

3. Cáncer de próstata localizado de bajo riesgo. Tratamiento de braquiterapia. Toxicidad y calidad de vida

LOW-RISK LOCALIZED PROSTATE CANCER. BRACHYTHERAPY TREATMENT. TOXICITY AND QUALITY OF LIFE

Rocío Martínez Gutiérrez

Licenciada en Medicina y Cirugía, especialista en Oncología Radioterápica.

RESUMEN

El cáncer de próstata (PCa) es la segunda causa principal de cáncer en los hombres en los Estados Unidos y en la Unión Europea.

La braquiterapia de dosis baja (LDR-BT) representa una opción de tratamiento consolidada en el manejo de PCa localizada de riesgo bajo e intermedio.

Sin embargo, debido a la mayor sensibilidad a la dosis de fracción de células PCa, la braquiterapia de alta dosis (HDR-BT) ha surgido como una opción de tratamiento debido a su distribución de dosis altamente conformada dentro de la próstata y una caída abrupta de la dosis fuera, lo que ahorra órganos en riesgo.

Para realizar los posibles efectos secundarios agudos y crónicos, así como su impacto en la calidad de vida relacionada con la salud (QoL), se consideran puntos finales importantes en la elección de una modalidad de tratamiento. A pesar de ello, rara vez se utilizan cuestionarios prospectivos validados que evalúen la toxicidad a largo plazo de LDR-BT y HDR-BT.

Los resultados de la QoL son escasos en la literatura. El objetivo de esta revisión es evaluar la evidencia de LDR-BT y HDR-BT en el tratamiento de PCa localizada, así como sus posibles efectos tóxicos agudos y crónicos e impacto de QoL.

Palabras clave: Cáncer de próstata, factores de riesgo, detección, diagnóstico, clasificación, tratamiento.

ABSTRACT

Prostate cancer (PCa) is the second leading cause of cancer in men in the United States and in the European Union.

Low-dose-rate brachytherapy (LDR-BT) represents a consolidated treatment option in the management of low risk and intermediate risk localized PCa.

However, due to the higher sensitivity to fraction dose of PCa cells, High-dose-rate brachytherapy (HDR-BT) has emerged as a treatment option owing to its highly conformal dose distribution within the prostate and an abrupt dose fall-off outside, saving organs at risk.

To realize the potential acute and chronic side effects as well as their impact on health-related quality of life (QoL), are considered important endpoints in the choice of a treatment modality. Despite this, the use of prospective validated questionnaires that assess long-term toxicity of LDR-BT and HDR-BT are rarely used. QoL results are scarce in literature.

The aim of this review is to evaluate the evidence of LDR-BT and HDR-BT in the treatment of localized PCa as well as its potential acute and chronic toxicities and QoL impact.

Keywords: Prostate cancer, risk factors, detection, diagnosis, classification, treatment.

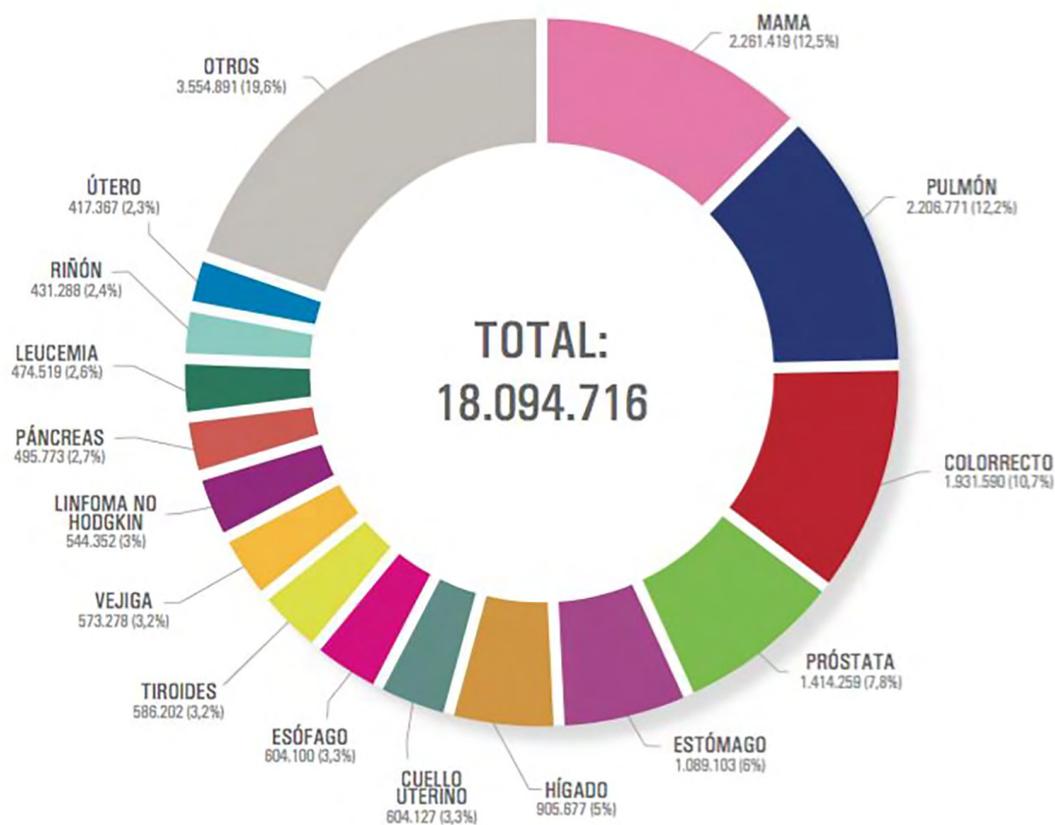
INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (CaP) representa la cuarta causa más frecuente de cáncer a nivel mundial incluyendo ambos sexos, a continuación del cáncer de mama, pulmón, colon y recto (Fig. 1). Su incidencia en varones es alta, de aproximadamente 1.600.000 casos de CaP anual, constituyendo el segundo tumor en frecuencia, aunque la mortalidad asociada no es alta, en torno a 366.000 muertes al año. En Estados Unidos se ha estimado que aproximadamente un 11% de los varones serán diagnosticados de CaP durante su vida, aumentando la incidencia de esta enfermedad paralelamente a la edad del paciente.(1)

Teniendo en cuenta que la prevalencia de cualquier enfermedad oncológica está condicionada por cual se la supervivencia del tumor primario, el CaP constituye el tumor más prevalente en varones. Se trata por tanto de un importante problema de salud pública. (2)

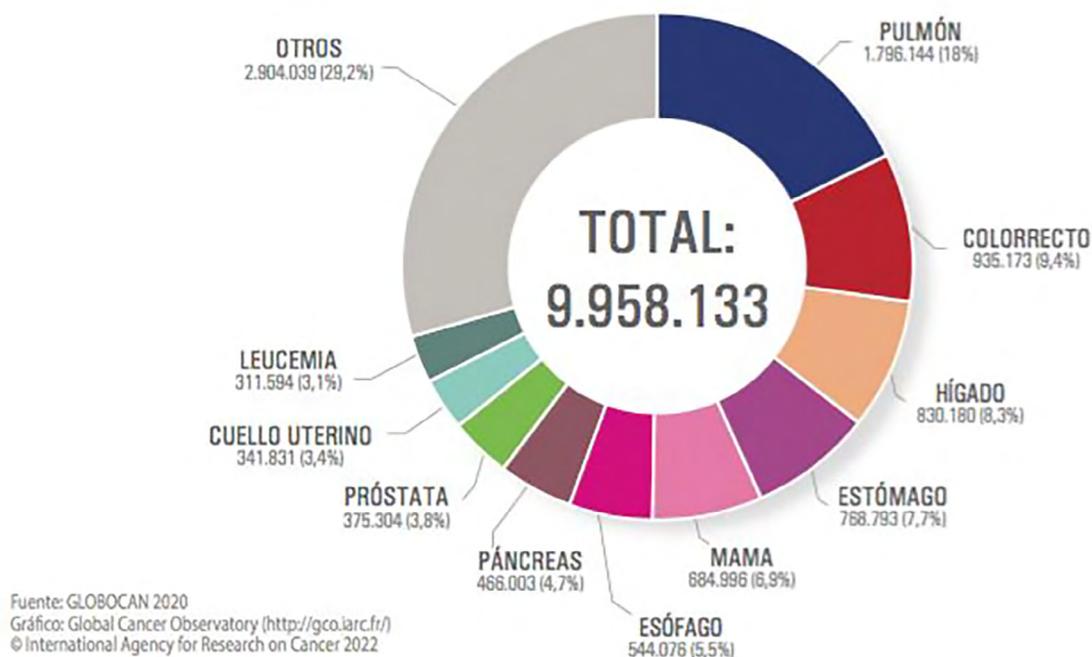
En los años 90, se observó en España un pronunciado aumento en el diagnóstico de nuevos casos de CaP. Esto fue debido, principalmente, a la suma de tres factores: aumento en la esperanza de vida, el cribado del CaP mediante la determinación de los niveles de *antígeno prostático específico* (PSA) en sangre instaurado desde finales de los 80 conllevando un incremento del diagnóstico de la enfermedad en fase preclínica, y al desarrollo de las pruebas diagnósticas. Así se registraron unas cifras de aproximadamente 1,3%/año entre 1975-1990 y del 7,3%/año entre 1990-2004. Sin embargo, en los últimos años, se ha observado un descenso en la incidencia del CaP debido fundamentalmente a una disminución en el diagnóstico de la enfermedad por menor tasa de cribado del PSA. (2, 3)

En lo referente a la mortalidad, el CaP constituye mundialmente la octava causa de muerte por cáncer (3.8%), con



Fuente: GLOBOCAN 2020
 Gráfico: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)
 © International Agency for Research on Cancer 2022

Figura 1. Incidencia mundial de cáncer estimada para el 2020 en ambos sexos (tumores cutáneos no melanoma no incluidos). Fuente GLOBOCAN 2020 (1, 4).



