53	6	1-8
GB	3.43	1.45	3	1-8
GC	3.45	1.67	3.06	1-9

Tabla 10. TNM en GA, GB, GC.

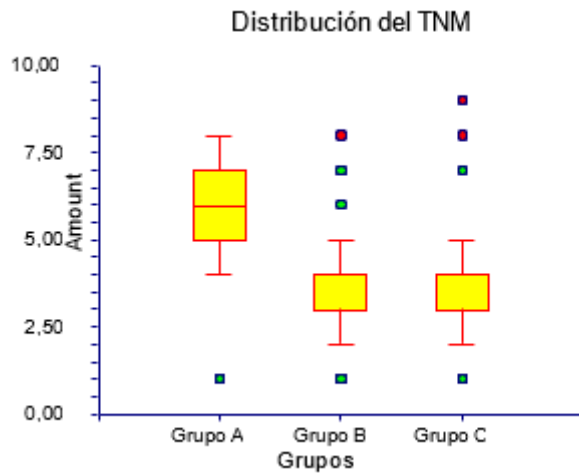


Figura 24. Distribución del TNM en la muestra general.

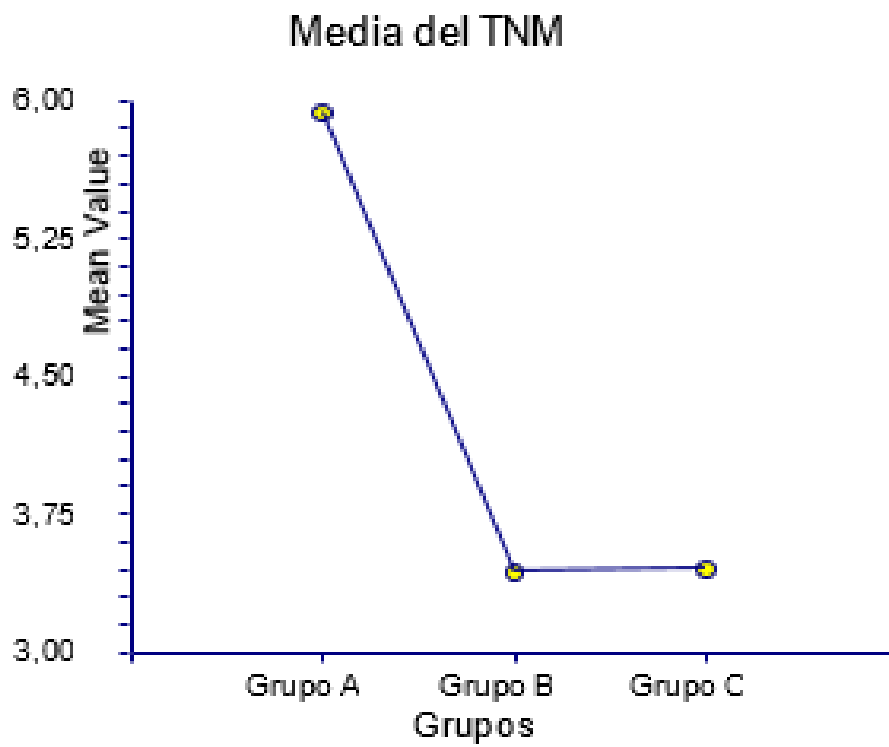


Figura 25. Media del TNM en la muestra general

4.02. TNM en grupos GBa y GBb.

La media en el TNM fue 3.43, SD 1.45, mediana 3 , rango 1-8 (figura 26).

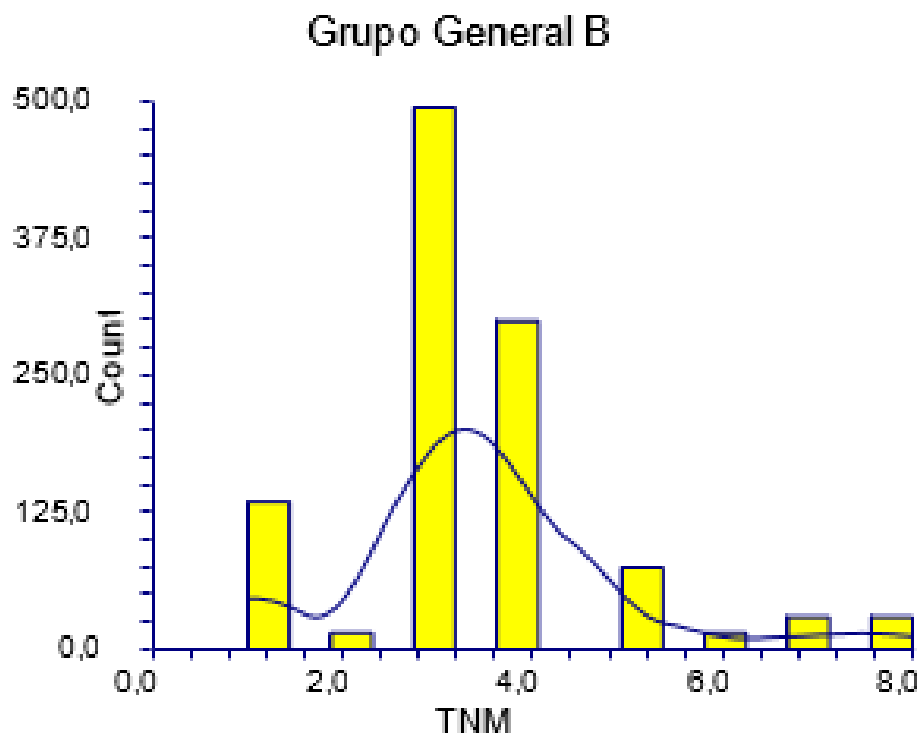


Figura 26. Distribución del TNM en el grupo GB.

La tabla 11 y la figura 27 muestran el TNM en los grupos. El TNM fue inferior en GBb($p=0,0000001$).

Grupo	TNM medio	Sd	Mediana	Rango
GBa	3.58	1.40	3	1-8
GBb	2.25	1.30	2	1-4

Tabla 11. TNM en GBa y GBb.

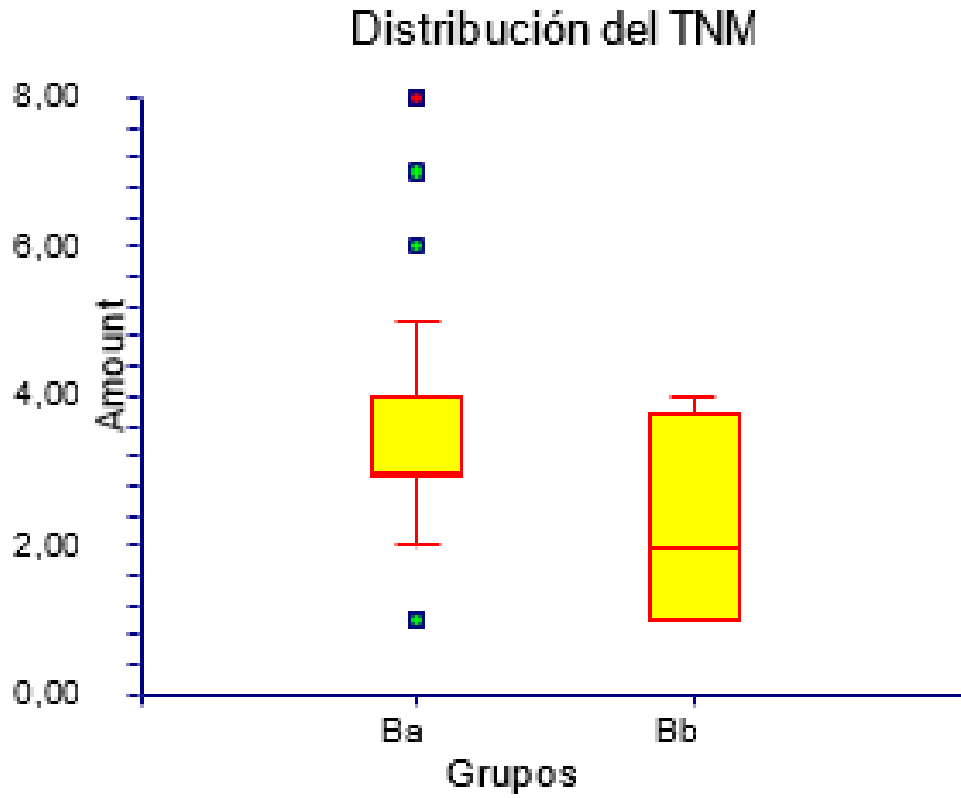


Figura 27. Distribución del TNM en GB

5.Score Gleason

5.01. Score Gleason en grupos GA, GB y GC.

La media en el Score Gleason fue 6.87, SD 0.81, mediana 7 , rango 5-10 (figura 28).

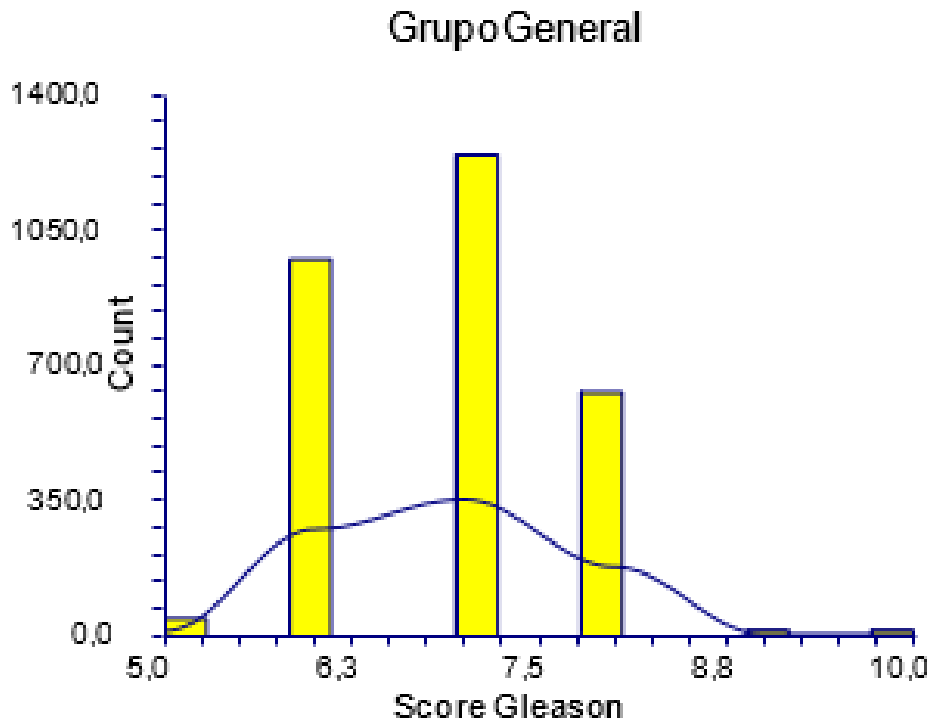


Figura 28. Distribución del Score Gleason en GA, GB, GC

La tabla 12 y las figuras 29 y 30 muestran el Score Gleason en los grupos. El Score Gleason fue inferior en GA ($P=0,0000001$).

Grupo	Score Gleason media	SD	Mediana	Rango
GA	6.69	0.75	7.001	5-8
GB	6.95	0.83	7.004	6-10
GC	7.06	0.80	7.008	5-8

Tabla 12. Score Gleason en GA,GB,GC.

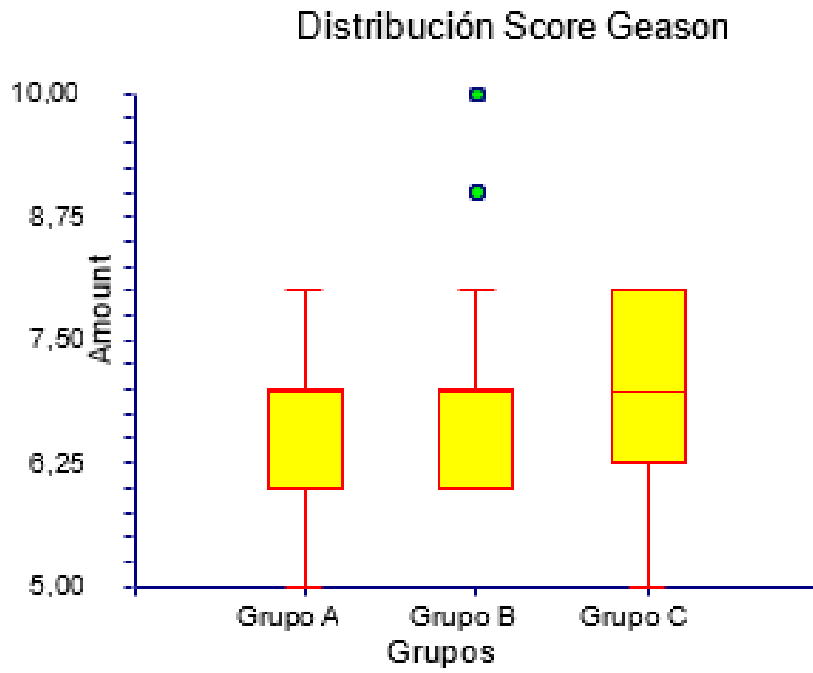


Figura 29. Distribución del Score Gleason en GA, GB, GC

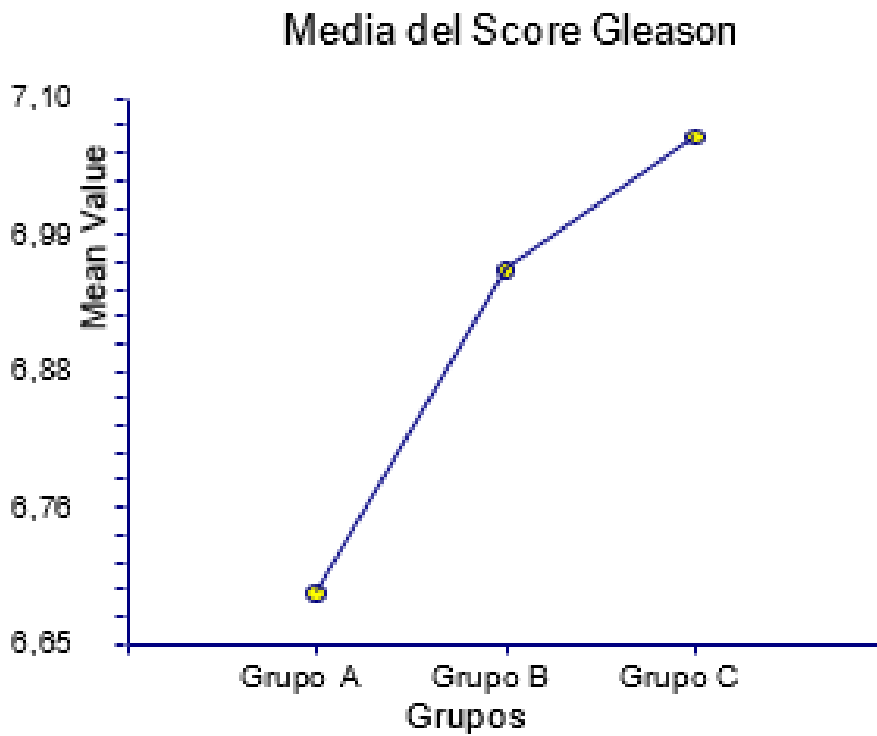


Figura 30. Media del Score Gleason en GA, GB, GC

5.02. Score Gleason en grupo GBa y GBb

La media en el Score Gleason fue 6.95, SD 0.83, mediana 7 , rango 6-10 (figura 31).

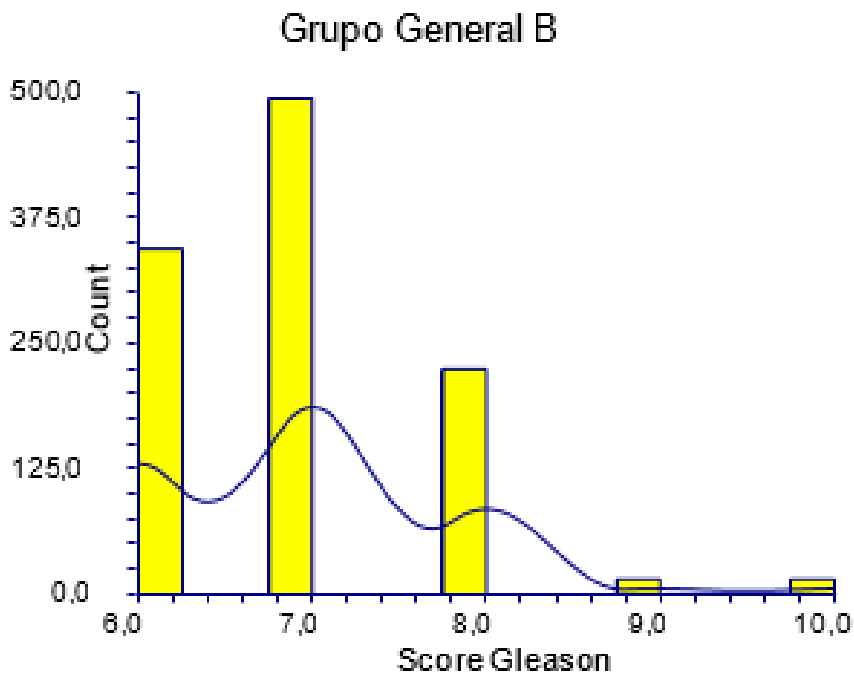


Figura 31. Distribución del Score Gleason en GB

La tabla 13 muestra el Score Gleason en los grupos. El Score Gleason fue inferior en GBb ($p=0,0000001$).

Grupo	Score Gleason media	SD	Mediana	Rango
GBa	7.06	0.82	7	6-10
GBb	6.12	0.33	6	6-7

Tabla 13. Score Gleason en GBa y GBb.

6.Edad del cirujano.

6.01. Edad del Cirujano en grupo GA, GB y GC.

La media en la Edad del Cirujano fue 54.65, SD 8.60, mediana 56, rango 37-66 (figura 32).

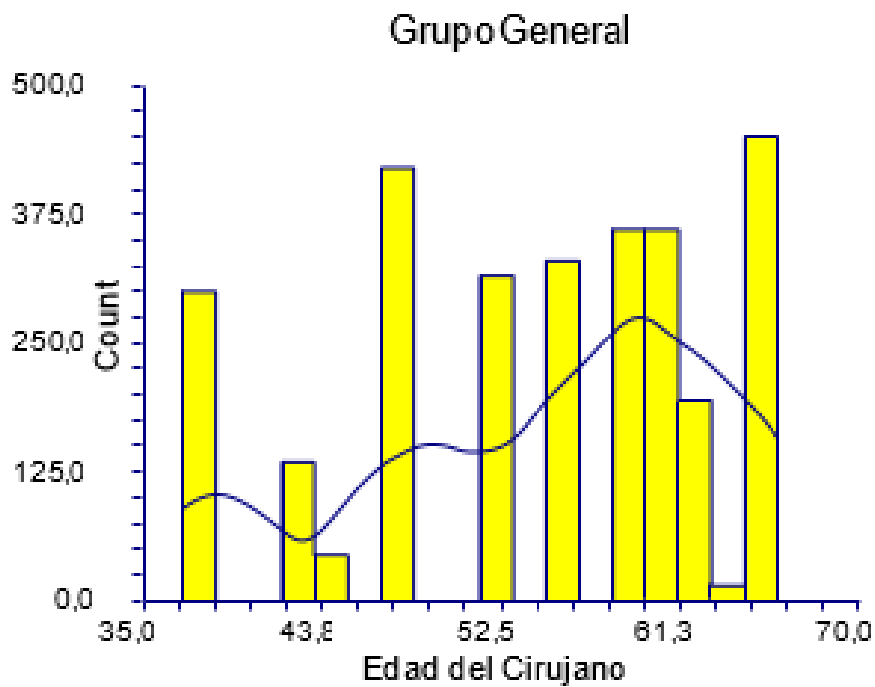


Figura 32. Distribución de la Edad del Cirujano en GA, GB, GC

La tabla 14 y las figuras 33 y 34 muestran la Edad del Cirujano en los grupos. La Edad del Cirujano fue inferior en GA($p=0,0000001$).

Grupo	Edad del Cirujano media	SD	Mediana	Rango

GA	50.89	8.63	53	37-65
GB	58.10	7.15	60	38-66
GC	55.56	8.10	56	37-66

Tabla 14. Edad del Cirujano en GA, GB, GC

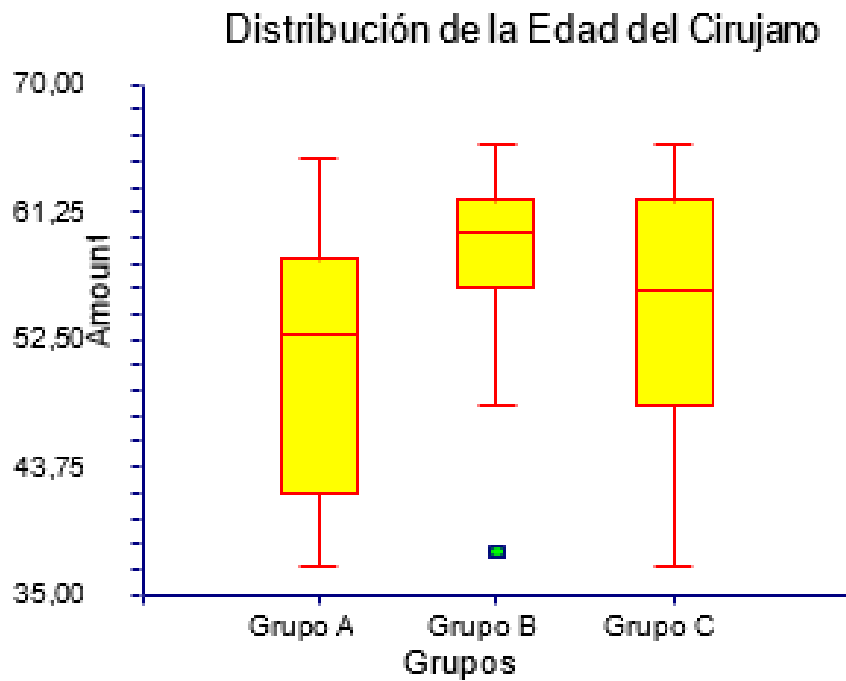


Figura 33. Distribución de la Edad del Cirujano en GA, GB, GC

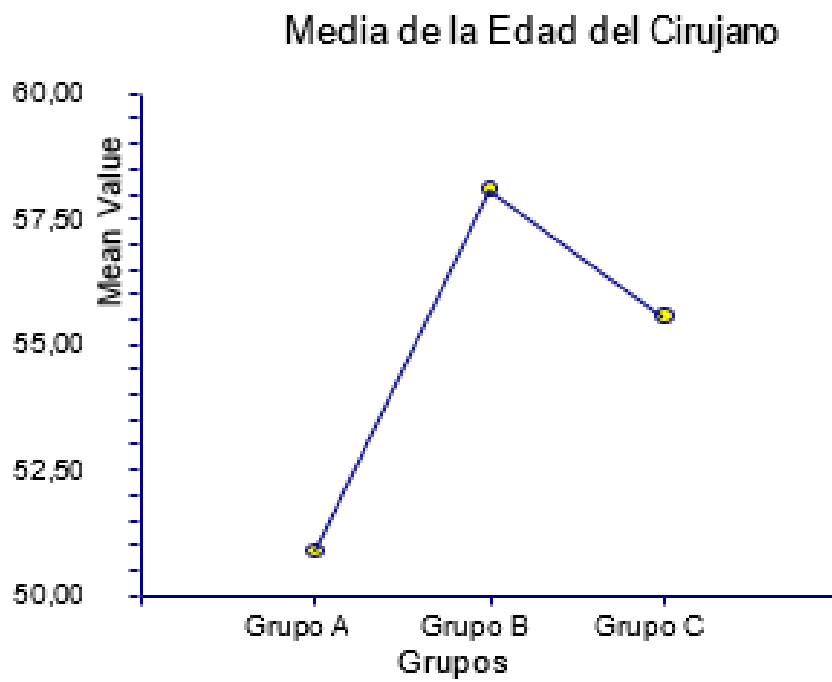


Figura 34. Media de la Edad del Cirujano en GA, GB, GC

6.02. Edad del Cirujano en grupo GBa y GBb

La media en la Edad del Cirujano fue 58.10, SD 7.15, mediana 60, rango 38-66 (figura 35).

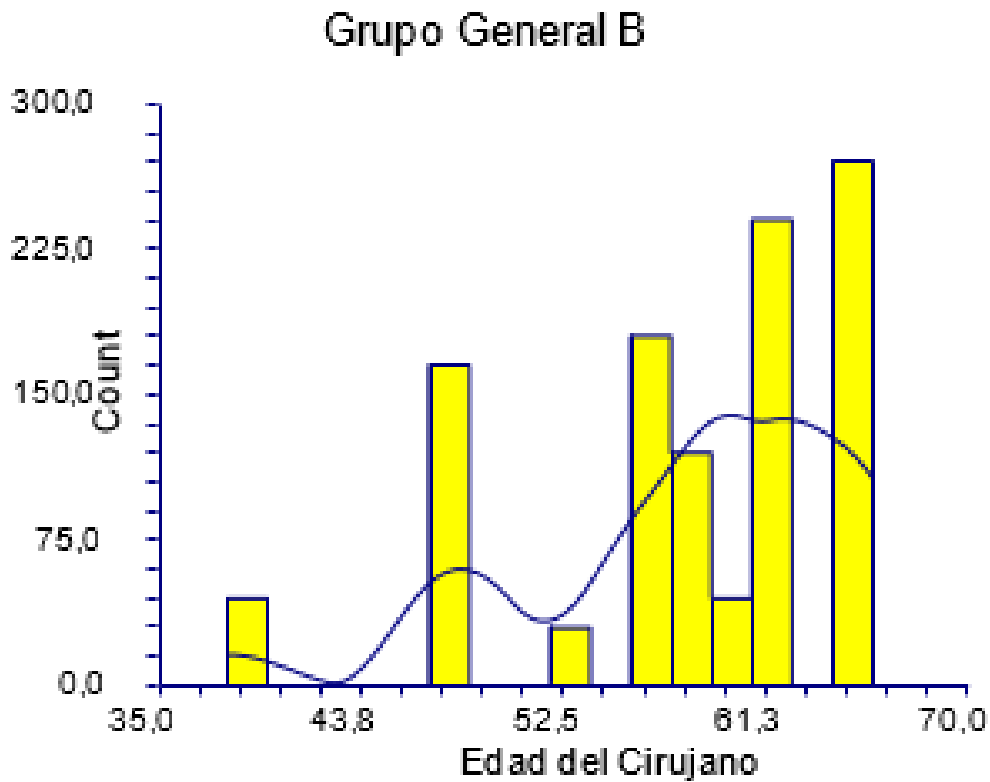


Figura 35. Distribución de la Edad del Cirujano en GB

La tabla 15 y la figura 36 muestran la Edad del Cirujano en los grupos. La Edad del Cirujano fue inferior en GBb ($p=0,0000001$).

Grupo	Edad del Cirujano media	SD	Mediana	Rango
GBa	59.23	5.83	60	48-66
GBb	49	9.87	48	38-61

Tabla 15. Edad del Cirujano en GBa y GBb.

Distribución de la edad del cirujano

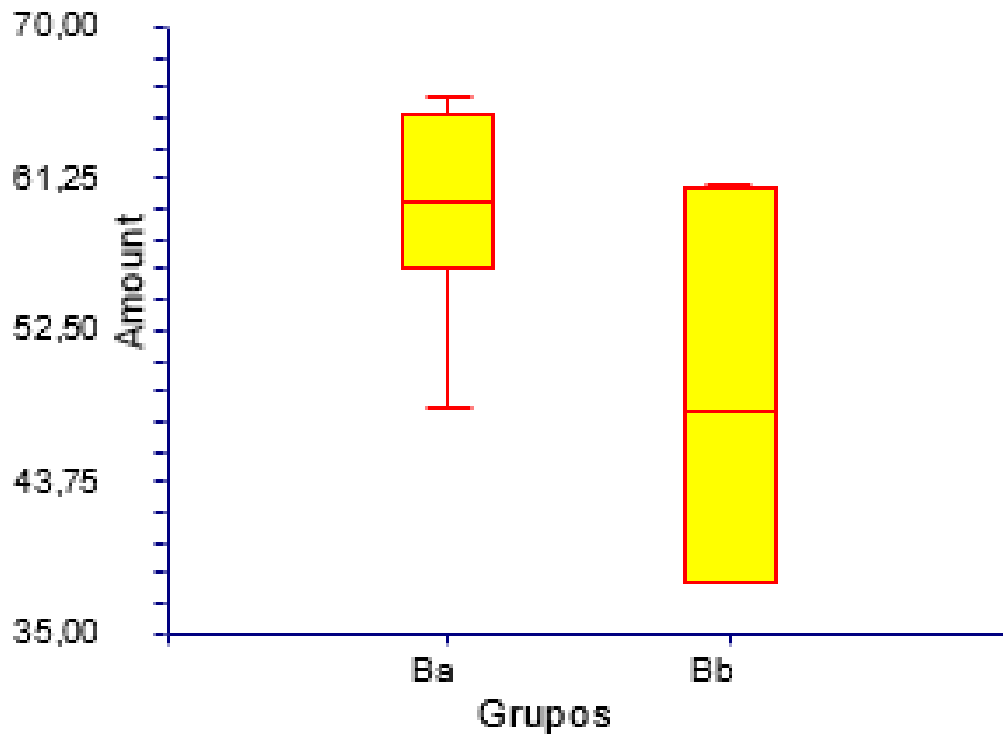


Figura 36. Distribución de la Edad del Cirujano en GBa y GBb

7. Profesión

7.01. Profesión en grupo GA, GB y GC.

La media en la Profesión fue 7.41, SD 3.45, mediana 9, rango 1-12 (figura 37).

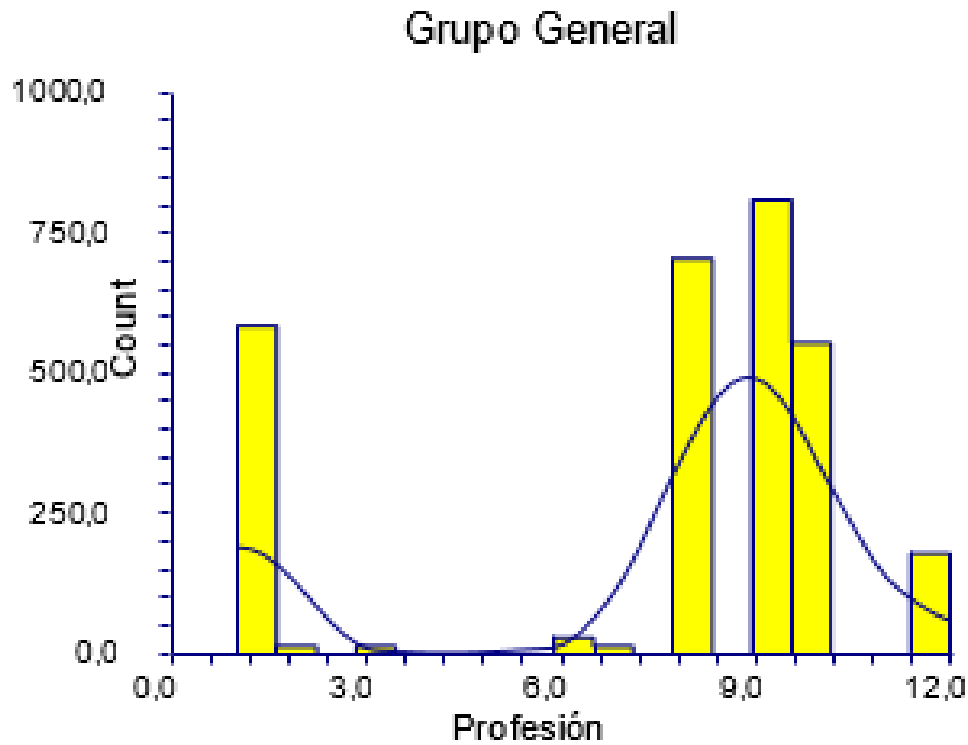


Figura 37. Distribución de la profesión en grupo GA, GB y GC.

La tabla 16 y las figuras 38 y 39 muestran la Profesión en los grupos. La Profesión en GG fue inferior en GB ($p=0,0000001$).

Grupo	Profesión media	SD	Mediana	Rango
GA	8.11	3.23	9.10	1-12
GB	6.87	3.42	8.01	1-10
GC	7.06	3.66	9.05	1-12

Tabla 16. Profesión en GA, GB, GC.

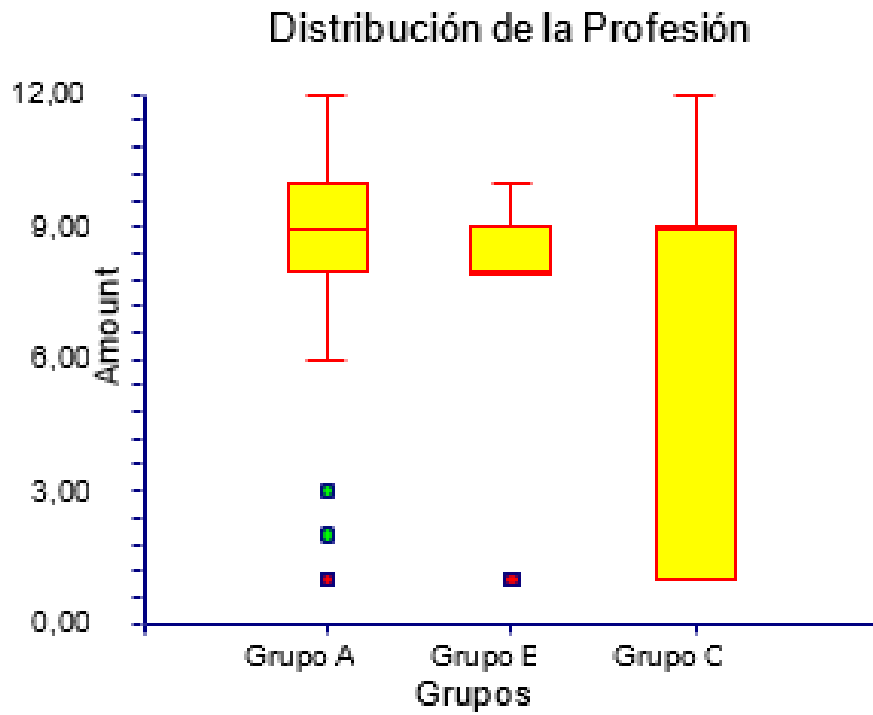


Figura 38. Distribución de la Profesión en GA, GB, GC



Figura 39. Media de la Profesión en GA, GB, GC

7.02. Profesión en grupo GBa y GBb

La media en la Profesión fue 6.87, SD 3.42, mediana 8, rango 1-10 (figura 40).

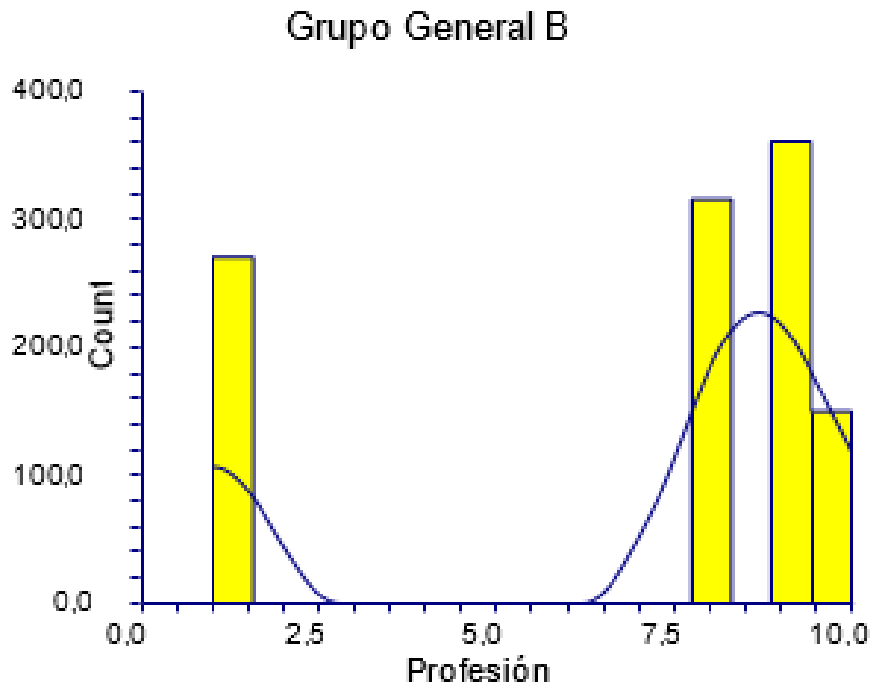


Figura 40. Distribución de la Profesión en GB

La tabla 17 y la figura 41 muestran la Profesión en los grupos. La Profesión en GG fue inferior en GBa ($p=0,000369$).

Grupo	Profesión media	SD	Mediana	Rango
GBa	6.76	3.48	8	1-10
GBb	7.75	2.69	8.04	1-10

Tabla 17. Profesión en GBa y GBb.

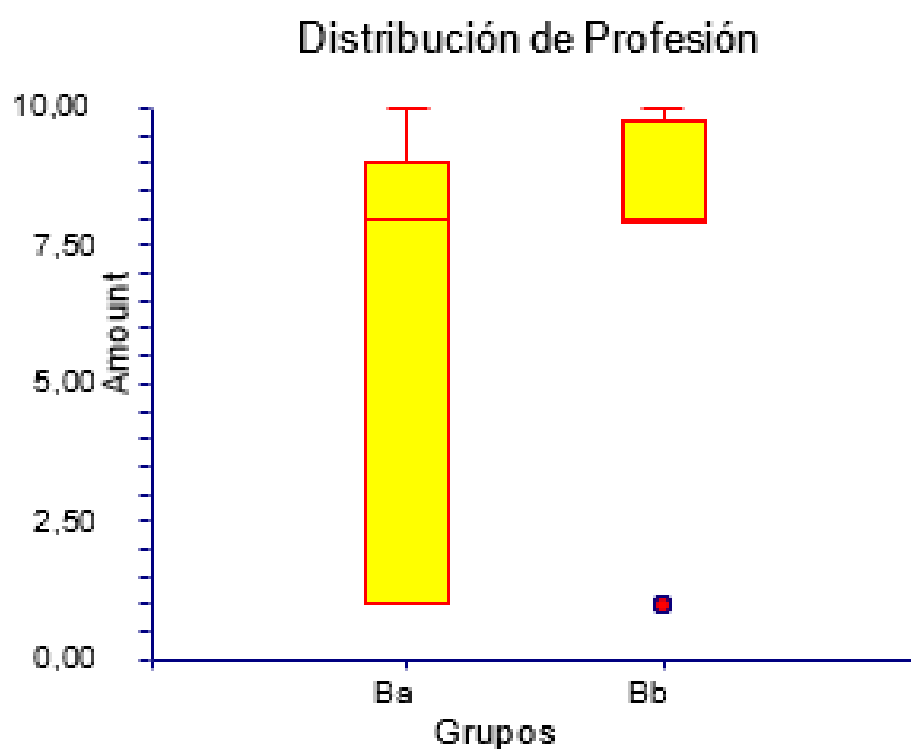


Figura 41. Distribución de la Profesión en GBa y GBb

8. Nivel de educación

8.01. Nivel de Educación en grupo GA, GB y GC.

La media en el Nivel de Educación fue 2.70, SD 0.75, mediana 3, rango 2-4 (figura 42).

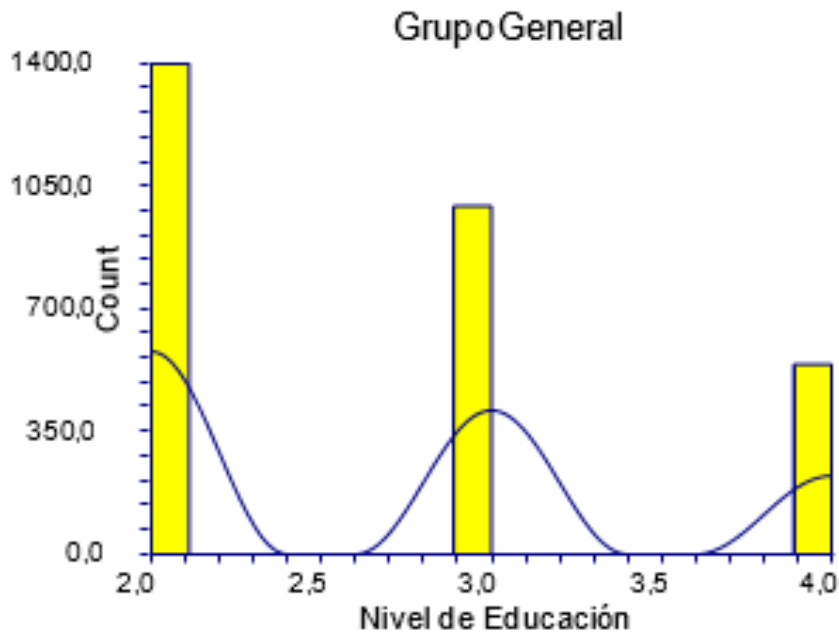


Figura 42. Distribución del Nivel de Educación en GA, GB, GC

La tabla 18 y las figuras 43 y 44 muestran el Nivel de Educación en los grupos. El nivel de educación fue inferior en GA ($p=0,0000001$).

Grupo	Nivel de educación media	SD	Mediana	Rango
GA	2.56	0.72	2	2-4
GB	2.79	0.77	3.01	2-4
GC	2.81	0.74	3.03	2-4

Tabla 18. Nivel de Educación en GA, GB, GC.

Distribución del Nivel de Educación

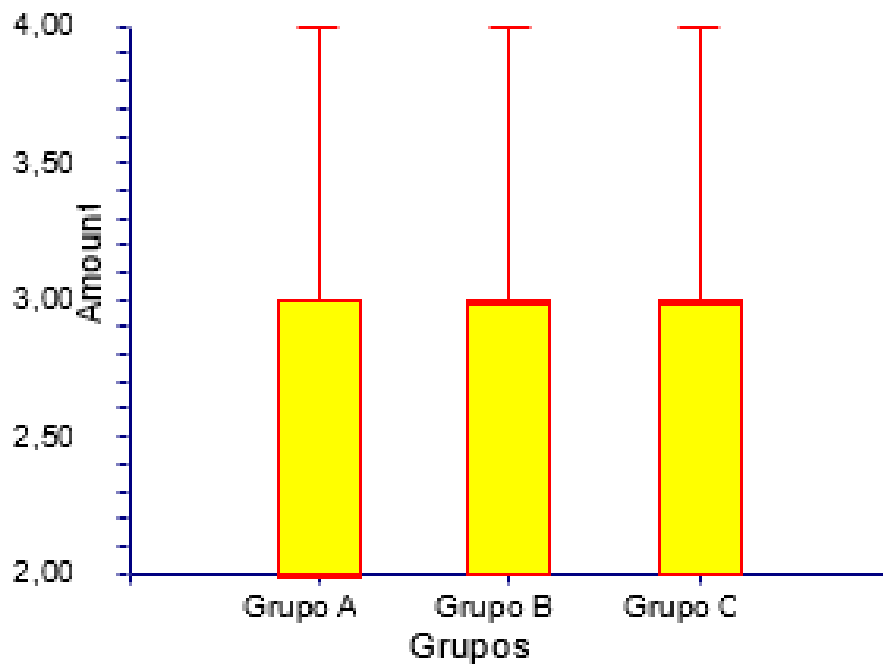


Figura 43. Distribución del Nivel de Educación en GA, GB, GC

Media del nivel de educación

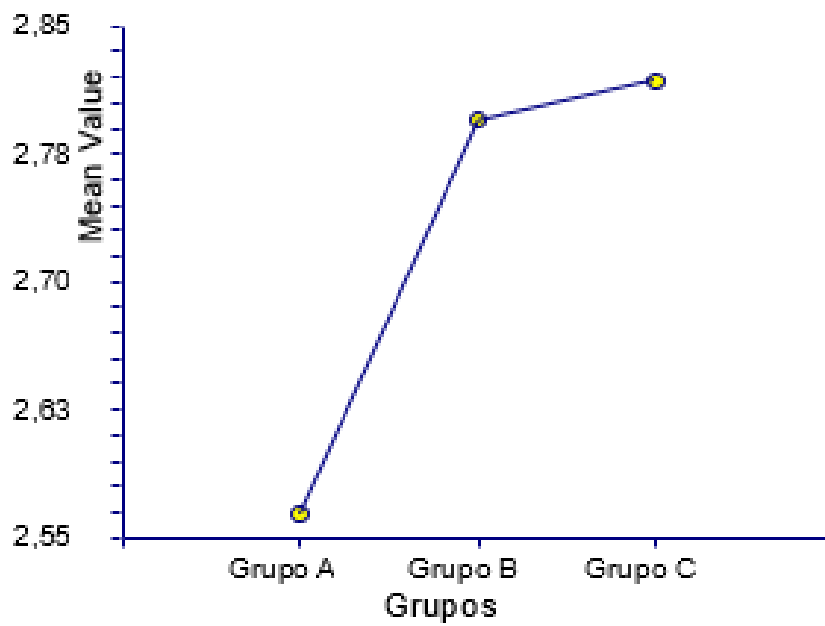


Figura 44. Media del Nivel de Educación en GA, GB, GC

8.02. Nivel de Educación en grupo GBa y GBb

La media en el Nivel de Educación fue 2.79, SD 0.77, mediana 3, rango 2-4 (figura 45).

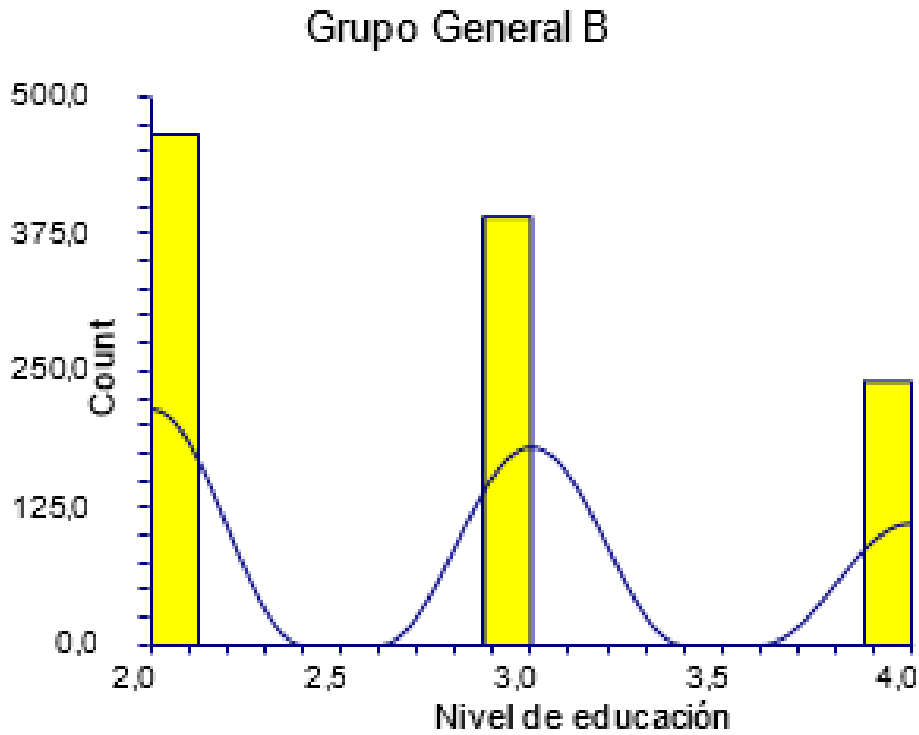


Figura 45. Distribución del Nivel de Educación en GB

La tabla 19 y la figura 46 muestran el Nivel de Educación en los grupos. No hubo diferencia entre los subgrupos ($p=0,228758$).

Grupo	Nivel de educación media	SD	Mediana	Rango
GBa	2.78	0.79	3	2-4
GBb	2.87	0.60	3	2-4

Tabla 19. Nivel de Educación en GBa y GBb.

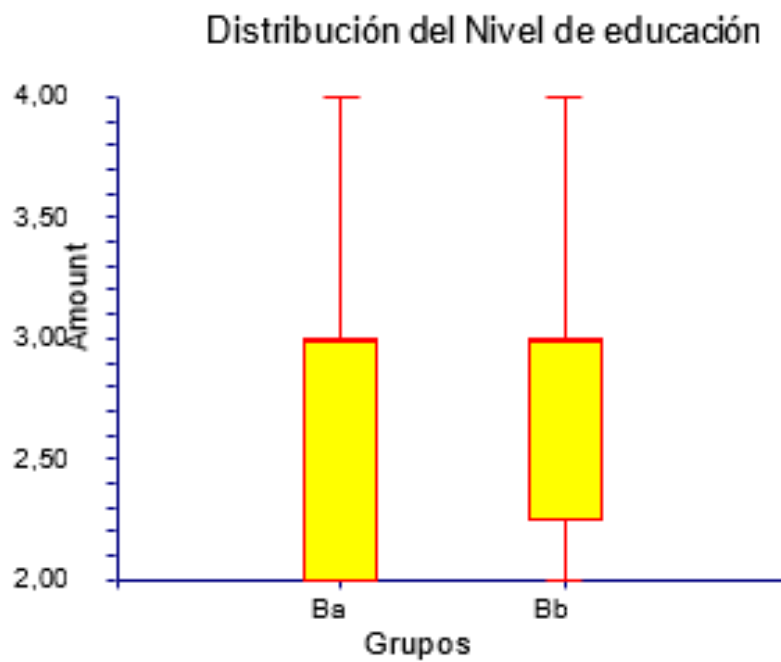


Figura 46. Distribución del Nivel de Educación en GBa y GBb.

9. Pruebas de imagen

9.01. Pruebas de imagen en grupos GA, GB y GC

La media en las pruebas de imagen fue 2.28, SD 1.03, mediana 2, rango 1-4 (figura 47).

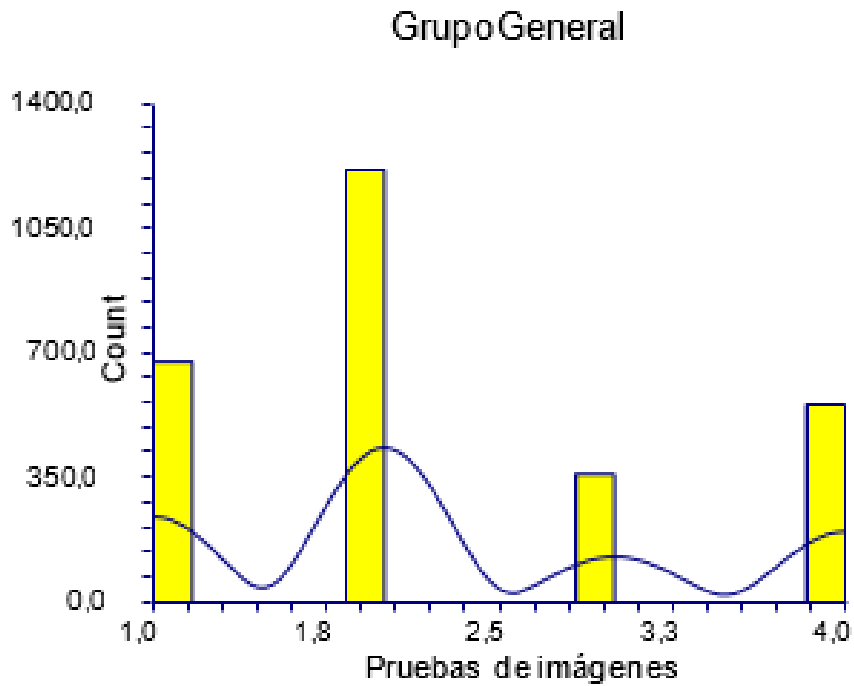


Figura 47. Distribución de las Pruebas de imagen en GA, GB, GC.