Fuente: GLOBOCAN 2020
 Gráfico: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)
 © International Agency for Research on Cancer 2022

Figura 2. Mortalidad mundial de cáncer estimada para el 2022 en ambos sexos (tumores cutáneos no melanoma no incluidos). Fuente GLOBOCAN 2020 (1, 4).

una mortalidad estimada en 2020 de 375.304. Pese a ello, se ha observado una reducción en la tasa de mortalidad debida al CaP (ajustada en función de la edad) un 52% entre 1993 y 2017, estabilizándose en los últimos años. En orden decreciente, aquellos tumores con un índice más alto de mortalidad a nivel mundial son: Cáncer de pulmón (18%), cáncer colorrectal (9.4%), cáncer hepático (8.3%), cáncer de estómago (7.7%) y cáncer de mama (6.9%). (Fig. 2) (1, 4)

FACTORES ETIOLÓGICOS Y DE RIESGO

El CaP, en líneas generales, se trata de un tumor de lento crecimiento, localizado en la glándula prostática, no siendo preciso su tratamiento en todos aquellos varones diagnosticados. Se estima que 1 de cada 9 varones padecerán CaP a lo largo de su vida. De hecho, en estudios de investigación llevados a cabo en autopsias, se halló incidentalmente el diagnóstico de CaP, confirmado histológicamente en el 40% por encima de los 50 años, siendo esta cifra superior, del 70%, entre los de más de 80 años. Pese a ello, la probabilidad de desarrollar un CaP invasivo es en torno a 1 de cada 6 casos. (5, 6)

Las causas relacionadas con el desarrollo del CaP son desconocidas. Sin embargo, se han detectado una serie de factores de riesgo relacionados con un aumento en la probabilidad de padecer CaP.

Se han descrito dos tipos de factores de riesgo: constitucionales y ambientales. El grado de asociación es variable dependiendo de cuál sea el factor (Tabla 1). (6)

Tabla 1. Factores relacionados con el CaP (6).

FACTOR	ASOCIACIÓN
Años al diagnóstico, antecedentes en la familia, consumo de grasas, afroamericanos	Aumento
Procedencia geográfica	Países escandinavos (riesgo alto), asiáticos (riesgo bajo)
Sustancias herbicidas (Agente Naranja)	Puede aumentar
Enfermedad benigna de la próstata, infecciones de transmisión sexual, deferentectomía	No efecto
Tabaco, andrógenos	Hallazgos no concluyentes

Entre todos los factores relacionados con el desarrollo del CaP, podemos destacar tres de ellos por su mayor correlación. Estos son *la edad, los factores geográficos-étnicos así como los genéticos*. (5-7)

Evaluando los *factores de riesgo constitucionales*, la *edad* constituye el factor más destacado. Ha sido descrito como la incidencia del CaP se incrementa con la edad, registrándose aproximadamente 1 caso entre 38 varones en la franja de edad comprendida entre los 40 y 59 años, elevándose a 1 caso entre 15 entre los 60 y 69 años de edad y, aún más,

en 1 de cada 8 y superan la edad de los 70 años. La edad media de los pacientes al diagnóstico de esta enfermedad es de 73 años. Se ha observado una incidencia muy baja en pacientes con edad inferior a los 50 años, entorno al <0,1%. La gran mayoría de los pacientes diagnosticado de CaP, un 85%, presentan más de 65 años.

Otro factor relevante es la *región geográfica*. Conlleva una gran variabilidad en la incidencia y la mortalidad del CaP ajustada por la edad. En los países escandinavos, se ha registrado la incidencia más alta de CaP, constituyendo la principal causa de fallecimiento por cáncer. En el extremo opuesto se encuentra Asia, región con la tasa más baja de CaP a nivel mundial.

Pese a ello, la *raza* va a influir en el desarrollo del CaP con independencia de la región geográfica. Así, los afroamericanos presentan una incidencia superior de CaP frente a blancos, hispanos y asiático-americanos, con una probabilidad superior de desarrollarlo a una edad más temprana y con características tumorales más desfavorables (mayor agresividad y crecimiento más rápido del tumor), con una tasa de mortalidad específica de estadio superior (hasta un 24%).

Así es que factores como los hormonales, moleculares, hábitos dietéticos..., mantienen una vinculación con una serie de características socioeconómicas, demográficas, comorbilidades, diferencias en la biología tumoral..., pudiendo condicionar el desarrollo de tumores con una agresividad superior. (5-7)

Respecto a los *factores genéticos*, los antecedentes familiares de CaP aumentan el riesgo de padecer CaP. En los últimos años, los avances en la investigación han favorecido el conocimiento en mayor profundidad de las bases genéticas de esta enfermedad. (8)

Se define CaP familiar en aquellos casos que se detecta CaP en más de un caso del ámbito familiar y fundamentalmente en individuos de edad avanzada, sin encontrarse un patrón herencia establecido. Los criterios clínicos que indican que nos encontramos ante una variedad hereditaria, establecidos por Johns Hopkins (1993, National Human Genome Research Institute), son: ≥ 3 familiares de primer grado afectos, ≥ 3 familiares de primer y segundo grado diagnosticados de CaP, dos familiares de primer grado diagnosticados a una edad inferior de 55 años. Debe cumplirse alguno de los tres criterios referidos.

Cuando hablamos de síndromes familiares de CaP, sabemos que suponen un 13-26%. En el CaP con patrón familiar/hereditario, en torno al 15-20% de los casos, existe una transmisión genética de mutaciones alélicas con un riesgo moderado o bajo de padecer dicha enfermedad, lo que se conoce como baja penetrancia; en un porcentaje inferior, 5-10%, los genes implicados presentan una alta penetrancia, y por tanto, una alta susceptibilidad de desarrollar CaP. Estos últimos constituyen la entidad hereditaria. (8)

El CaP está asociado con el síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario, ocasionado por mutaciones en la línea germinal en los genes homólogos reparadores del *Ácido desoxirribonucleico* (ADN), así como con el síndrome de

Lynch, debido a mutaciones en la línea germinal en los genes de reparación de desajustes del ADN. Alrededor de un 11% de los pacientes con diagnóstico de CaP que presenten además al menos un cáncer primario adicional, poseen mutaciones germinales relacionadas con riesgo elevado de padecer cáncer, siendo muy recomendable la anamnesis detallada de los antecedentes personales y familiares en el estudio de los pacientes con CaP. (6, 7)

El CaP suele estar relacionado con mutaciones somáticas en el propio tumor, que no están presentes en la línea germinal. Un 19% del CaP localizado y un 23% del CaP metastásico resistente a la castración, presentan mutaciones somáticas en los genes de la vía de la reparación de ADN. La mayoría de estas mutaciones se detectan en los genes BRCA2 (*breast cancer 2*) y ATM (*ataxia teleangiectasia mutado*). En líneas generales, se ha observado que éstas, se encuentran asociadas con mutaciones en la estirpe germinal. Las mutaciones en la línea germinal del gen BRCA2, se asocian con un incremento de 2 a 6 en el riesgo de padecer CaP, una menor edad del paciente al diagnóstico, así como un fenotipo con mayor agresividad y menor supervivencia que pacientes no portadores de dicha mutación. Otras mutaciones en la línea germinal de los genes PALB2 y CHEK2, también aumentan el riesgo de desarrollar CaP. Las mutaciones en el gen BRCA1 y la asociación con padecer CaP, presentan una menor consistencia. (9)

También son de especial relevancia las mutaciones tumorales producidas en los genes de reparación de desajustes del ADN, MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2. Pueden conllevar *inestabilidad de microsatélites* en el tumor (MSI) y una *reparación de desajustes deficiente* (dMMR). Esto se ha asociado con mutaciones en la línea germinal y con el síndrome de Lynch, quienes pueden tener un riesgo más elevado de desarrollar CaP.

Existe evidencia que sugiere como la histología ductal intraductal aumenta la inestabilidad genómica en el CaP, relacionándose con una probabilidad mayor de presentar mutaciones tanto somáticas como germinales en los genes de dMMR que aquellos tumores con histología de adenocarcinoma.

Gracias al desarrollo de la ciencia en este ámbito, se ha conocido la existencia de determinadas vías metabólicas relacionadas con la transformación neoplásica de las células epiteliales prostáticas. Así, resulta importante el gen HOXB13, y su variante G84E detectado en familias con CaP hereditario, por su papel en la codificación de un factor de transcripción en el desarrollo de estos tumores.

Respecto a los factores genéticos, podemos concluir que pueden encontrarse en relación hasta en un 40% de todos los cánceres de próstata, siendo por ello importante llevar a cabo un screening dirigido en pacientes de alto riesgo.