La tabla 20 y las figuras 48 y 49 muestran las pruebas de imagen en los grupos. La media de las Pruebas de imagen fue inferior en el grupo GA ($p=0,0000001$).

Grupo	Pruebas de imagen (media)	SD	Mediana	Rango
GA	1.82	0.85	2	1-4
GB	2.63	1.06	2.001	1-4
GC	2.68	1.04	2.004	1-4

Tabla 20. Pruebas de imagen en GA, GB, GC.

Distribución de las pruebas de imágenes

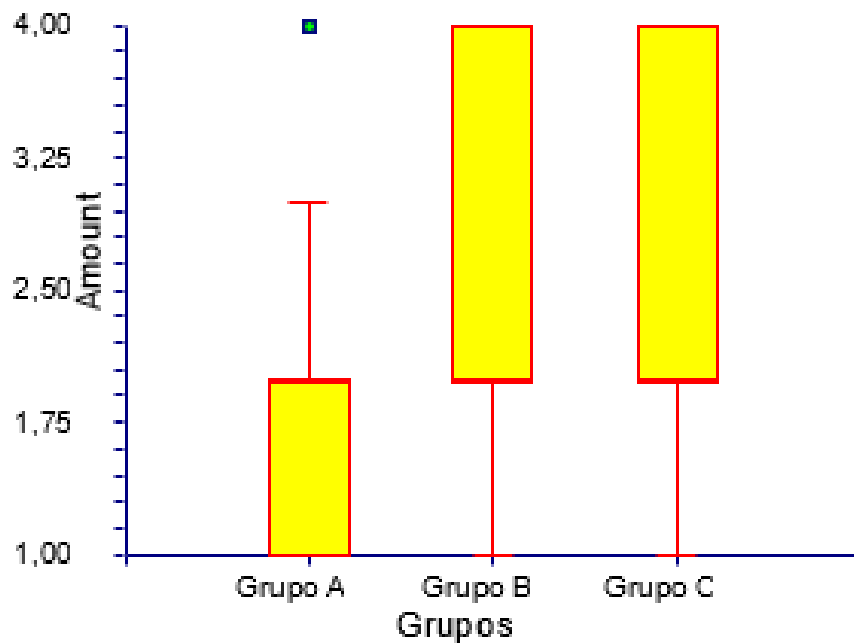


Figura 48. Distribución de las Pruebas de imagen en GA, GB, GC

Media de pruebas de imágenes

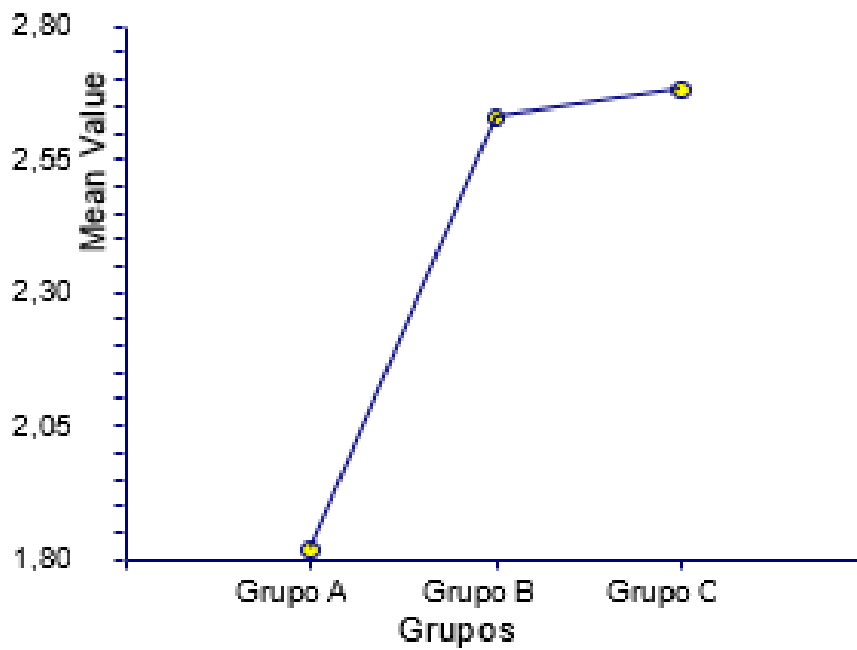


Figura 49. Media de la Pruebas de imagen en GA, GB, GC

9.02. Pruebas de imagen en grupos GBa y GBb

La media en la Prueba de imágenes fue 2.63, SD 1.06, mediana 2, rango 1-4 (figura 50).

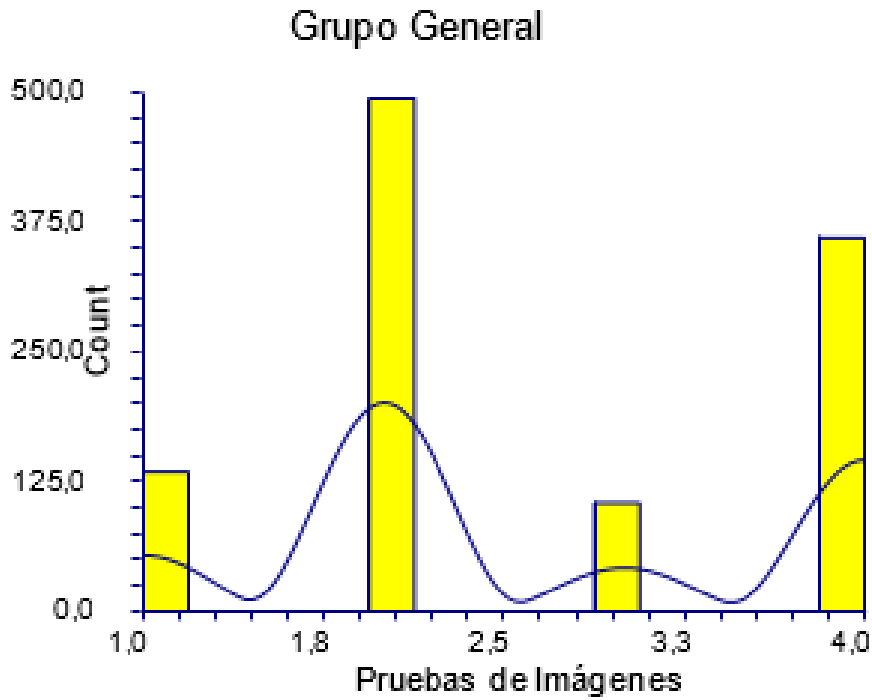


Figura 50. Distribución de las Pruebas de imagen en GB

La tabla 21 y la figura 51 muestran la Prueba de imágenes en los grupos. Las Prueba de imágenes fue inferior en GBa ($p=0,0000001$).

Grupo	Prueba de imágenes media	SD	Mediana	Rango
GBa	2.56	1.02	2	1-4
GBb	3.12	1.27	4	1-4

Tabla 21. Prueba de imágenes en GBa y GBb.

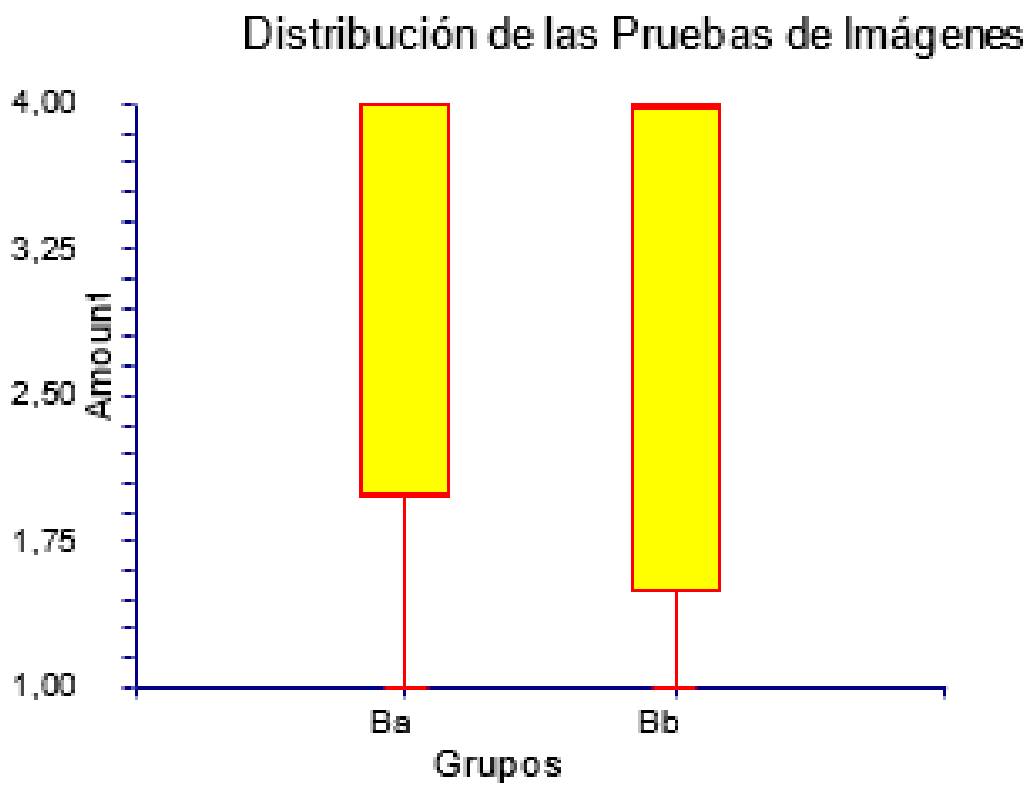


Figura 51. Distribución de las Pruebas de imagen en GBa y GBb

10. Diagnósticos secundarios

10.01. Diagnósticos secundarios en grupos GA, GB y GC

La tabla 22 muestra la distribución de diagnósticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general.

Diagnósticos secundarios	cod	Grupos			
		GA n=1170	GB n=1095	GC n=660	GG n=2925
HTA	2.1.	450	585	285	1320
Cardiopatía isquémica	2.2.	240	225	165	630
Alteraciones del ritmo cardíaco	2.2.1.	105	225	165	495
DM Tipo 2	2.3.2.	180	195	120	495
Digestivo: gastritis,ulcus	2.4.	45	75	30	150
Dislipemia	2.5.1.	240	375	180	795
Obesidad	2.5.3.	38	45	30	75
Neurológico Central	2.6.1.	90	45	15	150
Hiperplasia Benigna de Próstata	2.7.1.	15	150	30	180
Ansiedad	2.8.1.	5	30	15	45
Depresión	2.8.2.	8	15	45	60
Respiratorio	2.9.	150	90	15	255
Traumatológico	2.11.	0	45	0	45
Otras Enfermedades	2.14.	405	195	60	660
Cancer vesical	2.14.1	15	15	30	60
Cancer gastrico	2.14.2.	0	30	46	76
Ninguno	2.16.	240	225	210	675

Tabla 22. Distribución de diagnósticos secundarios en GA, GB, GC

La tabla 23 muestra la comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones en los grupos GA y GB.

Diagnósticos secundarios	Codificación	Grupos				
		GA		GB		p
		n=1170		n=1095		
		n	%	n	%	
HTA	2.1.	450	38,46	585	53,42	0.0001
Cardiopatía isquémica	2.2.	240	20,51	225	20,54	1.0000
Alteraciones del ritmo cardíaco	2.2.1.	105	8,97	105	9,58	0.6637
DM Tipo 2	2.3.2.	180	15,38	195	17,80	0.1268
Digestivo: gastritis, ulcus	2.4.	45	3,84	75	6,84	0.0018
Dislipemia	2.5.1.	240	20,51	375	34,24	0.0001
Obesidad	2.5.3.	38	3,24	45	4,10	0.3141
Neurológico Central	2.6.1.	90	7,69	45	4,10	0.0004
Hiperplasia Benigna de próstata	2.7.1.	15	1,28	150	13,69	0.0001
Ansiedad	2.8.1.	5	0,42	30	2,73	0.0001
Depresión	2.8.2.	8	0,68	15	1,36	0.1410
Respiratorio	2.9.	150	12,82	90	8,21	0.0004
Otras Enfermedades	2.14.	405	34,61	195	17,80	0.0001
Cancer vesical	2.14.1	15	1,28	15	1,36	0.8567
Ninguno	2.16.	240	20,51	225	20,54	1.0000

Tabla 23. Comparación de diagnósticos secundarios entre GA y GB.

La tabla 24 muestra la comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones en los grupos GA y GC.

Diagnósticos secundarios	Codificación	Grupos				p
		GA		GC		
		n	%	n	%	
		n=1170		n=660		
HTA	2.1.	450	38,46	285	43,18	0.0528
Cardiopatía isquémica	2.2.	240	20,51	165	25	0.0300
Alteraciones del ritmo cardíaco	2.2.1.	105	8,97	286	43,33	0.0001
DM Tipo 2	2.3.2.	180	15,38	120	18,18	0.1305
Digestivo: gastritis, ulcus	2.4.	45	3,84	30	4,54	0.4640
Dislipemia	2.5.1.	240	20,51	180	27,27	0.0012
Obesidad	2.5.3.	38	3,24	30	4,54	0.1594
Neurológico Central	2.6.1.	90	7,69	15	2,27	0.0001
Hiperplasia Benigna de próstata	2.7.1.	15	1,28	30	4,54	0.0001
Ansiedad	2.8.1.	5	0,42	15	2,27	0.0005
Depresión	2.8.2.	8	0,68	45	6,81	0.0001
Respiratorio	2.9.	150	12,82	15	2,27	0.0001
Otras Enfermedades	2.14.	405	34,61	60	9,09	0.0001
Cancer vesical	2.14.1	15	1,28	30	4,54	0.0001
Ninguno	2.16.	240	20,51	210	31,81	0.0001

Tabla 24. Comparación de diagnósticos secundarios entre GA y GC.

La tabla 25 muestra la comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones en los grupos GB y GC.

Diagnósticos secundarios	Codificación	Grupos				
		GB		GC		p
		n=1095		n=660		
		n	%	n	%	
HTA	2.1.	585	53,42	285	43,18	0.0001
Cardiopatía isquémica	2.2.	225	20,54	165	25	0.0328
Alteraciones del ritmo cardíaco	2.2.1.	105	9,58	286	43,33	0.0001
DM Tipo 2	2.3.2.	195	17,80	120	18,18	0.8475
Digestivo: gastritis, ulcus	2.4.	75	6,84	30	4,54	0.0490
Dislipemia	2.5.1.	375	34,24	180	27,27	0.0025
Obesidad	2.5.3.	45	4,10	30	4,54	0.7150
Neurológico Central	2.6.1.	45	4,10	15	2,27	0.0422
Hiperplasia Benigna de próstata	2.7.1.	150	13,69	30	4,54	0.0001
Ansiedad	2.8.1.	30	2,73	15	2,27	0.6409
Depresión	2.8.2.	15	1,36	45	6,81	0.0001
Respiratorio	2.9.	90	8,21	15	2,27	0.0001
Otras Enfermedades	2.14.	195	17,80	60	9,09	0.0001
Cancer vesical	2.14.1	15	1,36	30	4,54	0.0001
Cancer gástrico	2.14.2.	30	2,73	46	6,96	0.0001
Ninguno	2.16	225	20,54	210	31,81	0.0001

Tabla 25. Comparación de diagnósticos secundarios entre GB y GC.

10.02. Diagnósticos secundarios en grupos GBa y GBb

La tabla 26 muestra la distribución de diagnósticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes del grupo GB.

Diagnósticos secundarios	Codificación	Grupos		
		GBa n=975	GBb n=120	GB
HTA	2.1.	510	75	585
Cardiopatía isquémica	2.2.	225	0	225
Alteraciones del ritmo cardíaco	2.2.1.	105	0	105
DM Tipo 2	2.3.2.	180	15	195
Digestivo: gastritis,ulcus	2.4.	60	15	75
Dislipemia	2.5.1.	345	30	175
Obesidad	2.5.3.	30	15	45
Neurológico Central	2.6.1.	30	15	45
Hiperplasia Benigna de próstata	2.7.1.	135	15	150
Ansiedad	2.8.1.	30	0	30
Depresión	2.8.2.	15	0	15
Respiratorio	2.9.	60	30	90
Traumatológico	2.11.	30	15	45
Otras Enfermedades	2.14.	180	15	195
Cancer vesical	2.14.1	15	0	15
Cancer gastrico	2.14.2.	15	15	30
Ninguno	2.16.	225	0	225

Tabla 26. Distribución de diagnósticos secundarios en el grupo GB.

La tabla 27 muestra la comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones en los grupos GBa y GBb.

Diagnósticos secundarios	Codificación	Grupos				
		GBa		GBb		p
		n=975		n=120		
		n	%	n	%	
HTA	2.1.	510	52,30	75	62,5	0.0414
DM Tipo 2	2.3.2.	180	18,46	15	12,5	0.1286
Digestivo: gastritis, ulcus	2.4.	60	6,15	15	12,5	0.0192
Dislipemia	2.5.1.	345	35,38	30	25	0.0248
Obesidad	2.5.3.	30	3,07	15	12,5	0.0001
Neurológico Central	2.6.1.	30	3,07	15	12,5	0.0001
Hiperplasia Benigna de Próstata	2.7.1.	135	13,84	15	12,5	0.7791
Respiratorio	2.9.	60	6,15	30	25	0.0001
Traumatológico	2.11.	30	3,07	15	12,5	0.0001
Otras Enfermedades	2.14.	180	18,46	15	12,5	0.1286
Cancer gástrico	2.14.2.	15	1,53	15	12,5	0.0001

Tabla 27. Comparación de diagnósticos secundarios entre GBa y GBb.

11. Antecedentes Quirúrgicos

11.01. Antecedentes Quirúrgicos en grupos GA, GB, y GC

La tabla 28 muestra la distribución de Antecedentes Quirúrgicos en la muestra general

Antecedentes quirúrgicos	Codificación	Grupos			General
		GA n=1170	GB n=1095	GC n=660	GG n=2920
Abdominal	3.1.	180	390	165	735
Pélvica	3.3.	200	450	210	860
Adenomectomía prostática	3.3.1.	60	105	45	210
Fístula perianal	3.4.	45	60	30	135
Otras cirugías	3.8.	300	165	110	575
RTU	3.9.	25	60	45	130
Cirugía Aparato respiratorio	3.11.	60	90	30	180
Biopsia prostática Repetida	3.12.	15	90	10	115
Ninguno	3.15.	870	330	270	1470

Tabla 28. Distribución de Antecedentes Quirúrgicos en GA, GB y GC

La tabla 29 muestra la comparación entre Antecedentes Quirúrgicos en los grupos GA y GB.

Antecedentes quirúrgicos	Codificación	Grupos				
		GA		GB		p
		n=1170		n=1095		
		n	%	n	%	
Abdominal	3.1.	180	15,38	390	35,61	0.0001
Pélvica	3.3.	200	17,09	450	41,09	0.0001
Adenomectomía prostática	3.3.1.	60	5,12	105	9,58	0.0001
Fístula perianal	3.4.	45	3,84	60	5,47	0.0718
Otras quirúrgicas	3.8.	300	25,64	165	15,06	0.0001
RTU	3.9.	25	2,13	60	5,47	0.0001
Cirugía Aparato respiratorio	3.11.	60	5,12	90	7,69	0.0039
Biopsia prostática Repetida	3.12.	15	1,28	90	7,69	0.0001
Ninguno	3.15.	870	74,35	330	30,13	0.0001

Tabla 29. Comparación de Antecedentes Quirúrgicos entre GA y GB.

La tabla 30 muestra la comparación entre Antecedentes Quirúrgicos en los grupos GA y GC.

Antecedentes quirúrgicos	Codificación	Grupos				
		GA n=1170		GC n=660		p
		n	%	n	%	
Abdominal	3.1.	180	15,38	165	25	0.0001
Pélvica	3.3.	200	17,09	210	31,81	0.0001
Adenomectomía prostática	3.3.1.	60	5,12	45	6,81	0.1434
Fístula perianal	3.4.	45	3,84	30	4,54	0.4640
Otras quirúrgicas	3.8.	300	25,64	110	16,66	0.0001
RTU	3.9.	25	2,13	45	6,81	0.0001
Cirugía Aparato respiratorio	3.11.	60	5,12	30	4,54	0.6529
Biopsia prostática Repetida	3.12.	15	1,28	10	1,51	0.6794
Ninguno	3.15.	870	74,35	270	40,90	0.0001

Tabla 30. Comparación de Antecedentes Quirúrgicos entre GA y GC

La tabla 31 muestra la comparación entre Antecedentes Quirúrgicos en los grupos GB y GC.

Antecedentes quirúrgicos	Codificación	Grupos				
		GB		GC		p
		n=1095		n=660		
		n	%	n	%	
Abdominal	3.1.	390	35,61	165	25	0.0001
Pélvica	3.3.	450	41,09	210	31,81	0.0001
Adenomectomía prostática	3.3.1.	105	9,58	45	6,81	0.0522
Fístula perianal	3.4.	60	5,47	30	4,54	0.4350
Otras quirúrgicas	3.8.	165	15,06	110	16,66	0.3788
RTU	3.9.	60	5,47	45	6,81	0.1434
Cirugía Aparato respiratorio	3.11.	90	7,69	30	4,54	0.0033
Biopsia prostática repetida	3.12.	90	7,69	10	1,51	0.0001
Ninguno	3.15.	330	30,13	270	40,90	0.0001

Tabla 31. Comparación de Antecedentes Quirúrgicos entre GB y GC

11.02. Antecedentes Quirúrgicos en grupos GBa y GBb

La tabla 32 muestra la distribución de Antecedentes Quirúrgicos en el grupo de pacientes GB.

Antecedentes quirúrgicos	Codificación	Grupos		
		GBa n=975	GBb n=120	GB n= 1095
Abdominal	3.1.	360	30	390
Pélvica	3.3.	420	30	450
Adenomectomía prostática	3.3.1.	105	0	105
Fístula perianal	3.4.	45	15	60
Otras quirúrgicas	3.8.	150	15	165
RTU	3.9.	60	0	60
Cirugía Aparato respiratorio	3.11.	45	15	60
Biopsia prostática Repetida	3.12.	90	0	90
Ninguno	3.15.	285	45	330

Tabla 32. Distribución de Antecedentes Quirúrgicos entre GBa y GBb

La tabla 33 muestra la comparación entre Antecedentes Quirúrgicos en los grupos GBa y GBb.

Antecedentes quirúrgicos	Codificación	Grupos				P
		GBa n=975		GBb n=120		
		n	%	n	%	
Abdominal	3.1.	360	36,92	30	25	0.0113
Pelviano	3.3.	420	43,07	30	25	0.0001
Fistula perianal	3.4.	45	4,61	15	12,5	0.0020
Otras quirúrgicas	3.8.	150	15,38	15	12,5	0.4987
Cirugía respiratorio	3.11.	45	4,61	15	12,5	0.0020
Ninguno	3.15.	285	29,23	45	37,5	0.0728

Tabla 33. Comparación de Antecedentes Quirúrgicos entre GBa y GBb.

12. Tratamiento médico

12.01. Tratamiento médico en grupos GA, GB, y GC

La tabla 34 muestra la distribución de Tratamiento medico en el grupo de pacientes del grupo general.

Tratamientos concomitante	codificación	Grupos			
		GA n=1170	GB n=1095	GC n=660	GG n=2920
Diabetes	4.1.				
Metformina	4.1.1.	135	120	45	300
Otros antidiabéticos	4.1.2.	30	30	30	90
Analgesico	4.2.				
Primer nivel	4.2.1.	45	30	0	75
Segundo nivel	4.2.2.	15	30	0	45
Tercer nivel	4.2.3.	0	30	30	60
Broncodilatador	4.3.	15	30	15	60
Colesterol-hipolipemiente	4.4.	360	360	210	930
HTA	4.5.				
Ara II	4.5.1.	315	390	240	945
Diurético	4.5.2.	165	90	60	315
IECA	4.5.3.	75	105	30	210
Próstata	4.6.				
Alfabloqueante	4.6.1.	60	135	45	140
Finas/Dutasteride	4.6.3.	0	30	0	30
Protector gástrico	4.7.				
Almax	4.7.1.	0	15	15	30
Omeprazol	4.7.2.	135	180	150	465
Psiquiatria	4.8.				
Benzodiazepina	4.8.1.	45	45	90	180
Neuroléptico	4.8.2.	60	45	15	120
Respiratorio	4.9.	0	45	0	45
Otros Tratamientos	4.17.	255	195	60	510
Ninguno	4.18.	375	375	255	1005

Tabla 34. Distribución de Tratamientos médicos GA, GB y GC

La tabla 35 muestra la comparación entre Tratamiento médico en los grupos GA y GB.

Tratamientos concomitantes	Cod.	Grupos				
		GA		GB		p
		n=1170		n=1095		
		n	%	n	%	
Diabetes	4.1.					
Metformina	4.1.1.	135	11,53	120	10,95	0.6900
Otros antidiabéticos	4.1.2.	30	2,56	30	2,73	0.7953
Analgesico	4.2.					
Primer nivel	4.2.1.	45	3,84	30	2,73	0.1588
Segundo nivel	4.2.2.	15	1,28	30	2,73	0.0154
Broncodilatador	4.3.	15	1,28	30	2,73	0.0154
Colesterol-hipolipemiente	4.4.	360	30,76	360	32,87	0.2991
HTA	4.5.					
Ara II	4.5.1.	315	26,92	390	35,61	0.0001
Diurético	4.5.2.	165	14,10	90	8,21	0.0001
IECA	4.5.3.	75	6,41	105	9,58	0.0064
Próstata	4.6.					
Alfabloqueante	4.6.1.	60	5,12	135	12,32	0.0001
Protector gástrico	4.7.					
Omeprazol	4.7.2.	135	11,53	180	16,43	0.0008
Psiquiatria	4.8.					
Benzodiazepina	4.8.1.	45	3,84	45	4,10	0.7484
Neuroléptico	4.8.2.	60	5,12	45	4,10	0.0001
Ninguno	4.18.	375	32,05	375	34,24	0.2837

Tabla 35. Comparación de Tratamientos concomitantes entre GA y GB.

La tabla 36 muestra la comparación entre Tratamiento médico en los grupos GA y GC.

Tratamiento concomitante	Cod.	grupos				
		GA		GC		P
		n=1170		n=660		
		n	%	n	%	
Diabetes	4.1.					
Metformina	4.1.1.	135	11,53	45	6,81	0.0010
Otros antidiabéticos	4.1.2.	30	2,56	30	4,54	0.0281
Broncodilatador	4.3.	15	1,28	15	2,27	0.1256
Colesterol-hipolipemiante	4.4.	360	30,76	210	31,81	0.6742
HTA	4.5.					
Ara II	4.5.1.	315	26,92	240	36,36	0.0004
Diurético	4.5.2.	165	14,10	60	9,09	0.0018
IECA	4.5.3.	75	6,41	30	4,54	0.1161
Próstata	4.6.					
Alfabloqueante	4.6.1.	60	5,12	45	6,81	0.1434
Protector gástrico	4.7.					
Omeprazol	4.7.2.	135	11,53	150	22,72	0.0001
Psiquiatría	4.8.					
Benzodiazepina	4.8.1.	45	3,84	90	13,63	0.0001
Neuroléptico	4.8.2.	60	5,12	15	2,27	0.0030
Otros Tratamientos	4.17.	255	21,79	60	9,09	0.0001
Ninguno	4.18.	375	32,05	255	38,63	0.0048

Tabla 36. Comparación de Tratamientos concomitantes entre GA y GC.

La tabla 37 muestra la comparación entre Tratamiento médico en los grupos GB y GC.

Tratamientos concomitante	Cod.	Grupos				
		GB n=1095		GC n=660		p
		n	%	n	%	
Diabetes	4.1.					
Metformina	4.1.1.	120	10,95	45	6,81	0.0040
Otros antidiabéticos	4.1.2.	30	2,73	30	4,54	0.0567
Analgesico	4.2.					
Tercer nivel	4.2.3.	30	2,73	30	4,54	0.0567
Broncodilatador	4.3.	30	2,73	15	2,27	0.6409
Colesterol-hipolipemiente	4.4.	360	32,87	210	31,81	0.6739
HTA	4.5.					
Ara II	4.5.1.	390	35,61	240	36,36	0.9595
Diurético	4.5.2.	90	8,21	60	9,09	0.5380
IECA	4.5.3.	105	9,58	30	4,54	0.0001
Próstata	4.6.					
Alfabloqueante	4.6.1.	135	12,32	45	6,81	0.0002
Protector gástrico	4.7.					
Almax	4.7.1.	15	1,36	15	2,27	0.1837
Omeprazol	4.7.2.	180	16,43	150	22,72	0.0013
Psiquiatria	4.8.					
Benzodiazepina	4.8.1.	45	4,10	90	13,63	0.0001
Neuroléptico	4.8.2.	45	4,10	15	2,27	0.0422
Otros Tratamientos	4.17.	195	17,80	60	9,09	0.0001
Ninguno	4.18.	375	34,24	255	38,63	0.0646

Tabla 37. Comparación de tratamientos concomitantes entre GB y GC.

12.02. Tratamiento médico en grupos GBa y GBb

La tabla 38 muestra la distribución de tratamientos médicos en el grupo de pacientes del grupo B.

Tratamiento concomitante	cod	Grupos		
		GBa n=975	GBb n=120	GB n=1095
Diabetes	4.1.			
Metformina	4.1.1.	120	20	140
Otros antidiabéticos	4.1.2.	30	15	45
Analgesico	4.2.			
Primer nivel	4.2.1.	30	9	39
Segundo nivel	4.2.2.	30	12	42
Tercer nivel	4.2.3.	30	16	46
Broncodilatador	4.3.	30	8	38
Colesterol-hipolipemiente	4.4.	345	15	360
HTA	4.5.			
Ara II	4.5.1.	375	15	390
Diurético	4.5.2.	75	15	90
IECA	4.5.3.	90	15	105
Próstata	4.6.			
Alfabloqueante	4.6.1.	120	15	135
Finas/Dutasteride	4.6.3.	30	3	33
Protector gástrico	4.7.			
Almax	4.7.1.	4	15	19
Omeprazol	4.7.2.	150	30	180
Psiquiatria	4.8.			
Benzodiazepina	4.8.1.	45	5	50
Neuroléptico	4.8.2.	30	15	45
Respiratorio	4.9.	45	0	45
Otros Tratamientos	4.17.	195	0	195
Ninguno	4.18.	296	12	308

Tabla 38. Distribución de tratamientos concomitantes entre GBa y GBb

La tabla 39 muestra la comparación entre tratamientos médico en los grupos GBa y GBb.

Tratamiento concomitante	cod	Grupos				
		GBa		GBb		p
		n=975		n=120		
		n	%	n	%	
Diabetes	4.1.					
Metformina	4.1.1.	120	12,30	20	16,66	0.1915
Otros antidiabéticos	4.1.2.	30	3,07	15	12,5	0.0001
Analgesico	4.2.					
Primer nivel	4.2.1.	30	3,07	9	7,50	0.0306
Segundo nivel	4.2.2.	30	3,07	12	10	0.0011
Tercer nivel	4.2.3.	30	3,07	16	13,33	0.0001
Broncodilatador	4.3.	30	3,07	8	6,66	0.0587
Colesterol-hipolipemiente	4.4.	345	35,38	15	12,5	0.0001
HTA	4.5.					
Ara II	4.5.1.	375	38,46	15	12,5	0.0001
Diurético	4.5.2.	75	7,69	15	12,5	0.0780
IECA	4.5.3.	90	9,23	15	12,5	0.2506
Próstata	4.6.					
Alfabloqueante	4.6.1.	120	12,30	15	12,5	1.0000
Finas/Dutasteride	4.6.3.	30	3,07	3	2,5	1.0000
Protector gástrico	4.7.					
Almax	4.7.1.	4	0,41	15	12,5	0.0001
Omeprazol	4.7.2.	150	15,38	30	25	0.0125
Psiquiatria	4.8.					
Benzodiazepina	4.8.1.	45	4,61	5	4,16	1.0000
Neuroléptico	4.8.2.	30	3,07	15	12,5	0.0001
Ninguno	4.18.	296	30,35	12	10	0.0001

Tabla 39. Comparación de tratamientos concomitantes entre GBa y GBb.

13. Hábitos tóxicos

13.01. Hábitos tóxicos en GA, GB y GC

La tabla 40 muestra la distribución de hábitos tóxicos en el grupo de pacientes del grupo general.

Hábitos Tóxicos	cod	Grupos			
		GA n=1170	GB n=1095	GC n=660	GG n=2925
Ninguno	5.1.	825	675	450	1950
Fumador activo	5.2.3.	165	75	15	255
Exfumador	5.2.4.	165	45	60	270
Bebedor	6.2.	45	240	75	361

Tabla 40. Distribución de hábitos tóxicos en GA, GB y GC

La tabla 41 muestra la comparación entre hábitos tóxicos en los grupos GA y GB.

Hábitos Tóxicos	cod	Grupos				p
		GA n=1170		GB n=1095		
		n	%	n	%	
Ninguno	5.1.	825	70,51	675	61,64	0.0001
Fumador activo	5.2.3.	165	14,10	75	6,84	0.0001
Exfumador	5.2.4.	165	14,10	45	4,10	0.0001
Bebedor	6.2.	45	3,93	240	21,91	0.0001

Tabla 41. Comparación entre hábitos tóxicos en GA y GB.

La tabla 42 muestra la comparación entre hábitos tóxicos en los grupos GA y GC.

Hábitos Tóxicos	cod	Grupos				P
		GA n=1170		GC n=660		
		n	%	n	%	
Ninguno	5.1.	825	70,51	450	68,18	0.3144
Fumador activo	5.2.3.	165	14,10	15	2,27	0.0001
Exfumador	5.2.4.	165	14,10	60	9,09	0.0018
Bebedor	6.2.	45	3,93	75	11,36	0.0001

Tabla 42. Comparación entre hábitos tóxicos en GA y GC.

La tabla 43 muestra la comparación entre Hábitos tóxicos en los grupos GB y GC.

Hábitos Tóxicos	cod	Grupos				P
		GB n=1095		GC n=660		
		n	%	n	%	
Ninguno	5.1.	675	61,64	450	68,18	0.0065
Fumador activo	5.2.3.	75	6,84	15	2,27	0.0001
Exfumador	5.2.4.	45	4,10	60	9,09	0.0001
Bebedor	6.2.	240	21,91	75	11,36	0.0001

Tabla 43. Comparación entre Hábitos tóxicos entre GB y GC.

13.02. Hábitos tóxicos en GBa y GBb

La tabla 44 muestra la distribución de hábitos tóxicos en el grupo de pacientes del grupo B.

Hábitos Tóxicos	cod	Grupos		
		GBa n=975	GBb n=120	GG n=1025
Ninguno	5.1.	600	75	675

Fumador activo	5.2.3.	270	45	315
Exfumador	5.2.4.	45	0	45
Bebedor	6.2.	255	0	255

Tabla 44. Distribución de hábitos tóxicos en GBa y GBb

La tabla 45 muestra la comparación entre Hábitos tóxicos en los grupos GBa y GBb.

Hábitos Tóxicos	cod	Grupos				P
		GBa n=975		GBb n=120		
		n	%	n	%	
Ninguno	5.1.	600	61,53	75	62,5	0.9208
Fumador activo	5.2.3.	270	27,69	45	37,50	0.0321
Exfumador	5.2.4.	45	4,61	5	4,16	1.0000
Bebedor	6.2.	255	26,15	2	1,66	0.0001

Tabla 45. Comparación de hábitos tóxicos entre GBa y GBb.

14. Correlación Edad y PSA

14.01. Correlación Edad y Antígeno prostático en GG

La tendencia es positiva, a menor edad menor es el nivel de PSA. Pendiente 0,354, correlación 0,2327, coeficiente de variación 0,1042.

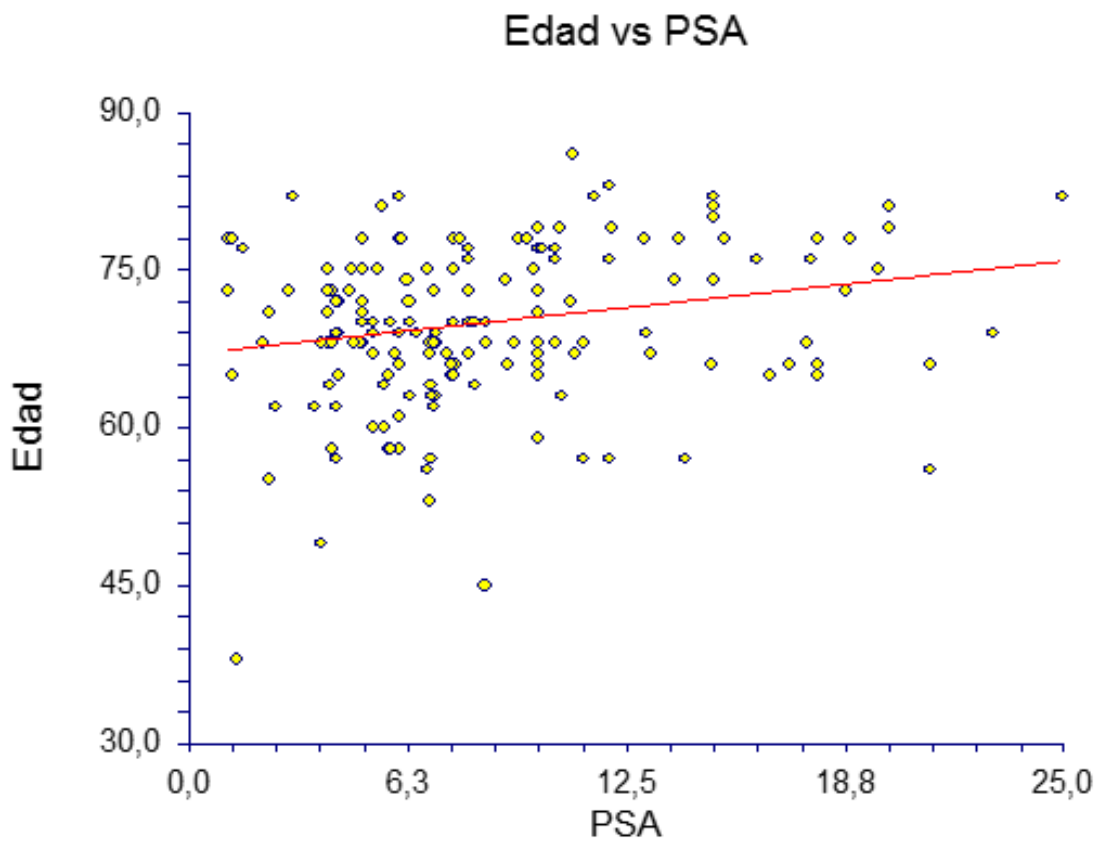


Figura 52. Correlación entre la edad y el PSA en GG

14.02. Correlación Edad y PSA en GA

La tendencia es negativa, a mayor edad, mayor es el nivel de PSA. Pendiente -0,1724 correlación -0,1341, coeficiente de variación 0,0851.

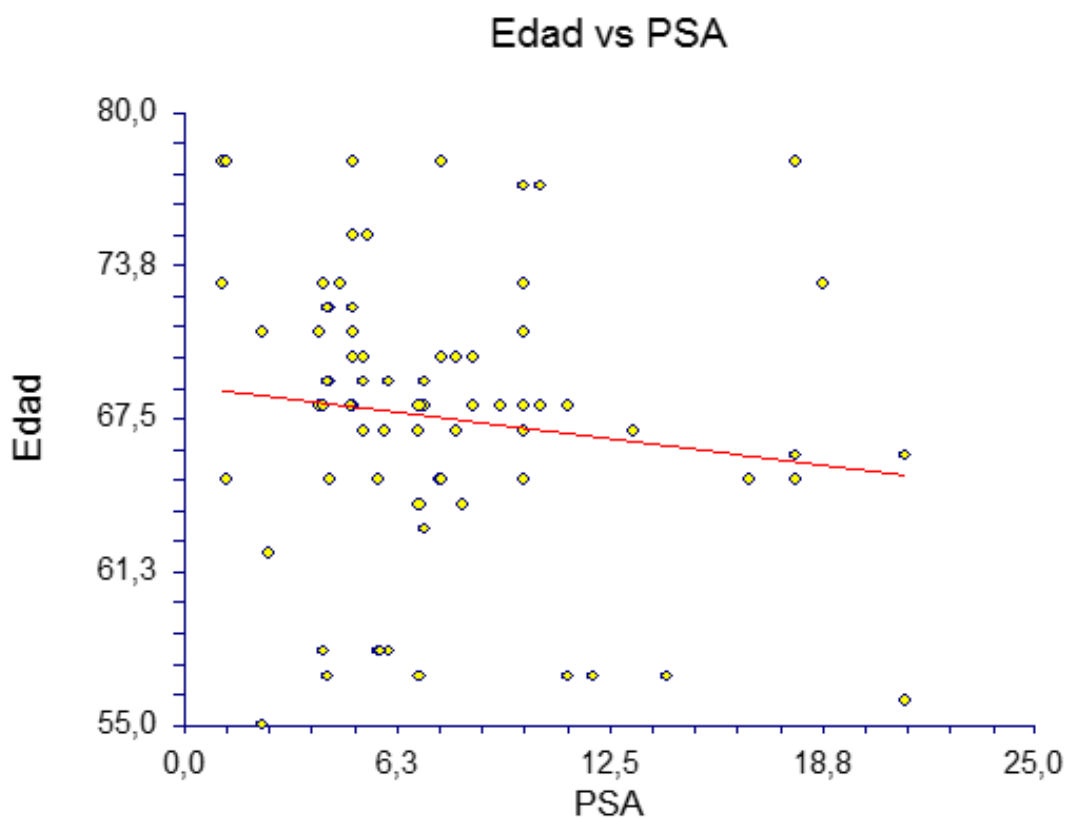


Figura 53. Correlación entre la edad y el PSA en GA

14.03. Correlación Edad y PSA en GB

La tendencia es positiva, a menor edad, menor es el nivel de PSA. Pendiente 0,6107, correlación 0,3552, coeficiente de variación 0,1067.

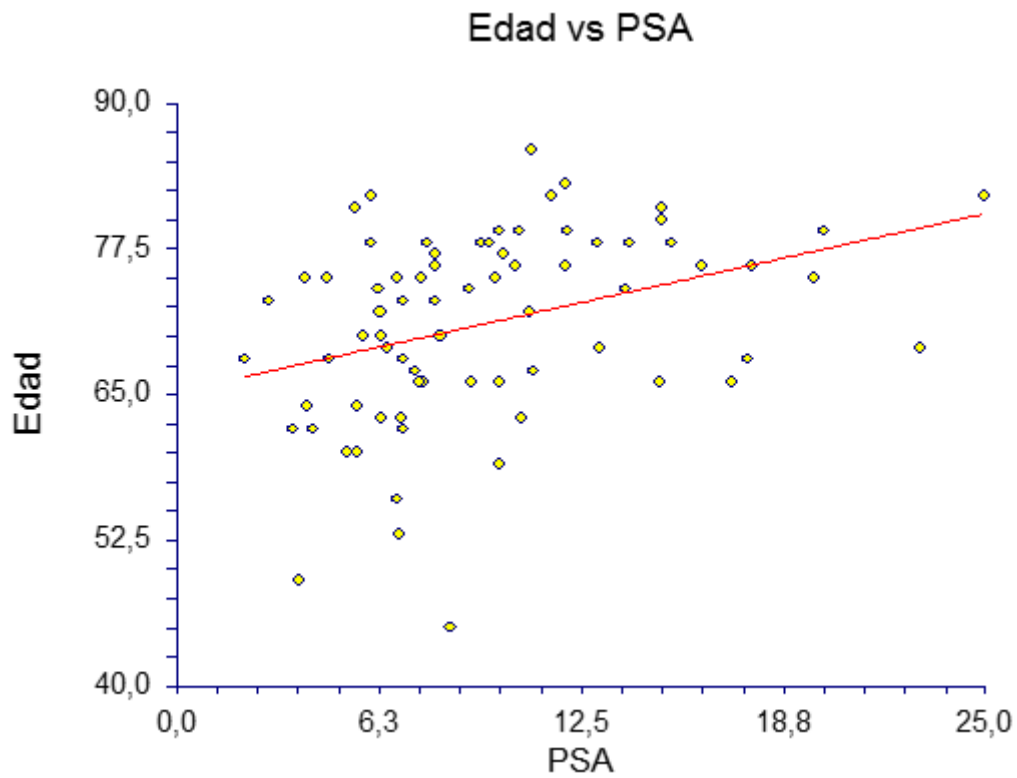


Figura 54. Correlación entre la edad y el PSA en GB.

14.03.1. Correlación Edad y PSA en GBa

La tendencia es positiva, a menor edad, menor es el nivel de PSA. Pendiente 0,4485, correlación 0,2831, coeficiente de variación 0,1001.

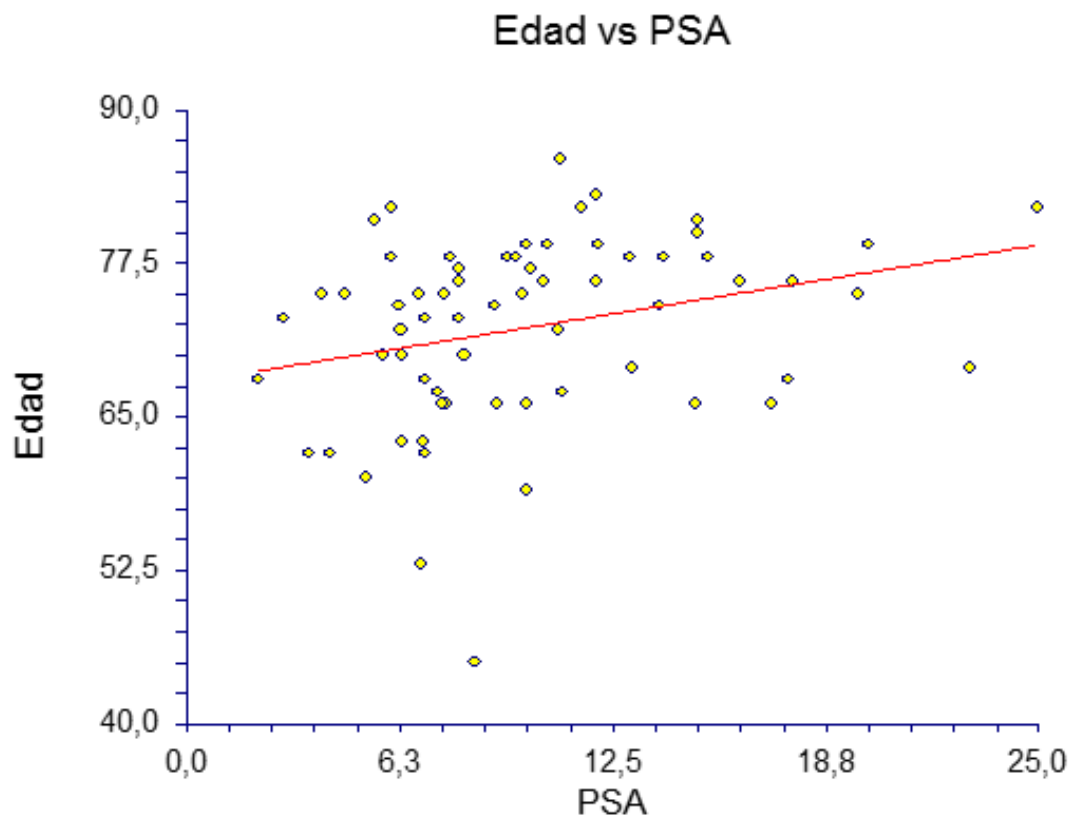


Figura 55. Correlación entre la edad y el PSA en GBa

14.03.2. Correlación Edad y PSA en GBb.

La tendencia es positiva, a menor edad, menor es el nivel de PSA. Pendiente 0,6087, correlación 0,2028, coeficiente de variación 0,0984.

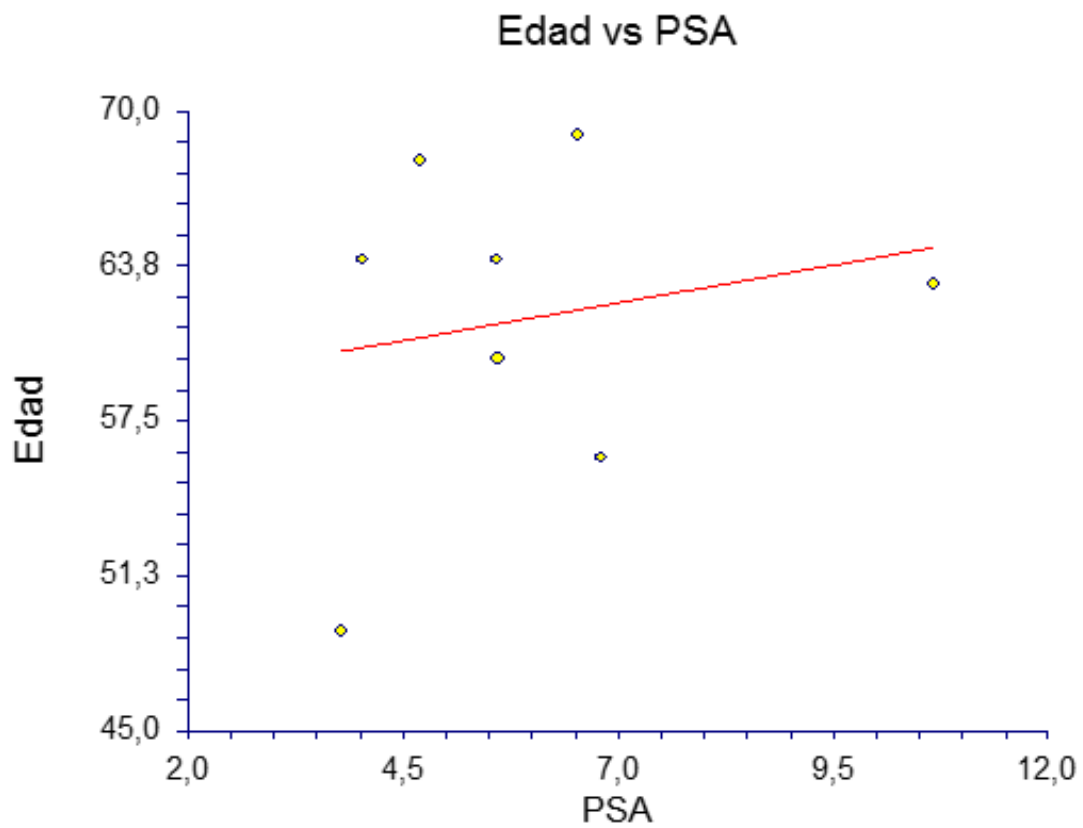


Figura 56. Correlación entre la edad y el PSA en GBb

14.04. Correlación Edad y PSA en GC.

La tendencia es positiva, a menor edad, menor es el nivel de PSA. Pendiente 0,4329, correlación 0,3122, coeficiente de variación 0,1005.