Por otro lado, resulta relevante detallar aquellos *factores ambientales* que pueden influir en el desarrollo del CaP. Se ha observado como puede ser preciso que exista un desencadenante ambiental que propicie el desarrollo de esta enfermedad, incluso en portadores de genes con alta susceptibilidad de padecerla. Se han estudiado una amplia variedad de factores dietéticos que potencialmente pueden

estar relacionados con el desarrollo y progresión del CaP. (5- 7) Estos son:

- *Agentes protectores*: soja, café, vitamina E, ácidos grasos de cadena larga, omega-3, selenio, carotenoides, tomate, licopenos, verduras crucíferas como el repollo, brócoli y la coliflor.
- *Agentes potenciadores*: ácido fólico, carnes rojas o a la parrilla, calcio, leche y derivados, cinc, grasas saturadas a altas dosis.

Pese a ello, la evidencia clínica es limitada y los resultados tienen una baja consistencia en cuanto a la asociación entre la ingesta de determinados alimentos en la dieta y el aumento/reducción del riesgo de CaP. En su mayor parte viene arrojada por estudios observacionales, siendo recomendable su interpretación de forma cautelosa. Existen factores ambientales como el calcio, selenio, beta-carotenos y la vitamina E, que reflejan una relación inversa o ausencia de asociación en el desarrollo del CaP analizados en ensayos clínicos randomizados.

En el caso de una alimentación rica en grasas, ha sido relacionada de forma más consistente con un riesgo incrementado de desarrollar CaP. Se ha descrito como un consumo elevado de grasas animales y saturadas, puede estar relacionado con un riesgo superior de padecer CaP. A la inversa, una la dieta baja en grasas, concretamente en grasas saturadas, puede desempeñar un papel beneficioso gracias a la reducción en la angiogénesis tumoral y la recurrencia de esta enfermedad. Se ha detectado que la vía de señalización del factor de crecimiento insulín-like (IGF)/Akt, puede ser el origen que relaciona la ingesta de grasas en la dieta con el desarrollo y progresión del CaP. En todo caso, los estudios realizados coinciden en que dichos patrones en la alimentación, deben estar presentes desde edades precoces de la vida para poder relacionarse con algún efecto.

Se han descrito *factores ambientales no relacionados con la dieta* que se encuentran implicados en la etiopatogenia del CaP. Unos, podrían incrementar el riesgo de desarrollar la enfermedad, destacando la exposición al humo de tabaco, fenómenos infecciosos e inflamatorios de la glándula prostática, así como la exposición profesional al cadmio, a herbicidas y pesticidas. Teniendo en cuenta los datos hasta la actualidad, la vasectomía no debe influir en el riesgo de padecer CaP. En el otro extremo, existen factores como la exposición a los rayos ultravioletas o el uso de fármacos quimiopreventivos (Finasteride, Dutasteride), en los que se ha observado una menor incidencia en el desarrollo de CaP. (6, 7)

Tras todo lo expuesto con anterioridad, el proceso de la carcinogénesis en el CaP es un fenómeno lento resultante de la interacción tanto de factores constitucionales como ambientales que pueden aumentar el riesgo de padecer esta enfermedad. En la mayoría de los casos es necesario la confluencia e interrelación de múltiples factores, siendo preciso la valoración de estos en grandes series de pacientes, que incluyan gran variedad de factores. En caso contrario, si evaluamos un factor de forma aislada, podremos correr el riesgo de obtener un resultado contradictorio o bien falta de valor estadístico.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Histológicamente, el tipo adenocarcinoma supone la es- tirpe más frecuente, con constituyendo más del 95% de las neoplasia malignas prostáticas. Los carcinomas de his- tología ductal son en cambio infrecuentes, constituyendo aproximadamente el 1.3% de los carcinomas prostáticos. Se conocen otros subtipos histológicos como pueden ser el carcinoma mucinoso, carcinoma acinar intralobular, car- cinoma ductal y el tumor de patrón escirro o de células pe- queñas. (10, 11)

La localización de estos tumores generalmente es multifo- cal. Predominantemente asientan en la zona periférica de la glándula prostática (en más del 70%), siendo en esta locali- zación, tumores accesibles a la exploración por tacto rectal. En un menor porcentaje se ubican en la zona transicional (10-15%) o en la próstata central (5-10%).

El origen histológico de estos tumores es controvertido. Como se detalló en el anterior apartado, existe un incre- mento en el riesgo de padecer CaP relacionado con la edad, y esto refleja como las células de la glándula prostática pre- sentan una resistencia a los factores de riesgo cancerígenos y como el proceso de carcinogénesis de estos tumores pre- senta un curso lento.

La *neoplasia intraepitelial protática* (PIN), ha sido establecida como lesión preneoplásica del CaP. La evidencia hasta la fe- cha señalan como la inflamación de la glándula prostática a causa de agentes infecciosos o ingesta de carcinógenos po- drían constituir un desencadenante en la tumorigénesis de estos tumores. Por diferente vía, se observa como la suma de alteraciones genéticas junto con la activación en la vía de señalización andrógena, son capaces de provocar el es- tímulo, proliferación y crecimiento de las células tumorales.

La *atrofia inflamatoria proliferativa* (PIA), ha sido descrita re- cientemente como una lesión en la fase preneoplásica, que se encuentra en íntima relación con la inflamación crónica, poniendo de manifiesto la gran importancia de los proces- os inflamatorios en la patogénesis del CaP. (11)

Esta enfermedad se caracteriza por ser una entidad muy he- terogénea, constituida por una gran diversidad de células estromales y epiteliales.

DETECCIÓN PRECOZ Y SCREENING

Debemos distinguir entre el concepto de *screening o criba- do poblacional*, como el examen sistemático de todos los varones asintomáticos, pero en riesgo de padecer la enfer- medad, del término *detección precoz*, que representa la ex- ploración de casos de forma individual. (10, 12)

El objetivo primordial de las dos intervenciones es el diag- nóstico del CaP en un estadio precoz, en el que la enfer- medad es curable, logrando una reducción de la mortalidad específica de cáncer así a la vez que se conserva la calidad de vida en base a la edad del paciente.

En 1994, desde la Administración de alimentos y medica- mentos (*Food and Drug Administration* o FDA), se estable- ció la determinación del PSA en sangre como prueba de

screening del CaP así como la exploración de la glándula prostática mediante tacto rectal. Gracias a la introducción de este screening, se registró un descenso significativo desde principios de 1990 en la mortalidad por CaP ajus- tada por la edad (entre un 45% y 70%), aunque no existe evidencia nivel 1 de que esté asociado a una reducción en la mortalidad por CaP.

Posteriormente y en hasta la actualidad, el screening del CaP mediante el test de PSA ha sido cuestionado, debido al elevado riesgo de sobrediagnósticos y sobretratamien- tos en tumores que no representan una amenaza en la es- peranza de vida de nuestros pacientes, con el consiguient- e gasto sanitario y de atención médica.(12)

El *Grupo de Trabajo sobre Servicios Preventivos de los Esta- dos Unidos* (USPSTF), actualizó las recomendaciones en 2018 que establecen que la toma de decisión en el criba- do de CaP debe ser individualizada e informada en todos aquellos varones con edades comprendidas entre los 55 y 69 años. Estas indicaciones pretenden un mejor y más equilibrado uso del test de PSA en la detección tempra- na de esta enfermedad, con la consiguiente reducción de tratamientos excesivos, manteniéndose el descenso en las cifras de mortalidad derivadas del CaP.

Las principales sociedades urológicas han actualizado sus guías y recomendaciones en la implementación del test de PSA como estrategia de screening en varones asinto- máticos.

Sin embargo no existe consenso respecto a cual debe ser la edad de inicio para la realización del screening así como cual debe ser la cifra de PSA que establezca la reco- mendación de realizar una biopsia de la glándula prostá- tica así como cual debe ser el seguimiento más apropiado durante dicho screening. Lo más extendido en la reali- zación del screening dentro de la práctica clínica es, la determinación de PSA en varones entre los 50 y 75 años, ampliándose su realización a partir de los 40 años en ca- sos seleccionados. No se ha demostrado un beneficio en mayores de 75 años, debido a diferentes factores como son la comorbilidad, la esperanza de vida, sumado a la baja probabilidad de mortalidad cáncer específica dado el alto índice de tumores de características indolentes en varones en esta franja de edad. (10,12, 13)

Estas guías internacionales, en su mayoría, coinciden en la importancia que tiene una adecuada información al paciente, sobre cuáles son los potenciales beneficios, así como de los efectos secundarios derivados del screening con el test de PSA, debiendo consensuar con ellos la acti- tud a seguir y tomar una decisión informada.

ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS

La sospecha inicial del CaP se establece generalmente tras un tacto rectal (TR) anormal y/o un ascenso anormal en las cifras de PSA. El diagnóstico definitivo precisa de la realización de una biopsia prostática, habitualmente llevada a cabo mediante una aguja guiada por *ecogra- fía transrectal* (ETR), principal técnica diagnóstica en el estudio del CaP. Una vez realizada, el anatomopatólogo

establece, a través del examen histopatológico, un grado primario y secundario de Gleason, así como la extensión del tumor. (6, 7)

La detección precoz, así como la caracterización precisa de la enfermedad, son fundamentales para una posterior elección de la estrategia terapéutica más oportuna o bien establecer un cambio de estrategia.

Hallazgos en la exploración física

Supone el punto de partida en el despistaje del CaP, conjuntamente con una correcta historia clínica del paciente. Se lleva a cabo mediante el examen digital rectal, que permite una estadificación local manual de la enfermedad ya que nos proporciona información en cuanto a si existe o no extensión del tumor por fuera de la cápsula de la glándula prostática (cT1-T2 en el caso de tumores intracapsulares o bien cT3-T4 si se sospecha enfermedad extraprostática). (10)

El CaP en su mayoría, crece en la zona periférica de la glándula prostática, pudiendo ser detectado mediante TR siempre que la dimensión de la enfermedad sea $\geq 0,2$. (14)

En el caso de obtener un TR patológico, existe una indicación absoluta de realizar biopsia prostática. Un TR alterado se correlaciona con riesgo superior de obtener una puntuación de Gleason más alta. Pese a ello, aproximadamente un 25-50% de los TR patológicos, presentan posteriormente una biopsia positiva para CaP.

El TR se asocia con una sensibilidad y especificidad en la detección de enfermedad confinada al órgano del 50% y 80% respectivamente. Se estima que en el 18% de los casos, el CaP es detectado exclusivamente tras un TR sospechoso, con independencia de las cifras de PSA del paciente. Así es que un TR alterado en pacientes que presenten cifras de PSA < 2 ng/ml, el valor predictivo positivo es del 5%-30%.

Sin embargo, el TR es una técnica que puede verse asociada a una infraestadificación de la enfermedad, entorno a un 50 %, así como a una supraestadificación, en aprox. un 20%, debido fundamentalmente a un fallo en la correlación entre el estadio T clínico" y T patológico.

Pese a estas limitaciones, el TR es la prueba de elección recomendada en la evaluación del estadio T, salvo casos seleccionados.

Biomarcadores: Antígeno prostático específico (PSA)

Proteasa sérica de la familia de las calicreínas, descubierta por Wang et al (1979) en el tejido de la glándula prostática. Es producida primariamente por las células epiteliales prostáticas, siendo la responsable de una correcta licuefacción del semen.

Su identificación e implementación como biomarcador en sangre en el screening del CaP desde hace más de 20 años, ha supuesto una revolución en el manejo clínico de esta enfermedad. (13, 14)

Los niveles plasmáticos de PSA en sangre se relacionan con la probabilidad de que el paciente presente un CaP; a ma-

yor valor, mayor es esta probabilidad y más avanzado el estadio de la enfermedad. De igual forma, se ha constatado como los niveles sanguíneos de PSA, el volumen de la enfermedad y su estadio patológico se encuentran interrelacionados. Una elevación de PSA debería confirmarse siempre mediante una segunda determinación, excepto ante casos con alta sospecha de que exista un tumor avanzado o el paciente presente síntomas relacionados con CaP. En caso de cifras de PSA > 4 ng/ml, es recomendable realizar pruebas diagnósticas específicas. (6, 7)

Aquellos varones de 40 años con PSA > 1 ng/ml y de 60 años con PSA > 2 ng/ml, presentan mayor riesgo de metástasis de CaP o de muerte a largo plazo.

Sin embargo, se debe tener en cuenta que el PSA es un marcador con una alta órgano-especificidad pero poco específico de enfermedad. Puede elevarse ante situaciones que supongan un daño en la membrana basal de las células epiteliales de la glándula prostática, como en aquellos fenómenos inflamatorios (prostatitis) o en la hiperplasia benigna de próstata. El tacto rectal puede producir una elevación transitoria del PSA (0.26-0.4 ng/ml).

Existen una serie de recomendaciones previas a la realización de una determinación de PSA:

- Ausencia de eyaculación 48 h previas.
- Descartar infección activa.
- Ausencia de biopsia prostática la semana anterior.
- Ausencia de resección transuretral de próstata 6 semanas anteriores.

Es importante tener en cuenta las limitaciones del PSA como marcador del CaP, como su falta de especificidad que puede conllevar la toma de biopsias innecesarias, o la detección de CaP indolentes clínicamente no significativos clínicamente con baja probabilidad de evolucionar a una enfermedad potencialmente mortal. Sin embargo, el PSA ha demostrado ser mejor factor predictivo de CaP como variable independiente, que TR o *ecografía transrectal* (ETR) sospechosos. El PSA constituye el biomarcador clínico más aceptado en el CaP, con especial valor en la monitorización de la enfermedad hacia la progresión o recurrencia tras un tratamiento radical.

Se han evaluado diferentes biomarcadores derivados el PSA. La velocidad de PSA y el tiempo de doblaje de PSA, no aportan información adicional en el diagnóstico. La densidad de PSA, es de utilidad en los pacientes candidatos a vigilancia activa si la cifra es < 0.15. El cociente PSA libre/PSA total, está relacionado con un menor riesgo de CaP si el valor es > 20-25% (para PSA < 10 ng/ml). La isoforma pro-PSA, como proenzima inactiva del PSA, presenta mayor especificidad, capacidad diagnóstica y valor predictivo positivo y negativo que el PSA y el PSA libre. Constituye un mejor biomarcador en la detección de enfermedad si cifra de PSA entre 2-10 ng/ml. En el caso del tiempo de duplicación de PSA o de la velocidad de PSA, funcionan como marcadores pronósticos gracias a su relación con la biología tumoral, ya que seleccionan aquellos pacientes que presentan un riesgo incrementado de fracaso y mortalidad. (15)

En los últimos años, se ha incorporado un nuevo test de biopsia líquida conocido como Select Mdx, recomendado por la *European Association of Urology* (EAU) por su mejor caracterización pronóstica combinado con factores clínicos tradicionales de riesgo como son la edad, PSA, TR, volumen prostático e historia familiar. Este test detecta la sobreexpresión de RNAm no codificante de genes DLX1 y HOXC6 en orina, tras masaje prostático mediante PCR inversa. Permite identificar el riesgo de padecer cáncer de próstata agresivo con un alto valor predictivo negativo de 94% y bajo valor predictivo positivo de 27%. Las posibles indicaciones de este test son:

- Ante alta sospecha de CaP y RM negativa
- PIRADS 3 en RM para decisión sobre biopsia
- Selección de pacientes candidatos a RM
- Utilidad en primera biopsia y en posteriores

Se han descrito otros biomarcadores como es el gen de fusión TMPRSS2-EGR, que se encuentra sobreexpresado en aprox. el 50% de los pacientes diagnosticados de CaP. Se mide en el sedimento de orina y está asociado con una alta especificidad (93%) y un alto valor predictivo positivo (94%) en el diagnóstico del CaP aunque su sensibilidad es baja (37%). Su presencia podría asociarse con una mayor agresividad de la enfermedad, riesgo de diseminación a distancia y de mortalidad, aunque se necesitan más estudios que permitan conocer su papel clínico y su valor pronóstico.

Biopsia de la glándula prostática

La BTE (biopsia prostática transrectal ecodirigida) constituye el gold estándar como prueba diagnóstica en la confirmación histopatológica del CaP ante la sospecha bioquímica, clínica y/o de imagen. Según la EAU, la indicación de realizar una biopsia prostática debe establecerse según la cifra de PSA, ante un TR sospechoso, considerando la edad del paciente, comorbilidades potenciales y opciones de tratamiento. Ante una elevación de PSA aislada, se recomienda su confirmación tras varias semanas y en el mismo laboratorio. (6, 7, 10)

La biopsia prostática, además de confirmar el diagnóstico de la enfermedad, nos proporciona información respecto al grado histológico empleando para ello el sistema de Gleason, aportando información de vital importancia sobre el pronóstico del CaP. El grado de Gleason también se relaciona con el estadio patológico final. Según la EAU, el grado de Gleason representa un score que comprende valores del 2 al 10, donde la puntuación 2 representa tumores bien diferenciados con menor agresividad y en el extremo opuesto, 10, tumores poco diferenciados y más agresivos. Este score se obtiene del sumatorio del patrón primario y secundario (patrones histológicos más frecuentes en la pieza), graduados del 1 al 5 según su nivel de diferenciación. Es recomendable para una adecuada evaluación del Gleason y de la carga tumoral, la obtención entre 8 y 12 cilindros, debiendo dirigirse dichas biopsias lo más próximo posible de la zona posterior y lateral de la glándula periférica, y tomar muestras adicionales de aquellas áreas con alta sospecha de enfermedad. (10)

Tabla 2. Comparación del Grado de Gleason con la clasificación ISUP.

Grado de GLEASON	ISUP
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4 o 3+5 o 5+3)	4
9-10 (4+5 o 5+4 o 5+5)	5

En el año 2014, la ISUP (*International Society of Urological Pathology*) elaboró un nuevo sistema de clasificación del CaP, el grado modificado de Gleason, basado en la anatomía patológica. Establece los grados del 1 al 5, y los correlaciona con el grado tradicional de Gleason (Tabla 2).

El porcentaje de tejido afecto en relación con el porcentaje total del material obtenido (cilindros), constituye un predictor independiente de afectación ganglionar, extensión extracapsular y afectación de márgenes quirúrgicos.

Son indicaciones que indican la recomendación de repetir una biopsia prostática:

- Elevación y/o persistencia de PSA
- Sospecha mediante TR de CaP
- Proliferación de acinos atípicos y de pequeño tamaño en la glándula prostática
- Presencia de neoplasia intraepitelial prostática de alto grado en varios focos

El intervalo óptimo es controvertido; A mayor tiempo entre ellas, mayor tasa de detección.