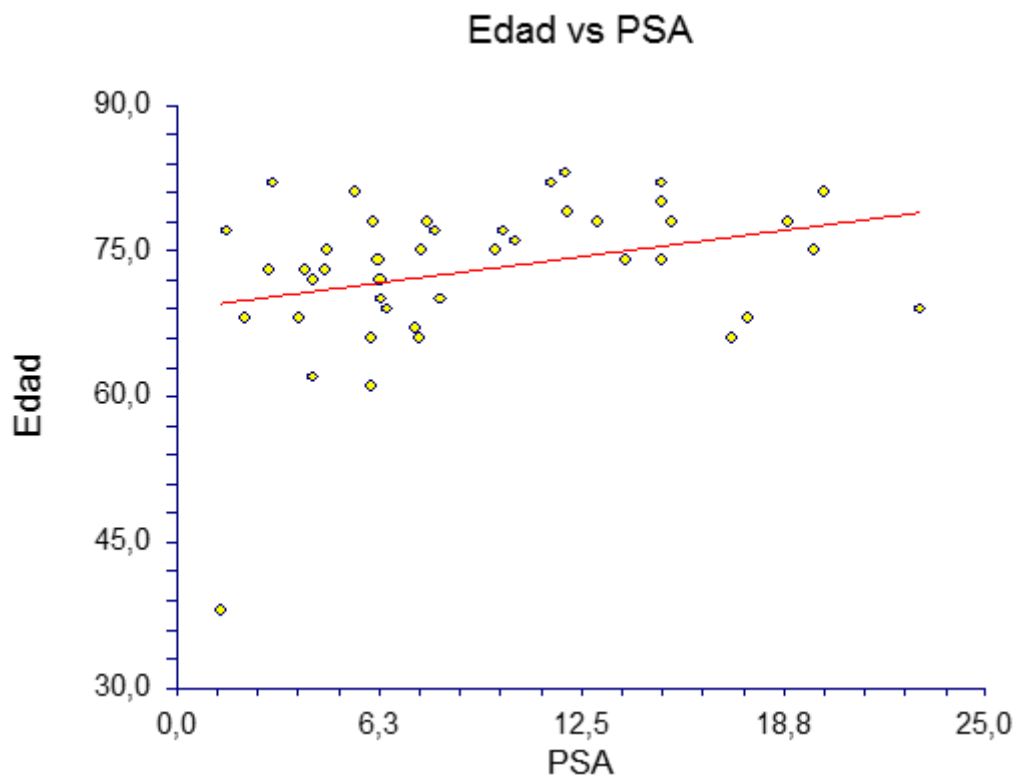


Figura 57. Correlación entre la edad y el PSA en GC

15. Análisis multivariante

Cluster Bietápico en el grupo general

Se observan las variables más importantes y como se clasifican en 2 clústeres.

El clúster que contiene mejor información y clasificación es el primero, con un 81,10%, el clúster mas pequeño conglogera el 18,90% de los individuos, la figura 58 muestra el porcentaje de distribución de los clústeres.

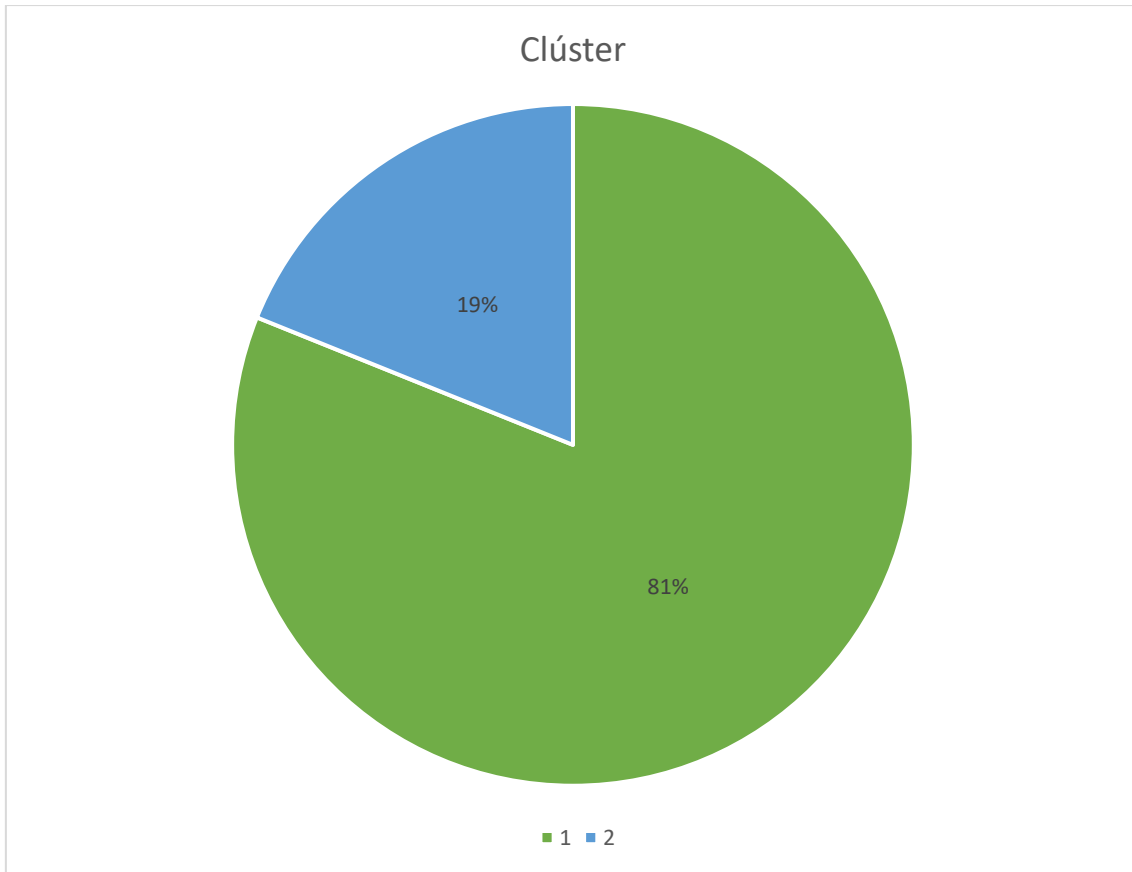


Figura 58. Porcentaje de distribución de los clústeres.

La tabla 46 muestra la distribución de los clúster según su importancia en la muestra general.

Cluster	1	2

Tamaño	81,10% (n 2250)	18,90% (n 525)
Educación	Categoría más frecuente Primaria (60,70%)	Categoría mas frecuente Superior o Universitaria (100%)
Profesión	Categoría mas frecuente oficiales de tercera y especialistas (34,70%)	Categoría mas frecuente Ingeniero y licenciado (97,10%)
TNM	T1c (24,70%)	T1c (28,60%)
IMC	Media 27,42%	Media 26,31
Prueba	Categoría más frecuente TAC (41,30%)	Categoría más frecuente TAC (51,40%)
Edad	Media 70,11	Media 72,06
Gleason	6	7
Edad del cirujano	Media 54,60	Media 55,69
PSA	Media 8,95	Media 8,57

Tabla 46. Muestra la distribución de los clúster según su importancia en la muestra general.

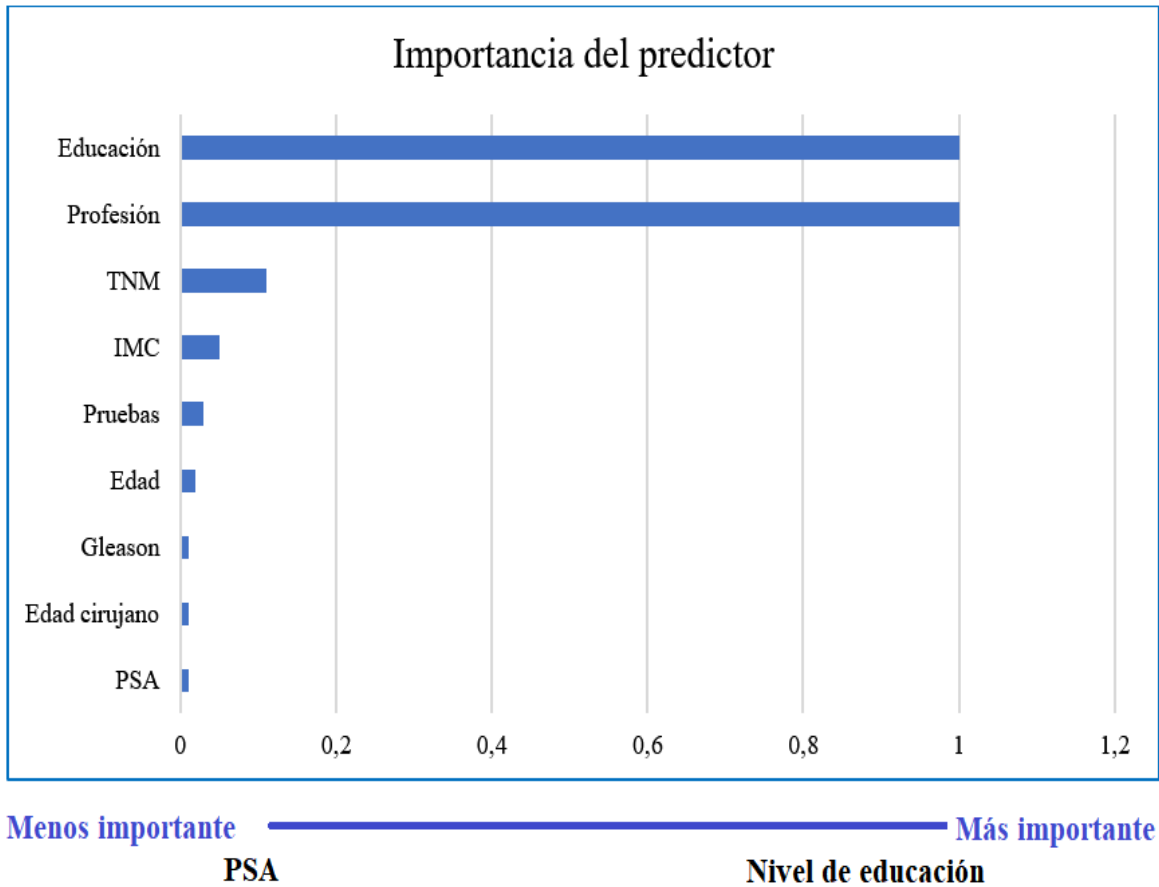


Figura 59. Variables más importantes en los conglomerados. El nivel de educación el predictor más importante y el PSA el menos importante entre todas las variables estudiadas.

V.-DISCUSIÓN

1.-Edad

El cáncer de próstata es el segundo tumor más frecuentemente diagnosticado en varones. Entre los factores que favorecen el desarrollo del cáncer de próstata se han estudiado factores genéticos (que se asocian al desarrollo de formas agresivas de cáncer de próstata), factores ambientales y factores hormonales. A pesar de todos estos factores implicados es bien conocido que el cáncer de próstata es un tumor cuya incidencia depende principalmente de la edad.

Según datos recogidos por el National Cancer Institute dentro del SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) (USA) solo el 0.6% de los varones entre 35 y 44 años desarrollan un cáncer de próstata mientras que el porcentaje aumenta hasta el 35.3% de los varones entre los 65 y 74 años. Entre los 65 y 84 años el porcentaje de varones con cáncer de próstata aumenta hasta el 55.2% (305).

Según los datos recogidos por el Cancer Research (UK) la incidencia de cáncer de próstata en varones entre 55 y 59 años es de 155 por cada 100.000. Esta incidencia se triplica en los varones entre 65 y 69 años y se quintuplica hasta alcanzar una incidencia de 751 varones por cada 100.000 entre los 75 y 79 años. En datos post-mortem, en la mitad de los varones entre 50 y 59 años se encontró confirmación histológica de la existencia de un cáncer de próstata y ese porcentaje aumentaba hasta el 80% en varones mayores de 80 años (306).

En nuestra muestra la edad media de todos los pacientes fue de 70,10 años con una desviación estándar de 7,51 años, una mediana de 70 años y un rango entre 38 y 86 años.

El cáncer de próstata es un tumor cuyo desarrollo depende de la edad pero que en muchos casos se desarrolla de manera indolente y no invasiva. Uno de los retos principales es encontrar indicadores que determinen la severidad de la enfermedad para guiar a los médicos a adoptar medidas terapéuticas adecuadas. El riesgo de un sobrediagnóstico y un sobretratamiento para algunos cánceres de próstata es una realidad y hace que sea necesario responder a estas preguntas

(307)

En edades avanzadas el diagnóstico de cáncer de próstata se ha asociado a peor pronóstico en múltiples estudios observacionales. También se ha demostrado que a mayor edad al diagnóstico existe mayor riesgo de que el estadiaje TNM y el score Gleason aumenten en las piezas de prostatectomía radical, lo que indica que en edades avanzadas el cáncer de próstata es más agresivo.

En el estudio publicado por Pettersson et al. en el año 2018 se investigó la asociación entre la edad al diagnóstico del cáncer de próstata y el pronóstico, y si el pronóstico era independiente de las características del tumor, del tratamiento primario, del método diagnóstico y de las comorbilidades que presentaban los pacientes. Realizaron un estudio de cohortes en el que se incluyeron 121.392 varones entre 55 y 95 años con diagnóstico de cáncer de próstata encontrando que a edades más avanzadas al diagnóstico los pacientes presentaban más comorbilidades, tenían cánceres más avanzados, los tumores eran menos detectados mediante PSA y con menor frecuencia eran tratados con intención curativa. También encontraron que en pacientes de edad avanzada la mortalidad cáncer específica aumentaba en aquellos tratados con cirugía, terapia de deprivación androgénica o mediante espera vigilada pero no aumentaba en pacientes tratados con radioterapia. Los resultados de este estudio argumentan en contra de la asociación entre edad avanzada al diagnóstico y el aumento en la mortalidad cáncer específica y por el contrario reflejan que los pacientes de edad avanzada suelen ser objeto de procesos diagnósticos menos exhaustivos y menos candidatos a tratamientos con intención curativa (308).

La edad al diagnóstico puede suponer un sesgo de selección a la hora de ofertar un tratamiento a los pacientes con cáncer de próstata.

En el año 2018 Kendal et al publican un estudio en el que analizan la supervivencia global de 279.064 pacientes con cáncer de próstata localizado que recibieron tratamiento con prostatectomía, radioterapia y tratamiento conservador. El análisis de supervivencia se realiza comparando los datos de supervivencia obtenidos usando la edad al diagnóstico y los datos obtenidos usando la edad alcanzada por los pacientes. El beneficio en la supervivencia entre los pacientes tratados con prostatectomía cuando se analizan los datos usando la edad al diagnóstico se explica porque en la cohorte de prostatectomía los pacientes eran de media entre 9 y 12 años más jóvenes que los pacientes de las cohortes

de radioterapia o de observación. El beneficio en la supervivencia del tratamiento con prostatectomía se reduce al utilizar como variable la edad alcanzada (309).

Atendiendo a los resultados de este estudio, nuevos estudios aleatorizados y controlados deben ser realizados para comparar los diferentes tratamientos en el cáncer de próstata localizado y evitar que la edad constituya un sesgo a la hora de indicar una modalidad de tratamiento a los pacientes.

Al igual que lo observado en el estudio de Kendal et al, en nuestra muestra los pacientes tratados con prostatectomía radical (grupo GA) son más jóvenes. Tienen una edad media de 67.53 años (SD: 5.79), una mediana de 68 años y un rango entre 55 y 78 años. Los pacientes tratados con radioterapia (grupo GB) tienen una media de edad de 71.12 años (SD 8.11), con un rango entre 45 y 86 años. Los pacientes que reciben otros tratamientos (grupo GC) tienen mayor edad media (73.02 años; SD: 7.71 años), con un rango entre 38 y 83 años. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0.05$). El subgrupo de pacientes tratados con braquiterapia es el que tiene una edad media menor (61.62 años; SD: 6.16) y un rango entre 49 y 69 años.

Comparar los resultados de los diferentes tratamientos en el cáncer de próstata localizado de bajo, intermedio y alto riesgo es una tarea difícil debido a la escasez de ensayos clínicos aleatorizados. Es cierto que existen gran número de estudios retrospectivos de cada una de las diferentes modalidades de tratamiento, pero la poca uniformidad en los criterios de análisis empleados en cada estudio hace que su comparación sea imposible entre la mayoría de ellos. La escasez de datos comparativos entre tratamientos supone una limitación en la práctica clínica a la hora de ofrecer el tratamiento más adecuado a los pacientes con cáncer de próstata localizado.

En el año 2012 se publica el estudio del Prostate Cancer Results Study Group, un estudio multicéntrico en el que se realiza una revisión bibliográfica de 18.000 artículos publicados entre el año 2000 y 2010. Con los 848 artículos que cumplían los criterios de inclusión se realiza un análisis comparativo de la eficacia de los diferentes tratamientos en pacientes con cáncer de próstata localizado divididos por grupos de riesgo. Se comparan estudios que incluyen datos de pacientes tratados con prostatectomía, radioterapia, braquiterapia,

crioterapia e HIFU (high intensity focused ultrasound). La efectividad se analiza en términos de supervivencia libre de progresión bioquímica. Según los resultados de este estudio la braquiterapia, la combinación de radioterapia externa y braquiterapia y la radioterapia asociada a terapia de deprivación androgénica serían los tratamientos que mejores resultados ofrecen en términos de supervivencia libre de progresión bioquímica en pacientes de bajo, intermedio y alto riesgo respectivamente (310).

En un estudio de revisión publicado por Sebesta et al. en el año 2017 se analizan los resultados de diferentes estudios randomizados que incluyen la prostatectomía como tratamiento del cáncer de próstata localizado. Se añaden resultados oncológicos y funcionales en cuanto a continencia y potencia. Se incluyeron los estudios aleatorizados que comparan cirugía versus observación como el Scandinavian Prostate Cancer Study Group number 4 (SPCG-4), el Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT), el Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT) y el único estudio aleatorizado que compara cirugía versus radioterapia, el ProtecT. En este estudio se concluye que, aunque hay pacientes que se benefician de estrategias menos agresivas como puede ser la observación o la vigilancia activa existen otros pacientes que se benefician de tratamientos radicales. La cirugía se asocia a mejoras en la mortalidad cáncer específica y en la supervivencia libre de metástasis cuando se compara con la observación y que puede tener beneficios oncológicos sobre la radioterapia. También destaca que cualquier tratamiento activo tiene un impacto negativo en la continencia y en la potencia. Los datos de este estudio permiten realizar una mejor toma de decisiones, pero dado que cualquier tratamiento tendrá consecuencias para el paciente, las decisiones siempre deben ser consensuadas (311).

Posteriormente en el año 2018 realizan una revisión sistemática en la que se vuelve a analizar la eficacia de los diferentes tratamientos en pacientes con cáncer de próstata localizado, encontrando que la supervivencia global y cáncer específica es mayor con los tratamientos radicales (prostatectomía y radioterapia) que en aquellos pacientes a los que se les realiza vigilancia activa y espera vigilada. Entre los tratamientos radicales la supervivencia global y cáncer específica es mayor en los pacientes tratados con prostatectomía (312).

Aunque estos estudios nos aportan información sobre las mejores opciones terapéuticas en el cáncer de próstata localizado, solo las comparativas realizadas dentro de ensayos

clínicos aleatorizados permitirán saber qué tratamiento es el más indicado para cada paciente.

2.-PSA

Desde su aparición en los años 80 el PSA se ha convertido en la herramienta diagnóstica principal en el cáncer de próstata. El uso inadecuado de esta herramienta puede traer como consecuencias un sobrediagnóstico de tumores no clínicamente significativos y un sobretratamiento con un aumento de la morbilidad y la mortalidad. Durante años se realizó un cribado poblacional que demostró aumentar el diagnóstico de cáncer de próstata (sobre todo en estadios menos avanzados) sin aumentar la supervivencia global ni cáncer específica. Actualmente las estrategias preventivas se basan en la detección precoz en pacientes con riesgo aumentado con el objetivo de evitar ese sobrediagnóstico/sobretratamiento (313).

Actualmente las guías europeas para el manejo del cáncer de próstata recomiendan solicitar una determinación de PSA a (148):

- Varones mayores de 50 años
- Varones mayores de 45 años con antecedentes familiares de CaP
- Varones mayores de 45 años afroamericanos
- Varones mayores de 40 años con mutaciones en el gen BRCA2

La media del PSA en la muestra fue de 8.72 ng/mL (SD: 4.92) con una mediana de PSA de 7.5 ng/mL y un rango entre 1.12 y 23 ng/mL.

Encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos.

Los pacientes tratados con prostatectomía (grupo GA) tienen niveles de PSA mas bajos, con una media de 7.55 ng/mL (SD: 4.51) y un rango entre 1.11 y 21.2 ng/mL. Los pacientes de este grupo son principalmente pacientes de bajo riesgo y riesgo intermedio. Aunque tenemos casos (pocos) seleccionados de alto riesgo tratados con cirugía, que la mayoría de los pacientes sean de bajo riesgo o riesgo intermedio explica que la media de PSA sea la más baja de los 3 grupos.

Los pacientes que recibieron otros tratamientos (grupo GC) tienen una media de PSA de 9.28 ng/mL (SD: 5.51) con una mediana de 8.05 ng/mL y un rango entre 1.39 y 23 ng/mL.

Los pacientes tratados con radioterapia (grupo GB) tenían la media de PSA más elevada con un PSA medio de 9.62 ng/mL (SD: 4.72) y un rango entre 2.1 y 22.5 ng/mL. El subgrupo de pacientes tratados con braquiterapia tiene los niveles más bajos de PSA de la muestra global (media: 5.97 ng/mL; rango:3-10.68 ng/mL) dado que estos pacientes son pacientes de muy bajo riesgo

En el análisis de correlación edad y PSA encontramos que en la muestra general (grupo GG) encontramos una correlación positiva, observando que a mayor edad del paciente mayores son los niveles de PSA. Al analizar los diferentes grupos observamos que en el grupo de pacientes tratados con cirugía (grupo GA) la correlación es negativa, por lo que a menor edad del paciente mayor es el PSA lo que podría indicar que en este grupo los pacientes más jóvenes tienen tumores más agresivos. En el grupo GB tenemos una correlación positiva con niveles de PSA más elevados a medida que aumenta la edad de los pacientes. Dicha correlación positiva se mantiene en ambos subgrupos, aunque la pendiente de la recta es mayor en el caso de los pacientes tratados con braquiterapia (GBb) por lo que la correlación en este subgrupo es mayor. En el grupo de pacientes que recibieron otros tratamientos (grupo GC) encontramos de nuevo una correlación positiva entre la edad y el PSA de los pacientes.

3.-IMC

Entre los diferentes factores de riesgo sobre los que se ha investigado el efecto de causalidad sobre el cáncer de próstata encontramos la obesidad. Encontrar una asociación entre la y el desarrollo del cáncer de próstata cobró gran importancia debido a la alta prevalencia de estas dos patologías y a la asociación de la obesidad con otros tipos de tumores como el de mama o el de colon.

Los varones obesos tienen menores niveles de PSA probablemente debido a la hemodilución secundaria a un mayor volumen plasmático. Dado que los pacientes obesos tienen los niveles plasmáticos de PSA más bajos, la probabilidad de realizar una biopsia diagnóstica por elevación del PSA es menor pudiendo producirse un retraso en el diagnóstico y realizar el diagnóstico en formas más agresivas de la enfermedad (314).

En el año 2007 Skolarus et al. realizan un artículo de revisión sobre el efecto del IMC en los niveles del PSA y el desarrollo del cáncer de próstata. En varios trabajos realizados hasta esa fecha se habían publicado la asociación entre la obesidad y el aumento del riesgo de progresión tras prostatectomía radical y el aumento del riesgo de mortalidad por cáncer de próstata (entre un 20-30% mayor que en varones no obesos). Según los resultados del estudio de Skolarus et al. existen mecanismos moleculares que relacionan la obesidad con el cáncer de próstata, pero con la información disponible hasta ese momento era imposible confirmar que la obesidad tuviese efecto sobre el desarrollo del cáncer de próstata (315). En 2008 Freedland et al. realizan un estudio para comprobar la hipótesis de que el diagnóstico del cáncer de próstata basado en PSA se puede ver retrasado en pacientes obesos por presentar bajos niveles plasmáticos de PSA debido a hemodilución. Sobre dos cohortes de pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata por PSA (cT1c) y con diagnóstico por tacto rectal (cT2-cT3) analizan la asociación entre IMC, los hallazgos en las piezas de prostatectomía y la recidiva bioquímica durante el seguimiento. Tener un mayor IMC se asoció a tumores más agresivos, a mayor porcentaje de márgenes positivos y a mayor riesgo de recidiva bioquímica. En los pacientes cT1c al diagnóstico, la obesidad se asoció a mayor riesgo de progresión. Los hallazgos de ese estudio apoyan la hipótesis de que el diagnóstico del cáncer de próstata basado en el PSA es menos efectivo en varones obesos y los autores propusieron que la indicación de biopsia de próstata diagnóstica se realizase con niveles menores de PSA en estos pacientes (316).

En 2014 Vidal et al. publican los resultados del análisis entre obesidad y cáncer de próstata realizado en el marco del estudio REDUCE. En el análisis multivariante la obesidad se asoció a menor riesgo de tumores de bajo grado, sin embargo, el riesgo de tumores de alto grado aumentaba en los pacientes obesos. Estos resultados alcanzan relevancia clínica al ser el primer estudio aleatorizado y controlado que permite demostrar la asociación entre obesidad y cáncer de próstata de alto grado. A la luz de estos resultados, con medidas para la prevención de la obesidad podemos disminuir el riesgo de desarrollar tumores de próstata de alto grado entre la población (317).

Yamoah et al. publican en 2016 los resultados de un estudio prospectivo cuyo objetivo era evaluar la utilidad del IMC como un predictor de hallazgos patológicos adversos en las piezas de prostatectomía y de fracaso bioquímico que obligasen a realizar radioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de próstata de bajo-intermedio riesgo. El estudio demostró que el IMC no se correlaciona con la clasificación preoperatoria en grupos de riesgo. Los pacientes con $\text{IMC} \geq 30 \text{ Kg/m}^2$ presentaban más extensión extraprostática y más márgenes positivos en las piezas de prostatectomía. La obesidad también se asociaba a un aumento en el score Gleason en las piezas de prostatectomía respecto a la biopsia. Los autores demuestran en este estudio que la obesidad es un factor independiente de hallazgos patológicos adversos en las piezas de prostatectomía que harán necesario el uso de radioterapia adyuvante. Proponen que en pacientes obesos con cáncer de próstata de bajo e intermedio riesgo habría que abandonar la cirugía como opción de tratamiento y realizar tratamiento radioterápico para evitar la toxicidad adicional de la radioterapia adyuvante (292).

Nuestra muestra tiene una media de IMC de 27 que se corresponde con un sobrepeso grado II o preobesidad. El rango del IMC se encuentra entre 21 (normopeso) y 36 (obesidad tipo II). No hay pacientes con obesidad mórbida- extrema. Encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Los pacientes tratados con radioterapia (grupo GB) son lo que tienen el IMC medio menor (27; rango: 25-32). Dentro del subgrupo de pacientes tratados con braquiterapia (grupo GBb) no encontramos a ningún obeso (rango 25-26) a pesar de que se ha demostrado que la obesidad no supone mayores dificultades técnicas ni modifica los resultados a largo plazo del tratamiento con braquiterapia (246).

En el grupo de prostatectomía (grupo GA) encontramos a los pacientes con mayores IMC a pesar del mayor riesgo de encontrar hallazgos patológicos adversos en las piezas de prostatectomía en estos pacientes según lo publicado por Yamoah et al. (292).

4.-TNM

El TNM se codificó de acuerdo con lo especificado en el apartado de material y métodos para poder realizar el análisis estadístico.

En la muestra global (grupo GG) la media en el TNM fue de 4.44 que se correspondería con tumores palpables pero localizados (cT2a-cT2b). En todos los grupos (excepto en el subgrupo de braquiterapia) hubo pacientes con tumores localmente avanzados. Entre los grupos hubo diferencias significativas.

Los pacientes del grupo GA presentaron un TNM medio más elevado respecto a la muestra global (media: 5,93; SD:1.53) siendo la media en este grupo pacientes de riesgo intermedio por tacto rectal (cT2b).

En el grupo GC encontramos los pacientes con tumores más localmente avanzados se (rango 1-9). También vemos que el 50% de los pacientes tenían un estadio cT1c o menor (mediana: 3) que se explica porque en este grupo están incluidos los pacientes de bajo riesgo en protocolo de vigilancia activa.

Entre los pacientes del grupo GB el TNM medio fue menor en aquellos tratados con braquiterapia (GBb) frente a los tratados con radioterapia externa (GBa) con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

5.-Gleason

El diagnóstico definitivo del cáncer de próstata se realiza mediante el estudio anatómo-patológico de las muestras obtenidas mediante biopsia de próstata o del análisis de la pieza quirúrgica tras una prostatectomía radical.

En 1966 Donald F Gleason publica un sistema de gradación para el cáncer de próstata basado en el patrón citoarquitectural del tumor. Según las características glandulares de las muestras reciben una puntuación, siendo el patrón 1 el tejido más diferenciado y el patrón 5 cuando hay ausencia de diferenciación glandular. Este sistema aporta como novedad que el grado tumoral queda definido por la suma de los dos patrones glandulares más prevalentes encontrados en las muestras, lo que llamamos el Score Gleason (318).

El Score Gleason ha evolucionado desde su primera descripción con el objetivo de incorporar las nuevas variantes histológicas, de facilitar a los patólogos su descripción y a los clínicos la toma de decisiones (319, 320).

En 2014 tras la reunión de consenso de la International Society of Urological Pathology (ISUP) se incorpora al estadiaje del cáncer de próstata la clasificación ISUP. Dicha clasificación pretende, mediante modificaciones del Score Gleason, simplificar la clasificación del cáncer de próstata reduciendo las categorías Gleason a 5 Grados ISUP. La nueva clasificación permite diferenciar entre Gleason 7 (3+4) y Gleason 7 (4+3) con peor pronóstico en el segundo caso (321, 322).

En la muestra general la media del Gleason fue de 6.87 (SD:0.81), una mediana de 7 y un rango entre 5 y 10. La mayoría de nuestros pacientes se clasificaban como pacientes de riesgo intermedio. Tenemos pacientes con Gleason 5, que tras la reunión de consenso de la ISUP de 2014 se acordó no informar como cáncer de próstata.

Encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos. Los pacientes del grupo GA (prostatectomía) presentaron un Gleason medio menor, con una media de 6.69 y un rango entre 5 y 8.

La media del Gleason fue mayor en los pacientes que recibieron otros tratamientos (grupo GC), con una media de 7.06 (SD:0.8).

En el grupo de pacientes tratados con radioterapia (grupo GB) aunque la media es inferior a los pacientes del grupo GC encontramos los grados de Gleason más altos con rangos que incluyen desde el Gleason 6 al Gleason 10. Dentro del grupo GB los pacientes con Gleason más elevado se encontraron entre los pacientes que recibieron radioterapia externa (grupo GBa) con un rango entre 6 y 10 frente a los pacientes que recibieron braquiterapia que tenían el Gleason medio menor de la muestra general (6.12; SD:0.33) y un rango entre 6 y 7. Estas diferencias dentro del grupo GB también alcanzaron la significación estadística.

Estas diferencias encontradas entre los subgrupos de radioterapia se explican por las indicaciones que tienen ambos tratamientos. En el caso de la braquiterapia la indicación principal sería en el tratamiento de tumores de bajo o muy bajo riesgo mientras que la

radioterapia sigue siendo el tratamiento de elección para los pacientes de alto riesgo con Gleason ≥ 8 .

6.-Edad del cirujano: años de experiencia profesional

Es escasa la literatura en la que se hace referencia a la edad del urólogo para analizar la elección del tratamiento en el cáncer de próstata, sin embargo, podemos considerar la experiencia del urólogo como una variable subrogada o indirecta de su edad.

Se han publicado varios artículos en los que se concluye que la experiencia del urólogo no solo influye en la indicación del tratamiento sino en los resultados oncológicos tras la cirugía (323).

Un estudio publicado en 2015 por Chu et al. en el que se analiza el efecto de la experiencia del urólogo en la elección de la vigilancia activa para el tratamiento del cáncer de próstata concluye que tener una experiencia superior a 50 prostatectomías es un factor predictor para la indicación de un tratamiento radical frente a la vigilancia activa (297).

En nuestra muestra el grupo con mayor tamaño muestral es el de prostatectomía. Dado que los casos se recogieron de manera retrospectiva y secuencial, los datos de nuestro estudio estarían acordes a lo publicado por Kim et al. cuyo estudio publicado en 2014 concluye que, independientemente de la edad o de la experiencia, los urólogos tienen predilección por elegir la prostatectomía como tratamiento del cáncer de próstata organoconfinado (296).

En nuestra muestra la edad media del urólogo fue de 54.65 años (SD: 8.6), con una mediana de 56 años y un rango entre los 37 y los 66 años.

La edad media fue menor en el grupo de pacientes tratados con prostatectomía (grupo GA), con una edad media de 50,89 años y una mediana de 53 años.

La edad media del grupo GC fue de 55.56 años (SD: 8.1) con una mediana de 56 años y un rango entre 37 y 66 años.

En el grupo GB la edad media fue la más alta de la muestra general con una media de 58.10 años y una mediana de 60 años. Sin embargo, la indicación de braquiterapia (grupo GBb) era realizada por urólogos más jóvenes, con una media de edad de 49 años, una

mediana de 48 años y un rango entre 38 y 61 años. Las diferencias entre los diferentes grupos fueron estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

7.-Profesión del paciente

Los únicos factores que se relacionan consistentemente con el aumento de la incidencia del cáncer de próstata son la edad, los antecedentes familiares/genéticos y la raza. Se han realizado múltiples estudios tratando de analizar factores de riesgo ocupacionales con resultados poco concluyentes.

En 2009 se publica un estudio nórdico en el que no se encuentran factores de riesgo ocupacionales para el cáncer de próstata (324).

En varios estudios canadienses se encontró que en determinadas profesiones había un mayor riesgo de padecer cáncer de próstata mientras que en otras el riesgo era menor que en la población general (325).

Una de las profesiones en las que se han centrado más los estudios es la de bombero, demostrándose en varios estudios asociaciones consistentes entre dicha profesión y varios tipos de cáncer, entre ellos el cáncer de próstata (326).

También se ha analizado la relación entre trabajo nocturno o a turnos con el cáncer de próstata. Los resultados de varios estudios sugieren que trabajar por la noche durante muchos años, sobre todo si se hace a turnos, podría estar asociado con el desarrollo de cáncer de próstata y especialmente con formas agresivas de la enfermedad (327, 328).

Hay que tener en cuenta que un ambiente de trabajo sedentario con escasa actividad física favorece el desarrollo de obesidad, que sí aumenta el riesgo de cáncer de próstata

En nuestro estudio las profesiones se codificaron según las guías vigentes de codificación de las profesiones habituales, fundamentadas en las bases de cotización para contingencias comunes (302). Según estas tablas a mayor capacitación profesional menor puntuación, variando la puntuación entre 1 y 11.

La categoría media en la muestra general fue de 7.41 (SD: 3.45) con una mediana de 9 (poca capacitación profesional en la muestra general). Hubo diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos. Los pacientes tratados con prostatectomía (grupo GA) presentaron la puntuación media mayor. Con una media de 8.11 y una mediana de 9.1 fueron los pacientes con menor capacitación profesional. Los pacientes que recibieron otros tratamientos (grupo GC) tuvieron una puntuación media de 7.06 (SD: 3.66) y una mediana de 9.05. Los pacientes tratados con radioterapia (grupo GB) fueron los que obtuvieron una puntuación menor (media: 6.87; mediana: 8.01) reflejando una mayor capacitación profesional. En el grupo de pacientes de radioterapia (grupo GB), los que recibieron radioterapia externa (grupo GBa) tuvieron una menor puntuación media (media: 6.76; mediana: 8) frente a los pacientes tratados con braquiterapia (grupo GBb) (media: 7.75; mediana: 8.04), lo que refleja una mayor capacitación profesional de los pacientes tratados con radioterapia externa. Estas diferencias en el grupo GB también fueron estadísticamente significativas.

8.-Nivel de educación

El nivel de educación de los pacientes puede tener impacto sobre el tratamiento del cáncer de próstata por varios motivos.

Primero, el nivel de educación está relacionado con el estatus socioeconómico. En 2018 Tomic et al. publican un artículo en el que demuestran que un mayor nivel socioeconómico aumenta la probabilidad de detección de cáncer de próstata (y en fases más precoces), de recibir un tratamiento curativo en tumores de riesgo intermedio y alto y disminuye la probabilidad de márgenes positivos en las piezas de prostatectomía (329). Un dato importante de este estudio es que fue realizado en Suecia, que garantiza la igualdad de condiciones en el acceso al sistema sanitario de toda la población.

Segundo, el nivel de educación influye en la capacidad del paciente para tener acceso y para comprender la información relativa a la enfermedad y a sus posibles tratamientos. También va a influenciar la relación del médico con el paciente. En 2003 Kane et al. realizan, sobre los datos del CaPSURE, el análisis del impacto del nivel de educación en el tratamiento del cáncer de próstata. Según sus resultados, el tratamiento recibido para

el cáncer de próstata está relacionado con el nivel de educación. A mayor nivel educacional mayor porcentaje de pacientes con prostatectomía radical y menos con tratamiento hormonal. En el análisis multivariante demostraron que el nivel de educación influye sobre la elección del tratamiento, pero solo en pacientes mayores de 75 años. A mayor nivel de educación mayor porcentaje de tratamiento con intención curativa con radioterapia y menor con terapia hormonal (293).

En los pacientes de nuestro estudio la media en el nivel de educación fue 2.70, la mediana fue 3 y el rango entre 2 y 4 lo que refleja que todos los pacientes tenían al menos estudios primarios y que el 50% tenían, al menos, estudios secundarios. Entre los grupos hubo diferencias estadísticamente significativas.

Los pacientes del grupo GA (prostatectomía) presentaron el nivel medio de educación más bajo de la muestra general (media: 2.56; mediana: 2), lo que contrasta con lo descrito en la literatura (a mayor nivel de educación, mayor porcentaje de tratamiento con prostatectomía).

Los pacientes que recibieron otros tratamientos (grupo GC) fueron los que presentaron un nivel medio de educación más alto (media: 2.81; mediana: 3.03). Una de las razones que podrían explicar este dato es el hecho de que a mayor nivel educativo aumenta el porcentaje de detección de cáncer de próstata, que en muchos casos pueden ser tumores clínicamente no significativos susceptibles de ser incluidos en protocolos de vigilancia activa que son contabilizados en este grupo.

Los pacientes tratados con radioterapia (grupo GB) tuvieron un nivel medio de educación superior a los pacientes del grupo GA (media: 2.79; mediana: 3). El análisis por subgrupos no alcanzó significación estadística.

9.-Pruebas de imagen utilizadas

Las pruebas de imagen se codificaron según lo expresado en el apartado material y métodos.

Dado que los grupos están realizados en base al tipo de tratamiento y no al grupo de riesgo, encontramos que en todos los grupos muestrales se hicieron uso de las diferentes pruebas de imagen (rango entre 1 y 4 en todos los grupos). Sin embargo, hubo diferencia en la utilización de las pruebas de imagen entre los grupos.

No debemos olvidar que todos los pacientes del estudio fueron diagnosticados de un cáncer de próstata órgano confinado y que la selección de pruebas de imagen se ajusta a las requeridas según la clasificación en grupos de riesgo del cáncer de próstata. La solicitud de estudio de extensión con TAC y GGO se realizó en casos de tumores ISUP \geq 3. Entre los pacientes del grupo GA se utilizó principalmente el TAC y la ecografía (media: 1.82; mediana:2).

En los pacientes tratados con radioterapia (grupo GB) encontramos que la prueba más utilizada en los tratados con braquiterapia (grupo GBb) fue la RMN (mediana: 4) mientras que en los pacientes tratados con radioterapia externa se utilizaban el TAC y la GGO (media: 2.56). Estas diferencias entre los subgrupos también alcanzaron significación estadística ($p < 0.05$).

10.-Diagnósticos secundarios

En nuestra serie no presentaba ninguna comorbilidad el 20.51% de los pacientes del grupo GA, el 20.54% de los pacientes del grupo GB y el 31.81% de los pacientes del grupo GC, con diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo GC.

En el análisis de las comorbilidades que presentan los pacientes con cáncer de próstata debemos tener en cuenta dos contextos diferentes:

a.-Existen comorbilidades que se consideran factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de próstata:

- Síndrome metabólico:

Es un conjunto de trastornos metabólicos asociados con la resistencia a la acción de la insulina y con la obesidad visceral entre los que se incluyen la intolerancia a la glucosa, la dislipidemia (elevación de las concentraciones plasmáticas de triglicéridos o disminución de los niveles plasmáticos de HDLc), la hipertensión arterial y la obesidad abdominal.

En 2013 Esposito et al. publican los resultados de un metaanálisis demostrando que únicamente la HTA y el perímetro abdominal >107 cm se asocian con un mayor riesgo de desarrollo de cáncer de próstata (330). Posteriormente, en un estudio realizado en Canadá se demuestra que la presencia de tres o más componentes del síndrome se asocia a un menor riesgo de cáncer de próstata (331).

El mecanismo por el que la HTA aumenta el riesgo de cáncer de próstata no está claro. La teoría más aceptada es que la HTA aumenta la actividad del sistema nervioso simpático favoreciendo el crecimiento de las células prostáticas tumorales mediante mecanismos de estimulación andrógeno medidados (332).

En nuestra muestra la HTA es el antecedente más frecuente en los tres grupos, estando presente en el 38.46% de los pacientes del grupo GA, en el 53.42% de los pacientes del grupo GB y en el 43.18% de los pacientes del grupo GC. Dichas diferencias alcanzan la significación estadística.

- Diabetes/ uso de metformina:

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad interrelacionada con la obesidad y con el síndrome metabólico cuya incidencia aumenta con la edad.

La metformina es el antidiabético oral más frecuentemente utilizado debido a su efectividad y tolerabilidad. A pesar de que existían evidencias de que el uso de la metformina podría reducir el crecimiento tumoral y varios estudios y pequeños

metaanálisis indicaban un efecto protector de la metformina sobre el cáncer de próstata (333), en 2019 Feng et al. publican los resultados del mayor metaanálisis realizado que incluye 18 estudios con un total de 52,328 pacientes analizados. Los resultados de este estudio no encuentran asociación entre el uso de la metformina y el riesgo de cáncer de próstata (334).

De los pacientes de muestra global presentan Diabetes tipo 2 el 15.38% de los pacientes del grupo GA, el 17.8% de los pacientes del grupo B y el 18.8% de los pacientes del grupo GC sin existir diferencias significativas entre los grupos.

- Colesterol:

Estudios preclínicos realizados en modelos animales han demostrado que la dieta rica en colesterol favorece el desarrollo de cáncer de próstata (335). El mecanismo que relacionaría los niveles elevados de colesterol con un mayor riesgo de cáncer de próstata se explicaría por el estado proinflamatorio que favorecería el desarrollo de tumores además de que el colesterol es el precursor de los andrógenos, que son un elemento esencial para el desarrollo del cáncer de próstata.

Estudios clínicos sobre la asociación entre colesterol y cáncer de próstata arrojan resultados contradictorios. En 2015 se publica el mayor metaanálisis que incluye 14 estudios prospectivos y en el que no se encontró asociación entre los niveles plasmáticos de colesterol total, HDLc ni LDLc con el riesgo de cáncer de próstata (336).

En la muestra global presentan dislipemia el 20.51% de los pacientes del grupo GA, el 34.24% de los pacientes del grupo B y el 27.27% de los pacientes del grupo GC. Las diferencias alcanzaron la significación estadística. Las diferencias encontradas entre los subgrupos GBa y GBb también alcanzaron la significación estadística, con un mayor porcentaje de pacientes con dislipemia entre los que recibieron tratamiento con radioterapia externa (GBa: 35.38%; GBb: 25%).

- Obesidad: ya comentada arriba en la discusión.

b.-Existen comorbilidades que pueden condicionar la elección del tratamiento del cáncer de próstata:

Las guías clínicas para el manejo del cáncer de próstata de la Asociación Europea de Urología en su versión del 2020 hacen hincapié en que todo paciente con cáncer de próstata órgano confinado con una expectativa de vida mayor a 10 años debe ser candidato a recibir un tratamiento con intención curativa. Debemos tener en cuenta que las comorbilidades del paciente son más importantes que la edad a la hora de predecir la expectativa de vida en pacientes con cáncer de próstata (148). Por lo tanto, el empleo de sistemas de evaluación de la esperanza de vida a los diez años, en dependencia de la edad en que se evalúa y de las comorbilidades del sujeto, como el Índice de Comorbilidad de Charlson, son fundamentales en la elección de tratamientos radicales y curativos frente a un manejo conservador de la enfermedad. A pesar de lo descrito anteriormente existen publicaciones como la de Matthes et al. en el 2018 que reflejan que en la práctica clínica real sigue siendo la edad el factor determinante en la elección del tratamiento. La probabilidad de recibir tratamiento quirúrgico disminuye con la edad mientras que la probabilidad de realizar una vigilancia activa o espera vigilada aumenta con la edad (287).

La elección de un tratamiento con intención curativa también se va a ver influenciada por las comorbilidades del paciente, puesto que pueden suponer una contraindicación o una mayor dificultad técnica ante una determinada modalidad de tratamiento. Un ejemplo clásico sería la obesidad, que puede suponer una mayor complejidad a la hora de realizar una prostatectomía laparoscópica. Tanto desde el punto de vista anestésico, principalmente por problemas ventilatorios debido a la posición de Trendelenburg forzada que suele requerir la cirugía, como desde el punto de vista quirúrgico con mayor riesgo de márgenes positivos y peor control oncológico. En 2013 Sundi et al. demostraron que los varones obesos reciben en un mayor porcentaje tratamiento no quirúrgico (radioterapia, hormonoterapia, vigilancia activa/espera vigilada) frente a prostatectomía que los varones no obesos (291).

Al contrario de lo esperable, entre los pacientes del grupo de prostatectomía de nuestra muestra encontramos a los pacientes de mayor IMC, con un rango que va desde 21.01 hasta 35.16.

Otros diagnósticos secundarios:

- Cardiológicos (cardiopatía isquémica y alteraciones del ritmo cardíaco): fueron más frecuentes en el grupo GC ($p < 0.05$). Si tenemos en cuenta que los trastornos cardíacos podrían suponer una contraindicación quirúrgica por mayor riesgo anestésico encontramos que entre los pacientes del grupo GA y GB no hubo diferencias estadísticamente significativas.
- Digestivos (gastritis, úlcus): mayor frecuencia entre los pacientes del grupo GB ($p < 0.05$).
- Síntomas del tracto urinario inferior: mayor frecuencia entre los pacientes del grupo GB ($p < 0.05$). Llama la atención que sea el grupo con mayor porcentaje de pacientes con síntomas puesto que la sintomatología del tracto urinario inferior severa puede constituir una contraindicación para el tratamiento radioterápico. Una explicación sería que al no estar clasificados los síntomas en severidad pudiesen ser pacientes con síntomas leves que no contraindican el tratamiento.
- Trastornos neurológicos centrales: mayor frecuencia en el grupo GA ($p < 0.05$).
- Trastornos respiratorios: mayor frecuencia en el grupo GA ($p < 0.05$).
- Tumores vesicales: más frecuentes entre los pacientes del grupo GC ($p < 0.05$).
- Antecedentes psiquiátricos: Los trastornos de ansiedad fueron más frecuentes entre los pacientes del grupo GB ($p < 0.05$) mientras que los trastornos depresivos fueron más frecuentes en el grupo GC ($p < 0.05$).

11.-Antecedentes quirúrgicos

El 74.35% de los pacientes del grupo GA, el 30.13% de los pacientes del grupo GB y el 40.9% de los pacientes del grupo GC no tenían antecedentes quirúrgicos.

El grupo GA (prostatectomía) fue el grupo con menor porcentaje de pacientes con antecedentes de cirugía abdominal (GA: 15.38%; GB:35.61%; GC: 25%). Las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0.05$). La cirugía abdominal previa

puede dificultar el acceso a la cavidad abdominal en la prostatectomía radical pudiendo incluso contraindicar el tratamiento quirúrgico.

El antecedente de adenomectomía y RTU previa fue más frecuente entre los pacientes del grupo GB y GC respecto a los pacientes del grupo GA ($p < 0.05$).

El 1.28% de los pacientes del grupo GA, el 7.69% de los pacientes del grupo GB y el 1.51% de los pacientes del grupo GC habían tenido más de una biopsia de próstata, con diferencias que alcanzan la significación estadística ($p < 0.05$). Todos los pacientes con biopsia repetida en el grupo GB fueron pacientes que recibieron radioterapia externa.

12.-Tratamientos concomitantes

La frecuencia de los tratamientos médicos concomitantes es un reflejo de la frecuencia de los diagnósticos secundarios en los diferentes grupos. En nuestra muestra no tenían tratamientos concomitantes el 32.05% de los pacientes del grupo GA, el 34.24% de los del grupo GB y el 38.63% de los del grupo GC. Las diferencias fueron significativas a favor del grupo GC ($p < 0.05$)

En cuanto al uso de metformina, que como ya se ha comentado no tiene efecto protector sobre el desarrollo del cáncer de próstata (334), no encontramos diferencias significativas entre los pacientes de los grupos GA y GB. Existe menor porcentaje de pacientes con tratamiento con metformina en el grupo GC, siendo estas diferencias respecto a los otros dos grupos estadísticamente significativas.

El uso de otros antidiabéticos orales es mayor entre los pacientes del grupo GC ($p < 0.05$). Esto explicaría que el grupo GC, que es el grupo con el mayor porcentaje de diabéticos tipo 2, sea en el que menor uso de metformina existe entre los pacientes.

El tratamiento con estatinas está presente en el 30.76% de los pacientes del grupo GA, en el 32.87% de los pacientes del grupo GB y en el 31.81% de los pacientes del grupo GC ($p > 0.05$). A pesar de que se teorizaba sobre el posible papel protector de las estatinas

frente al desarrollo del cáncer de próstata al disminuir los niveles de colesterol, en 2013 Freedland et al. publican el análisis del uso de estatinas en los pacientes del estudio REDUCE descartando la asociación entre el uso de estatinas y el desarrollo de cáncer de próstata (337).

En el tratamiento con antihipertensivos hemos recogido tres tipos de fármacos: ARA II, IECAs y diuréticos. El uso de diuréticos es más frecuente entre los pacientes del grupo GA ($p<0.05$). Los IECAs son más frecuentes en el grupo B ($p<0.05$). El consumo de ARA II es menos frecuente en grupo GA ($p<0.05$) sin encontrar diferencias entre los grupos GB y GC.

El tratamiento de los STUI con alfabloqueantes es más frecuente en el grupo GB ($p<0.05$).

El uso de protectores gástricos es más frecuente en el grupo GB ($p<0.05$).

El uso de analgésicos de tercer escalón es más frecuente en los pacientes del grupo GC respecto a los pacientes del grupo GB ($p<0.05$). No hay uso de analgésicos de tercer escalón entre los pacientes del grupo GA.

El uso de ansiolíticos es más frecuente en el grupo GC ($p<0.05$)

13.-Hábitos tóxicos.

Los hábitos tóxicos se clasificaron en: ninguno, fumador activo, exfumador y bebedor.

No tenían hábitos tóxicos el 70.51% de los pacientes del grupo GA, el 61.64% de los pacientes del grupo GB y el 68.18% de los pacientes del grupo GC. Las diferencias alcanzaron la significación estadística entre los grupos.

- Tabaco:

El consumo de tabaco es un factor de riesgo bien conocido para el desarrollo de múltiples tipos de tumores. Su asociación con el cáncer de próstata había demostrado resultados dispares en múltiples estudios aunque varios de ellos sugerían que el tabaco podría estar relacionado con tumores más agresivos, con un mayor fracaso del tratamiento (prostatectomía y radioterapia) y un mayor riesgo de recidiva bioquímica, desarrollo de metástasis y muerte (338).

En 2014 Islami et al. realizan un metaanálisis en el que se incluyen 56 artículos y en el que se concluye que el tabaco aumenta la mortalidad cáncer específica (RR: 1.24; 95% CI: 1.18-1.31) pero sin encontrar una clara asociación con la incidencia del cáncer de próstata (339). Posteriormente en 2019 Khan et al. demuestran en su estudio que el riesgo de recidiva bioquímica aumenta en pacientes con hábito tabáquico ≥ 10 años, no así en los fumadores con hábito de menos de 10 años (340).