Podemos optar entre distintos métodos en la realización de biopsias prostáticas como es la biopsia cognitiva, biopsia "in bore", así como el sistema de fusión/navegación/co-registro. Todas ellas se caracterizan por su elevada precisión en la detección de CaP clínicamente significativo frente a las biopsias tradicionales sistemáticas, más aún en pacientes con antecedente de biopsias negativas.

Diagnóstico por imagen

Completar el estudio del tumor mediante unas adecuadas técnicas de imagen, es fundamental en la detección, diagnóstico de extensión, estadiaje tumoral, elección del tratamiento y seguimiento del paciente. Existen diferentes técnicas que nos proporcionan información anatómica como la ecografía, la radiografía simple, la *tomografía computarizada* o TC y la *resonancia magnética nuclear* o RM. También disponemos de otras técnicas que nos aportan información funcional como la *tomografía por emisión de positrones* o PET, la gammagrafía ósea así como técnicas específicas y avanzadas de RM (espectroscopia) y la tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT). (6, 10)

Radiografía simple

De gran utilidad en el estudio del hueso en aquellos pacientes que refieran clínica sospechosa. Es importante recordar que no es capaz de detectar enfermedad ósea hasta que la ganancia o ganancia ósea mineral se sitúa entorno al 50%. Es indicación de realizar un TC o RM en el caso de que se necesite valorar el riesgo potencial de fractura, debido a su alta sensibilidad en la detección de lesiones corticales óseas, fundamentalmente aquellas de naturaleza osteoblásticas. (10)

Ecografía prostática

La *ecografía prostática transrectal* (ETR) representa la prueba de diagnóstico por imagen más empleada en el estudio del CaP. Reúne diferentes ventajas: información sobre el tamaño prostático y su anatomía, técnica portátil, de bajo coste, fácil uso, no emplea radiaciones ionizantes, es capaz de aportar imágenes de la glándula en tiempo real facilitando diferentes intervenciones prostáticas guiadas por técnica de imagen como el tratamiento de braquiterapia, la realización de biopsias prostáticas. (10)

Pese a ello también debemos conocer sus limitaciones: limitación en la diferenciación entre el tumoral y tejido prostático normal. Habitualmente, el CaP se describe radiológicamente como una imagen hipoeoica no siendo específica de esta enfermedad, pudiendo confundirse con procesos benignos, o bien debutar como una lesión isoecoica (puede suceder hasta en el 40% de los tumores prostáticos), dificultando su diagnóstico.

La implementación de nuevas técnicas basadas en el ultrasonido, como la elastografía, el doppler, la ecografía computarizada o con contraste mejorado, están intentando mejorar la capacidad de detección de la ecografía prostática. En el caso del doppler-color con contraste mejorado, permite diferenciar entre los pequeños vasos de la glándula prostática sana y tumoral, así como se caracteriza por un elevado valor predictivo positivo en el diagnóstico de la enfermedad si se compara con la ETR, pese a tener una sensibilidad menor. En el caso de la espectroscopia, nos permite conocer en mayor profundidad la microarquitectura del tejido tumoral facilitando su diferenciación del tejido sano. Desde la incorporación de la RMN y los estudios funcionales, se ha comenzado a conseguir una mayor precisión en la capacidad de detección.

Tomografía computarizada (TC)

Esta prueba diagnóstica se caracteriza por su elevada sensibilidad en la detección de afectación extracapsular del tumor así como ganglionar tanto metastásica como visceral. Respecto a la detección de afectación ganglionar a nivel pélvico, su sensibilidad es baja, en torno a un 36%, pero característicamente su especificidad es alta, del 97%. Está por ello indicada su realización en aquellos casos en los que exista un riesgo alto de diseminación metastásica. (10)

Sin embargo, su utilidad clínica es limitada en el proceso de estadificación local del CaP. Es recomendable su indicación en aquellos estadios tumorales cT3 o cT4 al diagnós-

tico, así como en aquellos más precoces, cT1 o cT2, pero que presenten una elevada probabilidad de diseminación ganglionar, o superior al 10% basándonos en datos del normograma. Podría solicitarse en casos de ausencia de descenso a valores indetectables del nivel de PSA o bien ante elevación progresiva del PSA hasta valores detectables con aumento del valor en dos o más determinaciones. Por último, en aquellos casos que presenten un TR alterado o un incremento del PSA tras recibir *tratamiento de radioterapia* (RT) siempre que el paciente pueda optar a un tratamiento oncológico sistémico o local de rescate.

Resonancia Magnética Nuclear (RM)

El uso de la RM en la estadificación del CaP ha ido creciendo en los últimos años. En la actualidad, gracias a los avances tecnológicos en esta técnica de imagen han hecho que proporcione una imagen morfológica de alta resolución y detalle en la localización y definición de la extensión del tumor en la próstata. (10, 16)

Con el desarrollo de la *RM multiparamétrica* (RMmp), se ha logrado combinar información anatómica (secuencias morfológicas T2 en tres planos y T1 axial) e imagen funcional (evaluación de las lesiones sospechosas en T2) y secuencias dinámicas con gadolinio. (17)

Dickinson y cols publicaron en 2011 la primera guía que estableció las indicaciones clínicas y cual debía ser el protocolo de realización de la RMmp de próstata.

El progresivo aprendizaje en la interpretación de esta prueba sumado al desarrollo tecnológico, la RM es actualmente más sensible en la detección del CaP clínicamente significativo. Expertos coinciden en definirlo como: CaP Gleason ≥ 7 (3+4, que presente componente 4 prominente no predominante) y/o con un volumen $> 0,5$ cc y/o con extensión extraglandular. La RMmp ha demostrado una excelente sensibilidad en CaP Gleason > 7 en la correlación con los resultados de la PR.

Existen diferentes indicaciones en las que se encuentra recomendada la realización de una RMmp de próstata. Algunas de ellas son: incremento en las cifras de PSA o Select Mdx positivo y biopsias prostáticas negativas, en varones inferiores a 55 años y/o que presenten un elevado tamaño prostático superior a 100 cc prueba con la intención de guiarnos en la realización de una primera biopsia, detección de lesiones clínicamente significativas permitiendo direccionar la biopsia prostática mediante el co-registro o fusión con imagen ecográfica transrectal en tiempo real, seguimiento de pacientes en programa de *vigilancia activa* (VA), identificación de pacientes con opciones a terapia focal, establecer el estadio local de la enfermedad, sospecha de recurrencia local ante recidiva bioquímica tras RT o PR. Otro dato importante es que la RMmp es capaz de detectar tumores localizados en la región anterior, que no hayan sido identificados mediante biopsias sistemáticas.

Entre el amplio abanico de indicaciones potenciales de esta técnica de imagen, su indicación más frecuente es ante el diagnóstico del CaP clínicamente significativo en pacientes con datos que nos hagan sospechar la existencia de la enfermedad, como el incremento en las cifras de

PSA, sospecha clínica o a la exploración física por TR, y que pese a ello, presenten biopsias transrectales previas negativas. Esto es debido a su gran utilidad en la localización del tumor, habiendo demostrado disminución de la mortalidad cáncers específica, reducir las biopsias de repetición innecesarias, ayudar en la toma de decisión de la mejor estrategia de tratamiento, y ser muy válida como guía en el seguimiento de las lesiones detectadas, convirtiéndose en la piedra angular en el diagnóstico del CaP. (10, 16, 17)

En la actualidad, la RMmp constituye un elemento sólidamente instaurado y primordial en el algoritmo diagnóstico de la enfermedad tumoral prostática, pudiendo afirmar que se trata de la mejor prueba de imagen en la identificación de tumores clínicamente significativos prostáticos.

Estudios de imagen funcional

Responsables de la detección de procesos patológicos gracias al empleo de sondas moleculares específicas que han sido marcadas con radionucleidos. El estudio de PET con FDG (18F-fluorodesoxiglucosa), presenta limitaciones en la evaluación de esta enfermedad debido a la excreción del radiotrazador por la orina (enmascaramiento de la glándula prostática), sumado a la baja avidéz de los diferentes tipos histológicos en el CaP por la FDG. (6, 10)

La incorporación del 18F Colina PET-TC (cloruro de fluorocolina) ha supuesto un gran avance en el diagnóstico de estos tumores, la detección de recidiva local y/o metástasis ganglionares ú óseas. Su captación no es específica de las células del CaP, puede observarse en algunas patologías prostáticas benignas como la hiperplasia prostática benigna, la prostatitis crónica o la hiperplasia intraepitelial prostática de alto grado. Las indicaciones de esta prueba pueden resumirse en: pacientes con recaída bioquímica (PSA > 1 ng/ml) e imágenes convencionales negativas o no concluyentes (permite detectar enfermedad metastásica ganglionar y/o a distancia; con menor precisión de enfermedad local), estadificación inicial de la enfermedad regional y a distancia del CaP en pacientes con riesgo intermedio desfavorable/alto riesgo, biopsia dirigida en pacientes de alto riesgo con PSA elevado y biopsias repetidas negativas. (10)

Recientemente, se ha incorporado como técnica en el estudio diagnóstico del CaP el PET-TC con Galio 68 PSMA o antígeno de membrana prostático específico. Este antígeno es una proteína transmembrana tipo II expresada en caso todos los CaP primarios y metastásicos. Se ha observado como los niveles de este antígeno aumentan paralelamente al estadio y al grado del tumor, junto con la aneuploidía y ña recurrencia bioquímica. Teniendo en cuenta esta sobreexpresión del *antígeno prostático específico de membrana* (PSMA por sus siglas en inglés) en el 90-100% de los tumores prostáticos, lo convierten en un marcador de tejido, de gran utilidad en el diagnóstico y tratamiento dirigido. Entre sus indicaciones podemos destacar: estadificación en pacientes de alto y muy alto riesgo y en el caso de recidiva bioquímica en pacientes con PSA > 0.5 ng/ml.