En cuanto al abandono del hábito tabáquico, según los resultados del estudio de Chan et al. publicados en 2015 los ex fumadores ≥ 10 años o aquellos que abandonan el hábito tabáquico hace menos de 10 años pero que fumaban menos de 20 paquetes al año tienen una mortalidad cáncer específica similar a los no fumadores, mientras que los que han dejado de fumar hace menos de 10 años o fumaban más de 20 paquetes al año tienen una mortalidad cáncer específica similar a la de los fumadores (341).

En nuestra muestra el mayor porcentaje de pacientes con historial de tabaquismo se encuentra entre los pacientes del grupo GA, tanto pacientes fumadores como exfumadores, con diferencias estadísticamente significativas en ambos casos respecto al resto de los grupos ($p < 0.05$).

- Alcohol:

El consumo de alcohol es, junto con el tabaco, otro gran factor de riesgo modificable para el desarrollo de múltiples tumores.

Múltiples estudios epidemiológicos han explorado la relación entre alcohol y cáncer de próstata con resultados contradictorios. En 2015 se publican los resultados del estudio realizado por Dickerman et al. en Finlandia en el que se estudia la asociación entre consumo de alcohol y riesgo y mortalidad por cáncer de próstata. Fue un estudio prospectivo realizado en 11.372 gemelos con un período de seguimiento de 30 años cuyas conclusiones demuestran que el consumo de alcohol se asocia a un mayor riesgo de cáncer de próstata (HR 1.46; 95% CI, 1.12, 1.91) mientras que la abstinencia alcohólica se asocia

a mayor mortalidad cáncer específica respecto a los bebedores moderados (HR 1.90; 95% CI, 1.04, 3.47) (342).

En el estudio de Dickerman et al. no se especifica la cantidad necesaria de alcohol que se debe consumir para incrementar el riesgo, sin embargo, en un metaanálisis realizado por Zhao et al. se encontró que es suficiente el consumo de 1.3 gramos diarios de alcohol para ver incrementado el riesgo de desarrollar cáncer de próstata y que a mayor consumo diario el riesgo aumenta (343).

En nuestra muestra el mayor porcentaje de consumo de alcohol se encuentra entre los pacientes del grupo GB con un 21.91% de pacientes bebedores frente al 3.93% en el grupo GA y al 11.36% en el grupo GC. ($p < 0.05$).

VI.-CONCLUSIONES

- 1.-La edad del paciente influye en la indicación del tratamiento del cáncer de próstata órganoconfinado. Con mayor esperanza de vida se indica más la cirugía, con menor expectativa se indica más la radioterapia externa.
- 2.-El nivel de PSA se relaciona en general con la edad, encontrando una correlación positiva en todos los grupos de tratamiento excepto en la prostatectomía radical, donde a menor edad el PSA es mayor. El PSA es mayor en los pacientes sometidos a radioterapia respecto a la cirugía.
- 3.-Índice de masa corporal más elevado o TNM más avanzado no condicionan más indicación de radioterapia respecto a la cirugía.
- 4.-Los médicos con más años de ejercicio profesional indican más la radioterapia externa respecto a la cirugía o a la braquiterapia.
- 5.-Los pacientes con profesiones codificadas como de categoría superior y con mayor nivel educacional reciben más radioterapia respecto a la cirugía.
- 6.-Los pacientes con cardiopatías, antecedentes de adenomectomía prostática, con tratamiento concomitante con analgésicos, antihipertensivos, alfabloqueantes o protectores gástricos, reciben más radioterapia respecto a la cirugía, y más braquiterapia que radioterapia externa.
- 7.-Los pacientes con hábito enólico se encuentran más frecuentemente en los que reciben radioterapia respecto a la cirugía, y más en radioterapia externa que en braquiterapia, mientras que en los sometidos a cirugía es más frecuente el tabaquismo o no tener ningún hábito tóxico.

VII.-BIBLIOGRAFÍA

Bibliografía

1. Wein A-J, Kavoussi L-R, Novick A-C, Partin A-W, Peters C-A. Campbell-Walsh Urology. 11 ed. Wein A-J, Kavoussi L-R, Novick A-C, Partin A-W, Peters C-A, editors. Harvard Medical School, Massachusetts. USA.: Saunders; 2011. 704 páginas p.
2. Fraass BA. The development of conformal radiation therapy. Medical physics. 1995;22(11 Pt 2):1911-21.
3. Gimeno F, Piñango L. Cáncer de Próstata-Diagnóstico precoz. . Madrid: Schering-Plough S.A.; 1994.
4. Wang M, Valenzuela L, Murphy G, Chu T. Purification of a human prostate specific antigen. . Invest Urol 1979;17:159-63.
5. 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.
6. Albertsen P, Fryback D, Storer B. Long-term survival among men with conservatively treated localized prostate cancer. Jama. 1995;274:626-31.
7. Mcneal J. Regional morphology and pathology of the prostate. . Am J Clin Pathol 1968;49:347-57.
8. Lin D, Lange P. The epidemiology and natural history of prostate cancer. Lepor H, editor: WB Saunders Company; 2000.
9. 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.
10. Berenguer A, Páez A, Luján M. Despistaje en carcinoma prostático. 2003.
11. Hanahan D, Weinberg R. Hallmarks of Cancer: The next generation. Cell. 2011;144:646-74.
12. Hanahan D, Weinberg R. The Hallmarks of Cancer. . Cell. 2000;100:57-70.
13. Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. . Cell. 1996;86:353-64.
14. Isaacs W, Marzo AD, Nelson W. Focus on prostate cancer. . Cancer cell. 2002;2:113-6.
15. Oliver S, May M, Gunnell D. International trends in prostate-cancer mortality in the 'PSA-ERA'. International journal of cancer. 2001;92(6):893-8.
16. Franks L. Latent carcinoma of the prostate. . J Pathol Bacteriol 1954;68:603.
17. 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.
18. Silverguer E. Statistical and epidemiologic data on urologic cancer. . Cancer 1987;60:692.
19. Wynder E, Mabuchi K, Whitmore WJ. Epidemiology of cancer of the prostate-cancer. . 1971;28:344-66.
20. 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.
21. 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.
22. Parkin D, Pisani P, Ferlay J. Estimates of worldwide incidence og eighteen mayor cancers in 1985. . Int J Cancer 1993;54:594-606.
23. Hsing A, Devesa S. Tends and patterns on prostate cancer: What do they suggest? . Epidemiol Rev 2001;23:3-13.

24. Jensen M, Esteve J, Meller H, Renard H. Cancer in the European Community and its members states. . *Eur J Cancer* 1990;26:1167-256.
25. 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.
26. Arrizabalaga M, Navarro M. Incidencia de los principales carcinomas urológicos en el área sanitaria VII de Madrid. . *Españolas AU*, editor. Madrid1994.
27. Altwein S. Screening of prostatic carcinoma: a critical analysis. lite problem of screening and early diagnosis. . Munich. 1992:19-21.
28. Cupp M, Oesterling J. Detecting Early Prostate Cancer: 1993. Urological Association A, editor. Houston, Texas.1993.
29. Crawford E, Antoni ED. PSA asa screening testforprostate cancer. . America. UGoN, editor. Philadelphia: Ed. W. B. Saunders Gompany; 1993.
30. Walsh C. Using Prostate-specific Antigen to diagnose prostate cancer: sailing in uncharted waiers. *Annals of Internal Medicine.* 1993;119(9):948-9.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Ries L, Kosary C, Hankey B. SEER cancer statistics review:1973-1995. . Bethesda MD; National Cancer Institute. 1998.
37. 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.
38. Grönberg H. Prostate cancer epidemiology. . *The LANCET* 2003;361:859-64.
39. 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.
40. Hutchison G. Incidence and etiology of prostate cancer. *Urology* 1981;17:4-10.
41. Wilt T. Prostate cancer: Epidemiology and Screening. . *Reviews in Urology* 2003;5(Suppl 6):3-9.
42. Fernández FR. Trabajo cooperativo de la VIII Regional de la Asociación Española de Urología. Registro de tumores urológicos. *Españolas AU*, editor1994.
43. Haas O, Montie I, Pontes J. Estado actual en FE. UU. del screening del cáncer de próstata . *Eur Urol.* 1994;2:81-92.
44. Sempere A, Pinzón P, Osma G. Registro Urooncológicode la serranía de Ronda. *Españolas. AU*, editor.
45. Sakr W, Grignon D, Haas G, Heilbrum L, Pontes J, Crissman J. Age and ratial distribution of prostatic intraepithelial neoplasia. . *Eur Urol* 1996;30:138-44.

46. 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.
47. McNeal J, Bostwick D, Kindrachuk R. Patterns of progression in prostate cancer. . *Lancet (London, England)*. 1968;1:60-3.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. Gao X, Mohideen N, Flanigan R, Waters W, Wojcik E, Leman C. The extent of biopsy involvement as an independent predictor of extraprostatic extension and surgical margin status in low risk prostate cancer: implications for treatment selection. . *The Journal of urology*. 2000;164(6):1982-6.
53. Alemán A, García A. Mortalidad por tumores malignos. . 1st edition ed. Tenerife: Dirección General de Salud Pública; 1995.
54. Barrett-Connor E, Garland C, McPhillips J. A prospective population-based study of androstendione, estrogens and prostatic cancer. . *Cancer research*. 1990;50:169-73.
55. Kyprianou N, Isaacs J. Activation of programmed cell death in the rat ventral prostate after castration. . *Endocrinology* 1988;122:552.
56. Chan J, Stampfer M, Giovannucci E. Plasma insuline-like growth factor I and prostate cancer risk: a prospective study. . *Science*. 1998;279:563-6.
57. 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.
58. Ross R, Bernstein L, Judd H. Serum testosterone levels in young black and white men. . *Journal of the National Cancer Institute*. 1986;76:45.
59. 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.
60. 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.
61. Breslow N, Chan C, Dhom G, Drury R, Franks L, Gellei B, et al. Latent carcinoma of prostate at autopsy seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. . *International journal of cancer*. 1977;20(5):680-8.
62. Kolonel L, Altshuler D, Henderson B. The multiethnic cohort study: exploring genes, lifestyle and cancer risk. . *Nature reviews Cancer*. 2004;4(7):519-27.
63. Zaridze D, Boyle P, Smans M. International trends in prostatic cancer. *International journal of cancer*. 1984;33(2):223-30.
64. 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.

65. Chang S, Huersting S, Contois J, Strom S, Yamamura Y, Babaian R, et al. Leptine and prostate cancer. . *The Prostate*. 2001;46:62-7.
66. Chen L, Stacewicz-Sapuntzakis M, Duncan C, Shrifi 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.
67. 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.
68. Giovanucci E. Selenium and risk of prostate cancer. *Lancet (London, England)*. 1998;352:755-6.
69. Fincham S, Hill G, Hanson J, Wijayasinghe C. Epidemiology of prostatic cancer: a case-control study. . *The Prostate*. 1990;17:189-206.
70. 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.
71. 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.
72. Dennis L, Lynch C, Torner J. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. . *Urology*. 2002;60:78-83.
73. Uribe J. Cáncer de próstata: ¿Por qué se produce el Cáncer de Próstata? . *Urología Colombiana*. 2005;xiv(21):19-32.
74. 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.
75. Hayes R, Pottern L, Strickler H. Sexual behaviour, STDs and risks for prostate cancer. . *British journal of cancer*. 2000;82:718-25.
76. Epstein J, Yang X. Prostate biopsy interpretation. : Lippincott Williams & Eilkins,; 2002.
77. 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.
78. Marzo AD, Putzi M, Nelson W. New concepts unb the pathology of prostatic epithelial carcinogenesis. . *Urology*. 2001;57:103-14.
79. 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.
80. Leitzmann M, Platz E, Stampfer M, Willett W, Giovanucci E. Ejaculation frequency and subsequent risk of prostate cancer. . *Jama*. 2004;291:1578-86.
81. 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.
82. Hayes R, Pattern L, Greenberg R. Vasectomy and prostate cancer in US blacks and white. . *American journal of epidemiology*. 1993;137:263.
83. Elgharry N, Schumaker N, Slattery M. Occupation cadmium exposure, and prostate cancer. . *Epidemiology* 1990;1:107-15.
84. Singh D, Febbo P, Ross K. Gene expression correlates of clinical prostate caner behavior. . *Cancer cell*. 2002;1:203-9.
85. Carter B, Beaty T, Steinberg G. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. . *Proc Natl Acad Sci* 1992;89:3367.

86. Smith J, Freije D, Carpten J, Grönberg H, Xu J, Isaacs S. Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. . Science (New York, NY). 1996;274:1371.
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. Kupelian P, Klein E, Witte J, Kupelian V, Suh J. Familial prostate cancer: a different disease? The Journal of urology. 1997;158:2197.
94. Bratt O. Hereditary prostate cancer: clinical aspects. . The Journal of urology. 2002;168(3):906-13.
95. 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.
96. 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.
97. Alexander A. To color doppler image the prostate: that is the question. . Radiology 1995;195(1):11-3.
98. 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.
99. 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.
100. Rifkin M, Sudakoff G, Alexander A. Prostate: technics, results and potential aplications to color doppler US scanning. . Radiology 1993;186(2):509-13.
101. Loch T, Leuschner I, Genberg C, Weichert-Jacobsen K, Kupperts F, Retz M. Improvment of transrectal ultrasound: artificial neural network (ANNA) in detection and staging of prostate carcinoma. . Urol A 2000;39:341-7.
102. 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.
103. Almagro AA. Diagnóstico precoz de cáncer de próstata. . Españolas. 1994;18:541-7.

104. Chang J, Shinohara K, Bhargava V, Presti J. Prospective evaluation of lateral biopsies of the peripheral zone for prostate cancer detection. . *J Urol* 1998;160:2111-4.
105. 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.
106. Humphrey P, Walther P. Adenocarcinoma of the prostate: tissue prognosticators (part II). *Am J Clin Pathol*. 1993;100:256-69.
107. Gerber G, Chodak G. Digital rectal examination in the early detection of prostate cancer. . *Urol Clin North Am*. 1990;17:739-45.
108. 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.
109. Yu E, Hahn W. Genetic alterations in prostate cancer. . *Clin Genitourin Cancer* 2005;3:220-9.
110. 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.
111. 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.
112. Cooner W, Mosley B, Rutherford CJ. Prostate cancer detection in a clinical urological practice with ultrasonography, digital rectal, examination and prostate specific antigen. . *The Journal of urology*. 1990;143:1146-54.
113. Andriole G. Screening for prostate cancer: The role of PSA, DRE, PSA velocity and PSA density Hospital de Getafe. 1994.
114. McNeal I, Kindachuk R, Freiha F. Patterns of progression in prostate cancer. . *Lancet*. 1986;160.
115. 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.
116. Schmidt J. Clinical diagnosis of prostate cancer. . *Cancer*. 1992;221-4.
117. 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.
118. Cofey D. ¿Qué es la próstata y cuál es su función? 1994.
119. Schalken J, van L. Cellular and molecular biology of the prostate: stem cell biology. . *Urology*. 2003;62:11-20.
120. 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.
121. Greenlee R, Murray T, Boldens S, Wingo P. Cancer statistics 2000. . *CA Cancer J Clin* 2000;50(1):7-33.
122. 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.
123. Schmid H-P, McNeal J, Stamey T. 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.

124. 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.
125. 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.
126. Carter H, Coffey D. Tite prostate: An increasinsg medical problem. *The Prostate*. 1990;16:39.
127. 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).
128. 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.
129. Dalkin R, Abhmana F, Southwick P. Derivation of normal prostate specific antigen (PSA) level age. *The Journal of urology*. 1993;149:413.
130. 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.
131. 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.
132. 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.
133. 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.
134. Christensson A, Bjork T, Nilsson O, Dahlén U, Matikainen M, Cockett A. Serum prostate specific antigen complexed to alpha 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *Urology* 1993;150(1):100-5.
135. Rifkin M, Kurt A, Goldberg B. Prostate biopsy utilizing transrectal ultrasound guidance: diagnosis of nonpalpable cancers. *J Ultrasound Med* 1983;2(4):165-7.
136. 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.
137. 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.
138. 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.
139. 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.
140. 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.

141. Watanabe H, Igari D, Tanahashi Y, Harada K, Saiton M. Transrectal ultrasonotomography of the prostate. . J Urol 1975;114(5):734-9.
142. 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.
143. 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.
144. 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.
145. 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.
146. 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.
147. Rifkin M, Zerhouni E, Gatsonia C. Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography in staging early prostate cancer. . The New England journal of medicine. 1990;323:621-6.
148. Mottet N, Cornford P, van-den-Bergh RCN, Briers E, De-Santis M, Fanti S, et al. EAU - EANM - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology Guidelines. 2020;Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020.
149. Seitz M, Shukla-Dave A, Bjartell A, Touijer K, Sciarra A, Bastian P, et al. Functional Magnetic Resonance Imaging in Prostate Cancer. European urology. 2009;55:801-14.
150. Amendola M, Munuera F, Casillas J. Próstata, vesículas seminales. . Pedrosa C, Casanova R, editors. Madrid.: McGraw-Hill Interamericana de España. S. A. U.; 2000.
151. 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.
152. 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.
153. Jong ID, Pruijm J, Elsinga O. 11C-Choline positron emission tomography for the evaluation after treatment of localized prostate cancer. . European urology. 2003;42:32-9.
154. Jong ID, Pruijm J, Elsinga O. Visualization of prostate cancer with C-Choline positron emission tomography. . European urology. 2002;42:18-23.
155. 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.
156. 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.
157. Voogt HD, Suci 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.

158. 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.
159. Nativ O, Myers R. Nuclear deoxyribonucleic acid ploidy and serum prostate specific antigen in operable prostatic adenocarcinoma. . *The Journal of urology*. 1990;303-5.
160. 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.
161. Mukamel E, deKernion J. Significance of histological prognostic indicators in patients with carcinoma of the prostate. . *British journal of urology*. 1990;65:46-50.
162. Allsbrook-Jr W, Mangold K, Johnson M. Interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma: urologic pathologists. *Hum Patho*. 2001;32:74-80.
163. Sobin L, Gospodariwicz M, Wittekind C. TNM classification of malignant tumors. . 7th edition ed. *Cancer*. UIUA, editor: Wiley-Blackwell; 2009.
164. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. Guía de la EAU sobre el cáncer de próstata: Parte I: cribado, diagnóstico y tratamiento del cáncer clínicamente localizado. *Actas Urológicas Españolas*. 2011;35:501-14.
165. Albarran J, Motz B. Contribution a l'etude de l'anatomie macroscopique de la próstata hiper-trophie. . *Ann Des Mal Des Org Urin* 1902;20:769-817.
166. Lowsley O. Development of the prostate gland with reference to the development of the other structures at the Neck of the Urinary Bladder. . *AmJAnat* 1912;13:299-349.
167. Vernet SG. Patología urogenital: Biología y Patología de la próstata. : Ed Paz-Montalvo; 1953.
168. Walsh P. Anatomic radical prostatectomy: evolution of the surgical technique. . *J Urol* 1998;160:2418-24.
169. Price D, Chari R, Neighbors J. Laparoscopic radical prostatectomy in the canine model. . *J Laparoscopic Surgery* 1996;6:405-12.
170. Raboy A, Ferzli G, Albert P. Initial experience with extraperitoneal endoscopic radical retropubic prostatectomy. . *Urology*. 1997;50:849-53.
171. Guillonneau B, Cathelineau X, Barret E. Prostatectomie radicale coelioscopique. Première evaluation après 28 interventions. . *Presse medicale (Paris, France : 1983)*. 1998;27:1570-5.
172. Sulser T, Guillonneau B, Vallancien G. Complications and initial experience with 1228 laparoscopic radical prostatectomies at 6 european centers (abstract). . *The Journal of urology*. 2001;165:150.
173. 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.
174. 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.
175. Schroder F, Ouden DVd, Davidson P. The role of surgery in the cure of prostatic carcinoma. . *Eur Urol Update Series* 1992;1:18-23.
176. Gibbons R. Total prostatectomy for clinically localized prostatic cancer: long-term surgical results and current morbidity. . *NCI Monogr* [SEP]1988;7:123-6.
177. Pound C, Partin A, Epstein J. Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control. . *Urol Clin North Am* [SEP]1997;24(2):395-406.

178. Johansson J, Andersson S. Deferred treatment in localized prostatic cancer. . *Acta Oncol* 1991;30(2):221-3.
179. Graversen 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.
180. 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.
181. 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.
182. 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.
183. 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.
184. Hodgson D, Warde P, Gospodarowicz M. The management of locally advanced prostate cancer. . *Urologic oncology*. 1998;4:3-12.
185. 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.
186. 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.
187. Poppel HV, Joniau S. An analysis of radical prostatectomy in advanced stage and high-grade prostate cancer. . *European urology*. 2008;53(2):253-9.
188. 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.
189. Basiri A, de la Rosette JJ, Tabatabaei S, Woo HH, Laguna MP, Shemshaki H. Comparison of retropubic, laparoscopic and robotic radical prostatectomy: who is the winner? *World journal of urology*. 2018;36(4):609-21.
190. Tewari A, Sooriakumaran P, Bloch DA, Seshadri-Kreaden U, Hebert AE, Wiklund P. Positive surgical margin and perioperative complication rates of primary surgical treatments for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis comparing retropubic, laparoscopic, and robotic prostatectomy. *European urology*. 2012;62(1):1-15.
191. Trinh QD, Sammon J, Sun M, Ravi P, Ghani KR, Bianchi M, et al. Perioperative outcomes of robot-assisted radical prostatectomy compared with open radical prostatectomy: results from the nationwide inpatient sample. *European urology*. 2012;61(4):679-85.
192. Tal R, Alphs HH, Krebs P, Nelson CJ, Mulhall JP. Erectile function recovery rate after radical prostatectomy: a meta-analysis. *The journal of sexual medicine*. 2009;6(9):2538-46.
193. Haglind E, Carlsson S, Stranne J, Wallerstedt A, Wilderäng U, Thorsteinsdottir T, et al. Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial. *European urology*. 2015;68(2):216-25.
194. Pollack JM. Radiation therapy options in the treatment of prostate cancer. *Cancer investigation*. 2000;18(1):66-77.

195. National-Institute-for-Health-and-Care-Excellence-NICE©. Prostate cancer: diagnosis and treatment. Manchester, Gran Bretaña: National-Institute-for-Health-and-Care-Excellence-NICE©; 2014 [
196. Mohler J, Bahnon 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.
197. Niemierko A, Urie M, Goitein M. Optimization of 3D radiation therapy with both physical and biological end points and constraints. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1992;23(1):99-108.
198. Hanks GE, Hanlon AL, Pinover WH, Horwitz EM, Price RA, Schultheiss T. Dose selection for prostate cancer patients based on dose comparison and dose response studies. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2000;46(4):823-32.
199. 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.
200. Singh J, Greer PB, White MA, Parker J, Patterson J, Tang CI, et al. Treatment-related morbidity in prostate cancer: a comparison of 3-dimensional conformal radiation therapy with and without image guidance using implanted fiducial markers. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2013;85(4):1018-23.
201. Zelefsky MJ, Kollmeier M, Cox B, Fidaleo A, Sperling D, Pei X, et al. Improved clinical outcomes with high-dose image guided radiotherapy compared with non-IGRT for the treatment of clinically localized prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012;84(1):125-9.
202. 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.
203. Vavassis P, Nguyen DH, Bahary JP, Yassa M. Hypofractionated radiotherapy in prostate cancer. *Expert review of anticancer therapy*. 2012;12(7):965-72.
204. Botrel TEA, Clark O, Pompeo ACL, Bretas FFH, 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.
205. 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.
206. 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.
207. 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.
208. American-Society-for-Radiation-Oncology-ASTRO. Model Policy addresses coverage for Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT). . *ASTRO MODEL POLICIES*. 2013.
209. 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.

210. 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.
211. 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.
212. 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.
213. 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.
214. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics.* 2009;74(5):1405-18.
215. Creak A, Hall E, Horwich A, Eeles R, Khoo V, Huddart R, et al. Randomised pilot study of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: long-term follow-up. *British journal of cancer.* 2013;109(3):651-7.
216. Peeters ST, Heemsbergen WD, van Putten WL, Slot A, Tabak H, Mens JW, et al. Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2005;61(4):1019-34.
217. 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 neoadjuvant androgen suppression for patients with localised prostate cancer: results from the MRC RT01 trial (ISRCTN47772397). *Radiother Oncol.* 2007;83(1):31-41.
218. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, et al. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2008;70(1):67-74.
219. 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.
220. 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.
221. Kupelian PA, Ciezki J, Reddy CA, Klein EA, Mahadevan A. Effect of increasing radiation doses on local and distant failures in patients with localized prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2008;71(1):16-22.
222. 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.

223. Leibel SA, Fuks Z, Zelefsky MJ, Whitmore WF, Jr. The effects of local and regional treatment on the metastatic outcome in prostatic carcinoma with pelvic lymph node involvement. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1994;28(1):7-16.
224. Asbell SO, Krall JM, Pilepich MV, Baerwald H, Sause WT, Hanks GE, et al. Elective pelvic irradiation in stage A2, B carcinoma of the prostate: analysis of RTOG 77-06. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1988;15(6):1307-16.
225. 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.
226. Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber JE, Angelsen A, Fransson P, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet (London, England)*. 2009;373(9660):301-8.
227. Mottet N, Peneau M, Mazon JJ, Molinie V, Richaud P. Addition of radiotherapy to long-term androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: an open randomised phase 3 trial. *European urology*. 2012;62(2):213-9.
228. Mason MD, Parulekar WR, Sydes MR, Brundage M, Kirkbride P, Gospodarowicz M, et al. Final Report of the Intergroup Randomized Study of Combined Androgen-Deprivation Therapy Plus Radiotherapy Versus Androgen-Deprivation Therapy Alone in Locally Advanced Prostate Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(19):2143-50.
229. 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.
230. James ND, Spears MR, Clarke NW, Dearnaley DP, Mason MD, Parker CC, et al. Failure-Free Survival and Radiotherapy in Patients With Newly Diagnosed Nonmetastatic Prostate Cancer: Data From Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial. *JAMA oncology*. 2016;2(3):348-57.
231. Pasteau O. Traitement du cancer de la prostate par le Radium. *Rev Malad Nutr*. 1911;363-7.
232. Young HH. Technique of radium treatment of cancer of the prostate and germinal vesicle. *Surg Gyn Obstet*. 1922;34:93-8.
233. 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.
234. 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.
235. Holm HH, Juul N, Pedersen JF, Hansen H, Strøyer I. Transperineal 125iodine seed implantation in prostatic cancer guided by transrectal ultrasonography. *The Journal of urology*. 1983;130(2):283-6.
236. 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.
237. Stone NN, Stock RG. Brachytherapy for prostate cancer: real-time three-dimensional interactive seed implantation. *Tech Urol*. 1995;1(2):72-80.