Se han desarrollado equipos de PET-RM que aúnan los datos que aporta la imagen molecular del PET con la RM 3T. Constituyen la llamada RM molecular, estando aun por

determinar su papel en la estadificación tumoral y en el diagnóstico de estos tumores.

Por último, la SPECT-TC preoperatoria se emplea en la detección de posibles ganglios centinelas, fundamentalmente aquellos ubicados fuera del área de linfadenectomía extendida (área presacra/pararrectal, paraaórticos o próximos a la pared abdominal anterior). Esta información es de vital importancia en el abordaje terapéutico de estos tumores.

Gammagrafía ósea

Prueba diagnóstica de mayor sensibilidad en la detección de enfermedad metastásica en el hueso, siendo su tasa de falsos negativos < al 1%. Es importante recordar que la tasa de falsos positivos puede ser alta a causa de procesos inflamatorios como la artritis o bien la existencia de tumores óseos benignos. (6, 10)

Es una prueba indicada en el diagnóstico de extensión del CaP de alto riesgo como puede ser: Gleason \geq 8, cT3-T4, PSA \geq 20 ng/ml en cT1, PSA \geq 10 ng/ml en cT2, y ante la existencia de síntomas que nos hagan sospechar la existencia de enfermedad metastásica ósea.

Podríamos valorar su realización tras PR con PSA no indetectable o que se eleve hasta alcanzar niveles detectables con incremento en dos o más determinaciones sucesivas, así como tras tratamiento de radioterapia con elevación del PSA o tacto rectal patológico siempre que sean subsidiarios de recibir un tratamiento local de rescate o sistémico.

CLASIFICACIÓN TNM. GRUPOS DE RIESGO Y FACTORES PRONÓSTICOS

La correcta elección de la estrategia de tratamiento en el abordaje del CaP se fundamenta en la realización de una adecuada estadificación de la enfermedad, evaluando la extensión de la misma a la vez que analizamos su riesgo asociado y se establece un pronóstico. (6, 7)

Con la información que disponemos en la actualidad, es posible aproximarnos a conocer qué probabilidad tiene un cáncer concreto de evolucionar circunscrito a la glándula o de diseminarse a los ganglios linfáticos regionales, cual es el riesgo de ese cáncer de progresar a distancia y ocasionar metástasis tras el tratamiento. Diferentes variables clínicas determinan la actitud terapéutica así como la realización de determinadas técnicas en el diagnóstico y estadiaje de la enfermedad. Estas son: el estado general, edad, esperanza de vida, estado general, comorbilidades, sin olvidar las preferencias del paciente.

En 1997, la *American Joint Committee on Cancer* o AJCC, estableció el conocido sistema de clasificación TNM en el que se determina el Tumor o T, la existencia de afectación ganglionar o N así como la enfermedad a distancia o M, logrando así un estadificación global de la enfermedad. Con posterioridad fue aprobado *Union for International Cancer Control* o UICC. Desde entonces, este sistema de clasificación ha sufrido varias modificaciones, publicán-

Tabla 2. Clasificación clínica TNM del CaP, 8ª Ed. (cTNM).

T – Tumor 1 ^{ario}		
Tx		No evaluable
T0		Ausencia de enfermedad
T1		Tumor no palpable ni visible por imagen (clínicamente inaparente)
	T1a	Hallazgo histológico casual en < 5 % o menos del tejido reseado
	T1b	Hallazgo histológico casual en > 5 % del tejido reseado
	T1c	Hallado en biopsia por punción
T2		Enfermedad limitada a la glándula prostática ¹
	T2a	Afecta a la mitad de un lóbulo o <
	T2b	Afecta a > la mitad de un lóbulo (no a ambos lóbulos)
	T2c	Afecta a ambos lóbulos
T3		La enfermedad se extiende más allá de la cápsula prostática ²
	T3a	Extensión extracapsular (uni/bilateral), incluida diseminación microscópica al cuello vesical
	T3b	Invasión de una o ambas vesículas seminales
T4		Enfermedad fija o que invade estructuras adyacentes (excluidas las vesículas seminales): recto, pared pélvica, esfínter externo, músculos elevadores
N – Enfermedad ganglionar regional ³		
Nx		No evaluable
N0		Ausencia de enfermedad ganglionar regional
N1		Afectación ganglionar regional
M – Enfermedad metastásica a distancia ⁴		
Mx		No evaluable
M0		Ausencia de enfermedad metastásica a distancia
M1		Enfermedad metastásica a distancia
	M1a	Ganglios linfáticos no regionales (iliaca común)
	M1b	Extensión ósea
	M1c	Otros focos
<p>1 Hallazgo histológico tras biopsia por punción de Tumor en uno o ambos lóbulos, no siendo visible en pruebas de imagen ni palpable ni visible (T1c).</p> <p>2 Si existe extensión de la enfermedad al vértice cápsula de la glándula sin sobrepasarla (cT2).</p> <p>3 En caso de metástasis < 0,2 cm (pN1mi).</p> <p>4 En caso de > de una afectación metastásica, debe indicarse la categoría más avanzada.</p>		

Tabla 3. Clasificación anatomopatológica TNM del CaP, 8ª Ed. (pTNM).

T – Tumor 1 ^{ario} 1		
T2		Enfermedad confinada a la glándula prostática
T3		Enfermedad con extensión extraglandular
	T3a	Afectación extraglandular o microscópica del cuello vesical ²
	T3b	Afectación de vesícula(s) seminal(es)
T4		Invasión rectal, músculos elevadores del ano y/o pared pélvica
N – Enfermedad ganglionar linfática regional		
Nx		Ganglios linfáticos regionales excluidos en la muestra
N0		Ausencia de ganglios linfáticos regionales positivos
N1		Afectación metastásica en ganglios linfáticos regionales
<p>1 No existe clasificación pT1</p> <p>2 Indicar mediante "R1" en caso de márgenes quirúrgicos positivos (enfermedad microscópica residual)</p>		

dose en el 2017 la 8ª edición, vigente en la actualidad (Tablas 2-4). (11, 18)

En primer lugar, el *estadio T* representa la extensión del tumor primario a nivel local, pudiendo ser su crecimiento exclusivamente intracapsular (T1-T2) o bien extracapsular (T3-T4). Esto se establece según diferentes parámetros:

hallazgos exploratorios en el TR, información histopatológica de la biopsia prostática siendo necesario reflejar número y localización de las biopsias positivas, y estudios de imagen como la ETR, aunque, como se comentó con anterioridad, debido a su baja sensibilidad y limitaciones en la estadificación del estadio T, podría estar indicada la realización de una RM en determinadas situaciones. (11)

Tabla 4. Estadios mediante el TNM del CaP. 8ª Ed.

Estadio	T	N	M
I	T1-T2a	N0	M0
II	T2b-T2c	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T4	N0	M0
IV	Cualquier T	N1	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1

En cuanto al *estadio N*, sabemos que cifras elevadas de PSA, el estadio T2b-T3, un bajo grado de diferenciación y la invasión perineural, se correlacionan con un mayor riesgo de metástasis ganglionares. Es de gran utilidad la valoración mediante modelos predictivos de análisis multivariantes o normogramas validados, los cuales, gracias a la combinación de diferentes variables, permiten establecer el riesgo de que el paciente presente diseminación de la enfermedad a nivel ganglionar. (11)

Y, por último, en lo referente al *estadio M*, debe tenerse en cuenta si existe sintomatología clínica. La localización más frecuente de diseminación es el hueso, en siendo raro la existencia de metástasis visceral en ausencia de enfermedad ósea. La prueba establecida como gold estándar en el despistaje de metástasis óseas es la gammagrafía ósea constituyete. Otras localizaciones de diseminación frecuentes son: ganglios no regionales, hígado, pulmón, glándulas suprarrenales, cerebro y piel. (11)

En cuanto al pronóstico, el CaP puede dividirse en tumores clínicamente significativos, término que engloba aquellos tumores con alto riesgo de diseminación y letalidad, o bien, aquellos relativamente indolentes. Es de vital importancia poder distinguirlos para establecer el abordaje clínico más apropiado en cada caso.

Basándose en el valor pronóstico del grado histológico, la AJCC (8ª Ed) establece un sistema de clasificación para subdividir a los pacientes diagnosticado de CaP en 5 grupos pronósticos. Estos son: Gleason 6 ($\leq 3 + 3$) constituye el Grupo 1, Gleason 7 (3+4) el Grupo 2, Gleason 7 (4+3) el Grupo 3, Gleason 8 el Grupo 4 y por último, Gleason 9 y 10 el Grupo 5 (Tabla 5). (18)

Tabla 5. Grupos pronósticos del CaP, AJCC 8ª Ed.

WHEN T IS...	AND N IS...	AND M IS...	AND PSA IS...	AND GRADE GROUP IS...	THEN THE STAGE GROUP IS...
cT1a-c, cT2a	N0	M0	<10 ng/mL	1	I
pT2	N0	M0	<10 ng/mL	1	I
cT1a-c, cT2a	N0	M0	≥ 10 , <20 ng/mL	1	IIA
pT2	N0	M0	≥ 10 , <20 ng/mL	1	IIA
cT2b-c	N0	M0	<20 ng/mL	1	IIA
T1-2	N0	M0	<20 ng/mL	2	IIB
T1-2	N0	M0	<20 ng/mL	3	IIC
T1-2	N0	M0	<20 ng/mL	4	IIC
T1-2	N0	M0	≥ 20 ng/mL	1-4	IIIA
T3-4	N0	M0	Any	1-4	IIIB
Any T	N0	M0	Any	5	IIIC
Any T	N1	M0	Any	Any	IVA
Any T	Any	M1	Any	Any	IVB

Abbreviation: PSA indicates prostate-specific antigen. ^aNote that, when either PSA or grade group is not available, grouping should be determined by T category and/or either PSA or grade group, as available.

La Guía de la EAU, en base a la clasificación de D'Amico de bajo, intermedio y alto riesgo, diferencia el riesgo del CaP en base a tres factores pronósticos: PSA, grado de Gleason y estadio clínico. (Tabla 6) (13)

Tabla 6. Clasificación de riesgo de la EAU.

Bajo riesgo	Riesgo intermedio	Alto riesgo	
PSA < 10 ng/mL y Gleason < 7 (ISUP 1) y cT1-2a	PSA 10-20 ng/ml o Gleason 7 (ISUP 2-3) o cT2b	PSA > 20 ng/ml o Gleason > 7 (ISUP 4-5) o cT2c	Cualquier PSA Cualquier Gleason (cualquier ISUP) cT3-4 o cN+
LOCALIZADO			LOCALMENTE AVANZADO

Tabla 7. Clasificación de riesgo basada en biopsias dirigidas por RMN.

Bajo riesgo	Riesgo intermedio	Alto riesgo	Muy alto riesgo
PSA < 10 ng/ml y Gleason < 7 (ISUP 1-2) y cT1-2a	PSA 10-20 ng/ml o Gleason 7 (ISUP 3) o cT2b	PSA ≥ 20 ng/ml o Gleason 8 (ISUP 4)	PSA ≥ 20 ng/ml o Gleason 9 o 10 (ISUP 4-5) o ≥ cT2c

De esta forma podemos agrupar a pacientes que, tras recibir un tratamiento oncológico primario (cirugía o radioterapia), presenten un riesgo parecido de recaída bioquímica (FB). De esta forma podemos diferenciar un grupo de pacientes que van a pertenecer al *bajo riesgo de diseminación ganglionar* (Gleason ≤ 6, PSA < 20 ng/ml y ≤ cT2a), con una probabilidad baja de afectación ganglionar, aproximadamente inferior al 7-10%, pudiendo no realizarse estadificación N y recibir directamente un tratamiento con intención curativa. Este grupo presenta una supervivencia cáncer específica a 10 años tras prostatectomía radical (PR) del 83%, disminuyendo al 46% en el caso del grupo de riesgo intermedio y 29% en el de alto riesgo.

La combinación del cTNM, PSA y grado de Gleason en la biopsia, presentan capacidad de predicción independiente y mayor potencia predictiva del estadio patológico real, que la evaluación de cada uno de ellos por separado. Es por ello que se han desarrollado normogramas de estadificación como la Tabla de Partin y la Fórmula de Roach. (6, 18)

Ploussard G. et al, publican en 2020 un nuevo sistema de estadificación del grupo de riesgo en base al resultado obtenido en biopsias guiadas por RMN y el pronóstico de estos tumores tras el tratamiento quirúrgico (Tabla 7). (18)

Y por último la NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*), también establece una clasificación de riesgo del CaP (Tabla 8). (10)

Tabla 8. Clasificación de riesgo de la NCCN para el CaP. FRI: factor de riesgo intermedio.

Muy bajo riesgo (cumplir todos los criterios)
T1c Gleason < o igual 6/ISUP 1 PSA < 10 ng/ml < 3 cilindros positivos con < o igual 50% de afectación de cada uno y PSA densidad < 0.15 ng/ml
Bajo riesgo (cumplir todos los criterios)
T1-2a Gleason < o igual 6/ISUP 1 PSA < 10 ng/ml
Riesgo intermedio
No criterios de alto ni muy alto riesgo T2b-2c ISUP 2-3 PSA 10-20 ng/ml FAVORABLE: (cumplir todos los criterios) • 1 FRI • ISUP 1-2 • < 50% cilindros positivos DESFAVORABLE (cumplir > o más de:) • 2 ó 3 FRI • ISUP 3 • > 50% cilindros positivos
Alto riesgo (> o igual 1 factor)
T3a Gleason 8/ISUP 4 ó Gleason 9 (4+5)/ISUP 5 PSA > 20 ng/ml
Muy alto riesgo (al menos 1 factor)
T3b-4 Patrón primario Gleason 5 > 4 cilindros con Gleason 8-10/Grupo 4-5
Regional (cualquier T, N1, M0)
Metastásico (cualquier T o N, M1)

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PROSTATA LOCALIZADO

El CaP clínicamente localizado supone una entidad que incluye tumores de diferente pronóstico y una diversa variedad de opciones de tratamiento disponibles en la actualidad. Entre ellos se encuentran: la cirugía mediante la realización de una *prostatectomía radical* (PR), la *radioterapia externa* (RTE), el *tratamiento de braquiterapia* (BT), o bien, para casos que reúnan unas características determinadas, la opción de tratamiento diferido. (6, 7, 10)

El grupo de bajo riesgo representa en la actualidad aproximadamente el 40% del CaP de nuevo diagnóstico, gracias a la implementación del cribado de PSA y los avances en el diagnóstico de la enfermedad. Este grupo de bajo riesgo presenta una gran heterogeneidad en cuanto a su pronóstico, ya que incluye desde tumores indolentes, de crecimiento lento y poco agresivos a tumores con un riesgo de progresión y mortalidad elevados, debiendo recibir estos últimos, una estrategia de tratamiento radical. (10)

Dentro de las estrategias de tratamiento con intención radical como son la PR, la BT intersticial y la RTE con intensificación de dosis, al comparar pacientes con CaP con características pronósticas similares, no se han encontrado diferencias significativas en la *supervivencia libre de enfermedad* (SLE) ni en la tasa de *fracaso bioquímico* (FB). (19)

Es por ello, que la elección del tratamiento óptimo debe establecerse de forma individualizada teniendo en cuenta las características de cada paciente, sus comorbilidades, preferencias tras informarle de los potenciales efectos secundarios derivados de cada técnica de tratamiento, todo ello guiado por el juicio clínico del especialista, disponibilidad de la técnica en el sistema sanitario y un abordaje multidisciplinar de la enfermedad.

Abordaje diferido: *vigilancia activa* y *actitud expectante*

En la actualidad sabemos que existe un porcentaje elevado de pacientes que presentan tumores de próstata localizados, de pequeño tamaño, con un buen grado de diferenciación, que constituyen una entidad conocida como CaP clínicamente no significativo. El aumento en el número de estos casos se debe fundamentalmente al cribado con PSA así como a los sistemas de biopsia prostática multicilindro. (10, 19)

Se ha detectado en un alto porcentaje de pacientes ancianos fallecidos, en el 60-70%, un diagnóstico histológico incidental de CaP, sin haberse observado en la mayoría de ellos, progresión de la enfermedad a lo largo de su vida.

Resulta de vital importancia la detección de estos tumores más indolentes ya que en un principio no se beneficiarían de un tratamiento radical teniendo en cuenta las comorbilidades derivadas del tratamiento, así como su posible repercusión en la *calidad de vida* (CV) y costes socioeconómicos.

A raíz de todo lo expuesto, surgen dos diferentes opciones como maniobras de tratamiento conservador: *vigilancia activa* (VA) y *actitud expectante* (AE).

Vigilancia activa (VA)

Supone la decisión activa de posponer el tratamiento del paciente en el momento del diagnóstico, sometiéndole a un seguimiento estrecho, estableciendo la indicación de tratamiento radical sin demora en caso de que se detecte la existencia de valores umbrales predefinidos que determinan progresión de la enfermedad. Se trata de una estrategia terapéutica válida en el manejo conservador del CaP, conocida también como seguimiento activo. (20)

Recientemente, en los últimos 10 años, la VA fue validada en el manejo de estos tumores con la intención de disminuir la tasa de sobretratamiento en el caso de enfermedad clínicamente localizada y de bajo riesgo. Fue descrito por primera vez por Choo y cols., estableciendo el primer protocolo prospectivo de VA. Fue desarrollada posteriormente en diferentes centros observándose que la VA en la enfermedad clínicamente localizada, siempre que se trate de pacientes bien seleccionados con enfermedad de bajo riesgo, la tasa de progresión y de mortalidad cáncer específica es muy baja. Así mismo se refleja una tasa de intervención radical diferida baja, aunque es preciso un seguimiento a largo plazo de estos pacientes para resultados más definitivos.