238. 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.
239. 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.
240. Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, Fearn P, Jassal A, Presser J, et al. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *The Journal of urology*. 2008;179(5 Suppl):S20-4.
241. Stone NN, Stock RG, Unger P. Intermediate term biochemical-free progression and local control following 125iodine brachytherapy for prostate cancer. *The Journal of urology*. 2005;173(3):803-7.
242. 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.
243. 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.
244. Wallner K, Lee H, Wasserman S, Dattoli M. Low risk of urinary incontinence following prostate brachytherapy in patients with a prior transurethral prostate resection. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1997;37(3):565-9.
245. Grann A, Wallner K. Prostate brachytherapy in patients with inflammatory bowel disease. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1998;40(1):135-8.
246. Budía Alba A, Bosquet Sanz M, Tormo Micó A, Boronat Tormo F, Alapont Alacreu JM, Francés A, et al. [Indications, results and techniques of permanent prostate brachytherapy for localized prostate cancer]. *Actas Urol Esp*. 2007;31(5):452-68.
247. 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.
248. Abascal Junquera JM, Hevia Suarez M, Abascal García JM, Abascal García R, Gonzalez Suárez H, Alonso A, et al. [Brachytherapy in localized prostate cancer]. *Actas Urol Esp*. 2007;31(6):617-26.
249. 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.
250. 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.
251. 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.
252. 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.
253. Potters L, Cha C, Ashley R. Is pelvic radiation necessary in patients undergoing prostate brachytherapy? . *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1998;42(1):296.

254. 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.
255. 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.
256. Beckendorf V, Guérif S, Le Prisé E, Cosset JM, Lefloch O, Chauvet B, et al. The GETUG 70 Gy vs. 80 Gy randomized trial for localized prostate cancer: feasibility and acute toxicity. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2004;60(4):1056-65.
257. 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.
258. 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.
259. 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.
260. 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.
261. 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.
262. 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.
263. 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.
264. Liauw SL, Sylvester JE, Morris CG, Blasko JC, Grimm PD. Second malignancies after prostate brachytherapy: incidence of bladder and colorectal cancers in patients with 15 years of potential follow-up. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2006;66(3):669-73.
265. 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.
266. Bhojani N, Capitanio U, Suardi N, Jeldres C, Isbarn H, Shariat SF, et al. The rate of secondary malignancies after radical prostatectomy versus external beam radiation therapy for localized prostate cancer: a population-based study on 17,845 patients. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2010;76(2):342-8.

267. 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.
268. 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.
269. Stone NN, Stock RG. Complications following permanent prostate brachytherapy. *European urology*. 2002;41(4):427-33.
270. Gelblum DY, Potters L, Ashley R, Waldbaum R, Wang XH, Leibel S. Urinary morbidity following ultrasound-guided transperineal prostate seed implantation. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1999;45(1):59-67.
271. 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.
272. 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.
273. 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.
274. 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 urologia*. 2005;58(3):213-26; discussion 24.
275. Stone NN, Ratnow ER, Stock RG. Prior transurethral resection does not increase morbidity following real-time ultrasound-guided prostate seed implantation. *Tech Urol*. 2000;6(2):123-7.
276. Elshaiikh MA, Ulchaker JC, Reddy CA, Angermeier KW, Klein EA, Chegade 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.
277. 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.
278. Kiteley RA, Lee WR, deGuzman AF, 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.
279. 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.
280. 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.
281. 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.
282. Lam TBL, MacLennan S, Willemse PM, Mason MD, Plass K, Shepherd R, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Prostate Cancer Guideline Panel Consensus Statements for Deferred Treatment with Curative Intent for Localised Prostate Cancer

from an International Collaborative Study (DETECTIVE Study). *European urology*. 2019;76(6):790-813.

283. Hauswald H, Kamrava MR, Fallon JM, Wang PC, Park SJ, Van T, et al. High-Dose-Rate Monotherapy for Localized Prostate Cancer: 10-Year Results. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2016;94(4):667-74.

284. Studer UE, Collette L, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de Reijke T, et al. Using PSA to guide timing of androgen deprivation in patients with T0-4 N0-2 M0 prostate cancer not suitable for local curative treatment (EORTC 30891). *European urology*. 2008;53(5):941-9.

285. Gerber GS, Thisted RA, Chodak GW, Schroder FH, Frohmuller HG, Scardino PT, et al. Results of radical prostatectomy in men with locally advanced prostate cancer: multi-institutional pooled analysis. *European urology*. 1997;32(4):385-90.

286. Greenberger BA, Zaorsky NG, Den RB. Comparison of Radical Prostatectomy Versus Radiation and Androgen Deprivation Therapy Strategies as Primary Treatment for High-risk Localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *European urology focus*. 2020;6(2):404-18.

287. Matthes KL, Limam M, Pestoni G, Held L, Korol D, Rohrmann S. Impact of comorbidities at diagnosis on prostate cancer treatment and survival. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2018;144(4):707-15.

288. Martínez-Jabaloyas JM, Castelló-Porcar A, González-Baena AC, Cózar-Olmo JM, Miñana-López B, Gómez-Veiga F, et al. Influencia de las variables demográficas y tumorales en el tratamiento del cáncer de próstata con fines curativos en España. Resultados del Registro nacional de cáncer de próstata 2010. *Actas Urológicas Españolas*. 2016:485-91.

289. Ramírez-Backhaus M, Rubio-Briones J, Collado A, Casanova J, Gómez-Ferrer A, Domínguez J, et al. Radical prostatectomy is a reasonable treatment for patients over 70 years of age. *Actas Urol Esp*. 2014;38(1):21-7.

290. Zattoni F, Montebelli F, Rossanese M, Crestani A, Giannarini G, Ficarra V. Should radical prostatectomy be encouraged at any age? A critical non-systematic review. *Minerva Urol Nefrol*. 2018;70(1):42-52.

291. Sundi D, Reese AC, Mettee LZ, Trock BJ, Pavlovich CP. Laparoscopic and robotic radical prostatectomy outcomes in obese and extremely obese men. *Urology*. 2013;82(3):600-5.

292. Yamoah K, Zeigler-Johnson CM, Jeffers A, Malkowicz B, Spangler E, Park JY, et al. The impact of body mass index on treatment outcomes for patients with low-intermediate risk prostate cancer. *BMC cancer*. 2016;16:557.

293. Kane CJ, Lubeck DP, Knight SJ, Spitalny M, Downs TM, Grossfeld GD, et al. Impact of patient educational level on treatment for patients with prostate cancer: data from CaPSURE. *Urology*. 2003;62(6):1035-9.

294. Pollack CE, Bekelman JE, Liao KJ, Armstrong K. Hospital racial composition and the treatment of localized prostate cancer. *Cancer*. 2011;117(24):5569-78.

295. Ihrig A, Keller M, Hartmann M, Debus J, Pfitzenmaier J, Hadaschik B, et al. Treatment decision-making in localized prostate cancer: why patients chose either radical prostatectomy or external beam radiation therapy. *BJU international*. 2011;108(8):1274-8.

296. Kim SP, Gross CP, Nguyen PL, Smaldone MC, Shah ND, Karnes RJ, et al. Perceptions of Active Surveillance and Treatment Recommendations for Low-risk Prostate Cancer: Results from a National Survey of Radiation Oncologists and Urologists. *Med Care*. 2014;52(7):579-85.

297. Chu WG, Kim BJ, Slezak J, Harrison TN, Gelfond J, Jacobsen SJ, et al. The effect of urologist experience on choosing active surveillance for prostate cancer. *World journal of urology*. 2015;33(11):1701-6.
298. Hernes E, Kyrдалen A, Kvåle R, Hem E, Klepp O, Axcrona K, et al. Initial management of prostate cancer: first year experience with the Norwegian National Prostate Cancer Registry. *BJU international*. 2010;105(6):805-11; discussion 11.
299. Punnen S, Cowan JE, Chan JM, Carroll PR, Cooperberg MR. Long-term health-related quality of life after primary treatment for localized prostate cancer: results from the CaPSURE registry. *European urology*. 2015;68(4):600-8.
300. Bernal-Delgado E, Beltrán-Peribañez J, Martínez-Lizaga N, Abadía B, Villaverde M-V. Variabilidad en el tratamiento QUIRÚRGICO del cáncer de mama y de próstata. Documento de trabajo 2-2007. Delgado EB, editor. Sevilla, España: Agencia-de-Evaluación-de-Tecnologías-Sanitarias-de-Andalucía©; 2007. 37 p.
301. ©Consellería-de-Sanidade-e-o-Servizo-Galego-de-Saúde-RSS. CÁLCULO DE LA MUESTRA CON EPIDAT 3.1. SOFTWARE EPIDEMIOLÓXICO. 2016(©Xunta-de-Galicia.).
302. WOLTERS-KLUWER. Clasificación profesional. GUIAS JURIDICAS. 2016.
303. Lorenzo-Gómez M-F. Sujetos participantes en la investigación. Garantías. . In: Comisión-de-Investigación-del-Complejo-Asistencial-Universitario-de-Salamanca©, editor. Guía de buenas prácticas en investigación. 1. Salamanca. España: Comisión de Investigación del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca©; 2015. p. 41-53.
304. Agencia-Estatal-Boletín-Oficial-del-Estado. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. Boletín Oficial del Estado [Internet]. 2014.
305. Johnstone PA. NCI Surveillance, Epidemiology & End Results (SEER) registry. Foreword. *Current problems in cancer*. 2012;36(4):182.
306. Wong MC, Goggins WB, Wang HH, Fung FD, Leung C, Wong SY, et al. Global Incidence and Mortality for Prostate Cancer: Analysis of Temporal Patterns and Trends in 36 Countries. *European urology*. 2016;70(5):862-74.
307. Grozescu T, Popa F. Prostate cancer between prognosis and adequate/proper therapy. *J Med Life*. 2017;10(1):5-12.
308. Pettersson A, Robinson D, Garmo H, Holmberg L, Stattin P. Age at diagnosis and prostate cancer treatment and prognosis: a population-based cohort study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2018;29(2):377-85.
309. Kendal WS. Age Bias in Time From Diagnosis Comparisons of Prostate Cancer Treatment. *American journal of clinical oncology*. 2018;41(4):402-8.
310. Grimm P, Billiet I, Bostwick D, Dicker AP, Frank S, Immerzeel J, et al. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. *BJU international*. 2012;109 Suppl 1:22-9.
311. Sebesta EM, Anderson CB. The Surgical Management of Prostate Cancer. *Semin Oncol*. 2017;44(5):347-57.
312. Serrell EC, Pitts D, Hayn M, Beaulé L, Hansen MH, Sammon JD. Review of the comparative effectiveness of radical prostatectomy, radiation therapy, or expectant management of localized prostate cancer in registry data. *Urologic oncology*. 2018;36(4):183-92.
313. Hayes JH, Barry MJ. Screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test: a review of current evidence. *Jama*. 2014;311(11):1143-9.

314. Bañez LL, Hamilton RJ, Partin AW, Vollmer RT, Sun L, Rodriguez C, et al. Obesity-related plasma hemodilution and PSA concentration among men with prostate cancer. *Jama*. 2007;298(19):2275-80.
315. Skolarus TA, Wolin KY, Grubb RL, 3rd. The effect of body mass index on PSA levels and the development, screening and treatment of prostate cancer. *Nature clinical practice Urology*. 2007;4(11):605-14.
316. Freedland SJ, Sun L, Kane CJ, Presti JC, Jr., Terris MK, Amling CL, et al. Obesity and oncological outcome after radical prostatectomy: impact of prostate-specific antigen-based prostate cancer screening: results from the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital and Duke Prostate Center databases. *BJU international*. 2008;102(8):969-74.
317. Vidal AC, Howard LE, Moreira DM, Castro-Santamaria R, Andriole GL, Jr., Freedland SJ. Obesity increases the risk for high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2014;23(12):2936-42.
318. Epstein JI. Prostate cancer grading: a decade after the 2005 modified system. *Mod Pathol*. 2018;31(S1):S47-63.
319. Kryvenko ON, Epstein JI. Prostate Cancer Grading: A Decade After the 2005 Modified Gleason Grading System. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140(10):1140-52.
320. Nagpal K, Foote D, Tan F, Liu Y, Chen PC, Steiner DF, et al. Development and Validation of a Deep Learning Algorithm for Gleason Grading of Prostate Cancer From Biopsy Specimens. *JAMA oncology*. 2020.
321. Epstein JI, Amin MB, Reuter VE, Humphrey PA. Contemporary Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: An Update With Discussion on Practical Issues to Implement the 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2017;41(4):e1-e7.
322. 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: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *The American journal of surgical pathology*. 2016;40(2):244-52.
323. Kattan MW, Vickers AJ, Yu C, Bianco FJ, Cronin AM, Eastham JA, et al. Preoperative and postoperative nomograms incorporating surgeon experience for clinically localized prostate cancer. *Cancer*. 2009;115(5):1005-10.
324. Pukkala E, Martinsen JI, Lynge E, Gunnarsdottir HK, Sparén P, Tryggvadottir L, et al. Occupation and cancer - follow-up of 15 million people in five Nordic countries. *Acta Oncol*. 2009;48(5):646-790.
325. Sritharan J, MacLeod J, Harris S, Cole DC, Harris A, Tjepkema M, et al. Prostate cancer surveillance by occupation and industry: the Canadian Census Health and Environment Cohort (CanCHEC). *Cancer Med*. 2018;7(4):1468-78.
326. Sritharan J, Pahwa M, Demers PA, Harris SA, Cole DC, Parent ME. Prostate cancer in firefighting and police work: a systematic review and meta-analysis of epidemiologic studies. *Environmental health : a global access science source*. 2017;16(1):124.
327. Wendeu-Foyet MG, Bayon V, Cénée S, Trétarre B, Rébillard X, Cancel-Tassin G, et al. Night work and prostate cancer risk: results from the EPICAP Study. *Occupational and environmental medicine*. 2018;75(8):573-81.

328. Gan Y, Li L, Zhang L, Yan S, Gao C, Hu S, et al. Association between shift work and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Carcinogenesis*. 2018;39(2):87-97.
329. Tomic K, Ventimiglia E, Robinson D, Häggström C, Lambe M, Stattin P. Socioeconomic status and diagnosis, treatment, and mortality in men with prostate cancer. Nationwide population-based study. *International journal of cancer*. 2018;142(12):2478-84.
330. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Parretta E, et al. Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2013;36(2):132-9.
331. Blanc-Lapierre A, Spence A, Karakiewicz PI, Aprikian A, Saad F, Parent M. Metabolic syndrome and prostate cancer risk in a population-based case-control study in Montreal, Canada. *BMC Public Health*. 2015;15:913.
332. Liang Z, Xie B, Li J, Wang X, Wang S, Meng S, et al. Hypertension and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*. 2016;6:31358.
333. Preston MA, Riis AH, Ehrenstein V, Breau RH, Batista JL, Olumi AF, et al. Metformin use and prostate cancer risk. *European urology*. 2014;66(6):1012-20.
334. Feng Z, Zhou X, Liu N, Wang J, Chen X, Xu X. Metformin use and prostate cancer risk: A meta-analysis of cohort studies. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(12):e14955.
335. Llaverias G, Danilo C, Wang Y, Witkiewicz AK, Daumer K, Lisanti MP, et al. A Western-type diet accelerates tumor progression in an autochthonous mouse model of prostate cancer. *Am J Pathol*. 2010;177(6):3180-91.
336. YuPeng L, YuXue Z, PengFei L, Cheng C, YaShuang Z, DaPeng L, et al. Cholesterol Levels in Blood and the Risk of Prostate Cancer: A Meta-analysis of 14 Prospective Studies. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2015;24(7):1086-93.
337. Freedland SJ, Hamilton RJ, Gerber L, Banez LL, Moreira DM, Andriole GL, et al. Statin use and risk of prostate cancer and high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2013;16(3):254-9.
338. Moreira DM, Aronson WJ, Terris MK, Kane CJ, Amling CL, Cooperberg MR, et al. Cigarette smoking is associated with an increased risk of biochemical disease recurrence, metastasis, castration-resistant prostate cancer, and mortality after radical prostatectomy: results from the SEARCH database. *Cancer*. 2014;120(2):197-204.
339. Islami F, Moreira DM, Boffetta P, Freedland SJ. A systematic review and meta-analysis of tobacco use and prostate cancer mortality and incidence in prospective cohort studies. *European urology*. 2014;66(6):1054-64.
340. Khan S, Thakkar S, Drake B. Smoking history, intensity, and duration and risk of prostate cancer recurrence among men with prostate cancer who received definitive treatment. *Annals of epidemiology*. 2019;38:4-10.
341. Chan JM, Van Blarigan EL, Kenfield SA. What should we tell prostate cancer patients about (secondary) prevention? *Current opinion in urology*. 2014;24(3):318-23.
342. Dickerman BA, Markt SC, Koskenvuo M, Pukkala E, Mucci LA, Kaprio J. Alcohol intake, drinking patterns, and prostate cancer risk and mortality: a 30-year prospective cohort study of Finnish twins. *Cancer causes & control : CCC*. 2016;27(9):1049-58.
343. Zhao J, Stockwell T, Roemer A, Chikritzhs T. Is alcohol consumption a risk factor for prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *BMC cancer*. 2016;16(1):845.

VIII.-ANEXOS

ANEXO 1

Abreviaturas utilizadas en el texto

ADN	Acido Desoxirribonucleico
ASA	Sociedad Americana de Anestesiología
ASAP	Proliferación microacinar atípica
AUA	Asociación Americana de Urología
CaP	Cáncer de Próstata
CNI	Compresión Neumática Intermitente
DHT	Dehidrotestosterona
DM	Diabetes Mellitus
EAU	European Urology Association
ETR	Ecografía transrectal convencional
FDG	18-Fluordesoxiglucosa
GPC	Guías de Práctica Clínica
Gy	Greys
HBP	Hipertrofia benigna de próstata
HIFU	High-intensity focused ultrasound
IMC	Índice de Masa Corporal
IPSS	International Prostate Symptom Score
ITU	Infección del Tracto Urinario Inferior
LDa	Linfadenectomía Pélvica Ampliada
LUTS	Lower Urinary Tract Symptoms
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCA3	Prostate Cancer Antigen 3
PET	Tomografía por emisión de positrones
PIN	Prostatic intraepithelial neoplasia
PR	Prostatectomía Radical
PSA	Antígeno Prostático Específico
PSAD	Densidad de PSA
RAO	Retención aguda de orina
RM	Resonancia Magnética
RT	Radioterapia
RTC-3D	Radioterapia conformacional tridimensional
RTGI	Radioterapia guiada por imagen

RTMI Radioterapia de intensidad modulada
RTUP Resección Transuretral de Próstata
SBRT Radioterapia corporal esterotáctica
SD Desviación Estándar
SEER National Cancer Institute Surveillance en su Epidemiology and End Results
SNS Sistema Nacional de Salud
STUI Síntomas del Tracto Urinario Inferior
TC Tomografía computarizada
TNM Tumor-Nódulo-Metástasis
TR Tacto rectal

ANEXO 2

Leyenda de tablas

Tabla 1: clasificación TNM del cáncer de próstata

Tabla 2. Clasificación del cáncer de próstata en grupos de riesgo de la European Association of Urology (EAU) edición 2019.

Tabla 3: Codificación de las profesiones (301)

Tabla 4. Edad en GA, GB, GC.

Tabla 5. Edad en GBa, GBb.

Tabla 6. PSA en GA, GB, GC.

Tabla 7. PSA en GBa, GBb.

Tabla 8. IMC en GA, GB, GC.

Tabla 9. IMC en GBa, GBb.

Tabla 10. TNM en GA, GB, GC.

Tabla 11. TNM en GBa y GBb.

Tabla 12. Score Gleason en GA, GB, GC.

Tabla 13. Score Gleason en GBa, GBb.

Tabla 14. Edad del Cirujano en GG

Tabla 15. Edad del Cirujano en GBa y GBb.

Tabla 16. Profesión en GA, GB, GC.

Tabla 17. Profesión en GBa y GBb.

Tabla 18. Nivel de Educación en GA, GB, GC.

Tabla 19. Nivel de Educación en GBa y GBb.

Tabla 20. Pruebas de imagen en GA, GB, GC.

Tabla 21. Pruebas de imagen en GBa y GBb.

Tabla 22. Distribución de diagnósticos secundarios en GA, GB, GC

Tabla 23. Comparación de diagnósticos secundarios entre GA y GB.

Tabla 24. Comparación de diagnósticos secundarios entre GA y GC.

Tabla 25. Comparación de diagnósticos secundarios entre GB y GC.

Tabla 26. Distribución de diagnósticos secundarios en el grupo GB.

Tabla 27. Comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones entre GBa y GBb.

Tabla 28. Distribución de Antecedentes Quirúrgicos en GA, GB y GC

Tabla 29. Comparación de Antecedentes Quirúrgicos entre GA y GB.

Tabla 30. Comparación de Antecedentes Quirúrgicos entre GA y GC

- Tabla 31. Comparación de Antecedentes Quirúrgicos entre GB y GC
- Tabla 32. Distribución de Antecedentes Quirúrgicos entre GBa y GBb
- Tabla 33. Comparación de Antecedentes Quirúrgicos entre GBa y GBb.
- Tabla 34. Distribución de Tratamientos médicos GA, GB y GC
- Tabla 35. Comparación de Tratamientos concomitantes entre GA y GB.
- Tabla 36. Comparación de Tratamientos concomitantes entre GA y GC.
- Tabla 37. Comparación de tratamientos concomitantes entre GB y GC.
- Tabla 38. Distribución de tratamientos concomitantes entre GBa y GBb
- Tabla 39. Comparación de tratamientos concomitantes entre GBa y GBb.
- Tabla 40. Distribución de hábitos tóxicos en GA, GB y GC
- Tabla 41. Comparación entre hábitos tóxicos en GA y GB.
- Tabla 42. Comparación entre hábitos tóxicos en GA y GC.
- Tabla 43. Comparación entre Hábitos tóxicos entre GB y GC
- Tabla 44. Distribución de hábitos tóxicos en GBa y GBb
- Tabla 45. Comparación de hábitos tóxicos entre GBa y GBb.
- Tabla 46. Distribución de los clúster según su importancia en la muestra general

ANEXO 3

Leyenda de figuras

Figura 1. Tacto rectal. Evaluación de la cara posterior prostática, cuello vesical y vértice prostático

Figura 2. Ecografía transrectal.

Figura 3. RM multiparamétrica

Figura 4. Imágenes de PET/TC

Figura 5. Gleason score

Figura 6: Localización de la próstata para el tratamiento radioterápico

Figura 7: Radioterapia conformacional 3D

Figura 8: Radioterapia de intensidad modulada

Figura 9. Distribución de la edad en GA, GB, GC

Figura 10. Distribución de la edad en GA, GB, GC

Figura 11. Media de la edad en GA, GB, GC

Figura 12. Distribución de la edad en GB

Figura 13. Distribución de la edad en GBa y GBb

Figura 14. Distribución del PSA en GA, GB, GC

Figura 15. Distribución del PSA en GA, GB, GC

Figura 16. Media del PSA en GB

Figura 17. Distribución del PSA en grupo GB

Figura 18. Distribución del IMC en GA, GB, GC.

Figura 19. Distribución del IMC en GA, GB, GC

Figura 20. Media del IMC en la GA, GB, GC

Figura 21. Distribución del IMC en GB

Figura 22. Distribución del IMC en GBa y GBb

Figura 23. Distribución del TNM en GA, GB, GC

Figura 24. Distribución del TNM en GA, GB, GC

Figura 25. Media del TNM en la GA, GB, GC

Figura 26. Distribución del TNM en el grupo GB.

Figura 27. Distribución del TNM en GB

Figura 28. Distribución del Score Gleason en la GA, GB, GC

Figura 29. Distribución del Score Gleason en GA, GB, GC

Figura 30. Media del Score Gleason en GA, GB, GC

Figura 31. Distribución del Score Gleason en GB

Figura 32. Distribución de la Edad del Cirujano en GA, GB, GC

Figura 33. Distribución de la Edad del Cirujano en GA, GB, GC

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

Figura 35. Distribución de la Edad del Cirujano en GB

Figura 36. Distribución de la Edad del Cirujano en GBa y GBb

Figura 37. Distribución de la Profesión en GA, GB, GC

Figura 38. Distribución de la Profesión en GA, GB, GC

Figura 39. Media de la Profesión en GA, GB, GC

Figura 40. Distribución de la Profesión en GB

Figura 41. Distribución de la Profesión en GBa y GBb.

Figura 42. Distribución del Nivel de Educación en GA, GB, GC

Figura 43. Distribución del Nivel de Educación en GA, GB, GC

Figura 44. Media del Nivel de Educación en GA, GB, GC

Figura 45. Distribución del Nivel de Educación en GB

Figura 46. Distribución del Nivel de Educación en GBa y GBb.

Figura 47. Distribución de las Pruebas de imagen en GA, GB, GC

Figura 48. Distribución de las Pruebas de imagen en GA, GB, GC

Figura 49. Media de la Pruebas de imagen en GA, GB, GC

Figura 50. Distribución de las Pruebas de imagen en GB

Figura 51. Distribución de las Pruebas de imagen en GBa y GBb

Figura 52. Correlación entre la edad y el PSA en GG

Figura 53. Correlación entre la edad y el PSA en GA

Figura 54. Correlación entre la edad y el PSA en GB.

Figura 55. Correlación entre la edad y el PSA en GBa

Figura 56. Correlación entre la edad y el PSA en GBb

Figura 57. Correlación entre la edad y el PSA en GC

Figura 58. Porcentaje de distribución de los clústeres.

Figura 59. Variables más importantes en los conglomerados