Existe una gran diversidad respecto a los criterios de inclusión, conducta de seguimiento y punto de inflexión que marca la recomendación de iniciar un tratamiento activo, evidenciado en una revisión sistemática realizada sobre la VA en 3.900 pacientes con diagnóstico de enfermedad órgano confinada. Los criterios de inclusión en los que existe mas consenso son: esperanza de vida 10-15 años, mayores de 60 años, bajo volumen de enfermedad intraprostática no agresiva incluyendo Gleason 6 (3+3), número de cilindros afectados ≤ 2 con % de afectación de cada cilindro $\leq 50\%$, cT1c-cT2a, PSA ≤ 10 ng/ml, densidad de PSA < 0.20 ng/mL/cc, realización de RM prostática en los últimos 6 meses. Así mismo, deben excluirse de este tipo de maniobra, los pacientes ISUP ≥ 3 , \geq cT2b, lesión extensa en RM a pesar de ser bajo riesgo, mutaciones BRCA 1 y/o BRCA 2, la existencia de invasión linfovascular y perineural, histologías como son el patrón cribiforme, carcinoma ductal e intraductal puro, carcinoma sarcomatoide o de célula pequeña, así como carcinoma neuroendocrino.

El seguimiento durante la VA debe incluir la toma de biopsias de repetición y sistemáticas guiadas por RM, aunque se ha relacionado con un aumento en el riesgo de complicaciones infecciosas y disfunción eréctil. (10)

Se está investigando el papel de determinados estudios genéticos en las muestras tumorales así como el de marcadores biológicos (marcador urinario PCA3) y el del gen de fusión TMPRSS2: ERG o isoformas del PSA (índice PHI), aunque en la actualidad no se encuentran implementados en la práctica clínica diaria. Hasta la fecha, el seguimiento durante la VA debe establecerse en base a la toma de biopsias de repetición, controles seriados de PSA y exploración física mediante TR.

Respecto a los criterios de reevaluación del paciente en VA, se pueden establecer: PSA > 10 ng/ml o tiempo de duplicación de PSA < 3 años, progresión $>$ cT2a, debiendo en

tales casos proponer al paciente la realización de RM seguida de biopsia prostática en base a los hallazgos. En caso de nueva lesión en RM, aumento del volumen tumoral en RM o incremento del PIRADS en RM (*sistema de procesamiento de datos y generación de reportes para imágenes de la próstata*, PIRADS por sus siglas en inglés), indicativos de nueva biopsia. El inicio de un tratamiento activo también puede establecerse provocado por la petición del propio paciente. (20)

Se establecen como criterios de interrupción de VA: voluntad del paciente, progresión en la puntuación de Gleason y progresión del volumen tumoral por un aumento en el número de cilindros afectados o un incremento en el porcentaje de afectación de los mismos. Se ha descrito un índice de interrupción a los 5 años del 14%-40% y a los 10 años del 40%-60%. Respecto a la supervivencia específica de enfermedad, es del 96-100% a 10 años, aunque va a variar según los criterios empleados.

Actitud expectante (AE)

Esta estrategia se basa en la observación dada la evidencia de que gran parte de tumores localizados, con buen grado de diferenciación y tamaño pequeño, desde su diagnóstico presentan un desarrollo lento o incluso no progresan. En este subgrupo de pacientes, existe el riesgo de que el tratamiento radical conlleve un sobretratamiento, más aún en la población anciana dada la mayor frecuencia de comorbilidad asociada conllevando una elevada mortalidad competitiva secundaria. (10, 13)

Término ya establecido antes de 1990, previamente a la implementación del cribado mediante PSA, haciendo referencia al manejo conservador del CaP instaurando, en caso de desarrollar síntomas por progresión local o sistémica, un tratamiento paliativo como la *resección transuretral* (RTU) prostática u otra técnica que mejore el grado de obstrucción del tracto urinario, o bien *hormonoterapia* (HT) o RTE para la paliación de lesiones metastásicas. Por ello es también denominado 'tratamiento guiado por síntomas' o 'tratamiento diferido'.

Constituye una estrategia óptima en el manejo del CaP localizado con esperanza de vida limitada, así como en tumores de baja agresividad en pacientes de edad avanzada. Esto se estableció en el estudio de una gran serie de pacientes (n=19000), de pacientes con edad superior a 65 años, sometidos a AE seguimiento a 5 y 10 años. Aquellos pacientes con un *Índice de comorbilidad de Charlson* (ICC) ≥ 2 , en su gran mayoría fallecieron a los 10 años por motivos diferentes a su CaP. Aquellos pacientes con tumores bien o moderadamente diferenciados que no referían comorbilidad asociada o bien su ICC era de 1, su riesgo de muerte a 10 años fue bajo. En el caso de ICC ≥ 2 , se observó poco impacto de la agresividad tumoral en la supervivencia global (SG) del paciente, indicando que podría haberse evitado la realización de la biopsia prostática y el posterior diagnóstico de la enfermedad. (6)

Es por todo lo expuesto que una inicial valoración de la comorbilidad del paciente y la estimación de su esperanza de vida, constituyen datos de vital importancia en la decisión de la estrategia diagnóstica y terapéutica.

Estrategia quirúrgica

El tratamiento quirúrgico del CaP localizado es la *prostatectomía radical* (PR), que consiste en la extirpación de la glándula prostática ubicada entre la vejiga y la uretra, junto con la resección de las vesículas seminales asegurándose la existencia de suficiente tejido adyacente para conseguir márgenes negativos. (6, 10, 13, 21)

Este tratamiento tiene como objetivo la curación de la enfermedad cuando se diagnostica en un estadio localizado, conservando la continencia urinaria y fecal, y en la medida de lo posible la función sexual. En líneas generales, constituye el tratamiento de primera línea en aquellos pacientes jóvenes con CaP de bajo e intermedio riesgo, cT1c-T2 Nx-N0 M0, con una esperanza de vida mayor a 10 años, estando descrita una SCE del 94% a 10 años. De forma opcional, podríamos proponerlo en pacientes con estadio cT1a-b y larga esperanza de vida.

Sin embargo, es un tratamiento que debe ofrecerse independientemente de la edad, no habiéndose descrito un valor umbral de edad para la PR. La comorbilidad del paciente es un factor muy importante que debe considerarse por el incremento potencial en el riesgo de mortalidad por causas ajenas a la propia enfermedad oncológica. Una correcta estimación de la esperanza de vida del paciente es fundamental en evaluación personalizada y asesoramiento de un paciente sobre el tratamiento quirúrgico. (10)

Existen diferentes vías en el abordaje para llevar a cabo una PR. Las estrategias tradicionales son la cirugía abierta retropúbica y, de forma excepcional, la perineal. En los últimos años se ha ido introduciendo progresivamente la PR vía laparoscópica mínimamente invasiva y la asistida por robot. En la actualidad, la PR laparoscópica asistida por robot ha reemplazado en EEUU al enfoque tradicional de la PR retropúbica, siendo considerada el gold estándar en el manejo quirúrgico del CaP clínicamente localizado. En centros experimentados la PR vía laparoscópica así como la asistida por robot, son consideradas equiparables a las vías de intervención tradicionales, sin evidencia científica que apoye la superioridad de las nuevas vías de intervención en el resultado funcional u oncológico. No se han descrito diferencias respecto al estado de los márgenes quirúrgicos entre los distintos abordajes de la PR. (22)

Pese a ello, la PR vía laparoscópica se ha asociado a una estancia hospitalaria más corta, a una menor necesidad de transfusiones de sangre y a un menor número de complicaciones quirúrgicas en comparación con la PR abierta. En el caso de la PR asistida por robot, metaanálisis reflejan una menor necesidad de transfusión, así como mejores cifras de continencia urinaria y recuperación precoz de la capacidad de erección.

En la elección de la estrategia terapéutica más oportuna en el manejo de estos pacientes, disponemos de los resultados de dos ensayos aleatorizados que comparan la RP retropúbica frente a la AE en el CaP localizado.

Uno de ellos es el estudio SPCG-4, con 23 años de seguimiento, muestra una reducción de la mortalidad específica por CaP a los 18 años (Riesgo relativo RR 0.56, Intervalo de confianza IC del 95% de 0.41-0.77), con un beneficio supe-

rior en varones jóvenes menores de 65 años, *riesgo relativo* (RR) 0.45. En la mortalidad no específica de enfermedad también señala una reducción a favor de la PR, con un RR 0.71 de muerte a los 18 años y un *intervalo de confianza* (IC) del 95% de 0.59-0.86). El riesgo de metástasis en pacientes mayores fue inferior tras PR (RR 0.68).

Por otro lado, el ensayo PIVOT, prospectivo randomizado, no logró reproducir los resultados positivos en SG y SCE. Con una mediana de seguimiento de 10 años, la RP no se asoció a una reducción significativa en la mortalidad no específica de enfermedad oncológica (hazard ratio (HR) 0.88, IC del 95% 0.71-1.08) ni en las cifras de mortalidad cáncer específica (HR 0.63, IC del 95%, 0.36 – 1.09) en el estudio de pacientes con CaP de bajo riesgo. (21)

Por tanto, en la toma de decisión entre la elección de PR versus VA, deben valorarse las características clínicas, radiológicas y patológicas de la propia enfermedad oncológica, la edad y comorbilidades del paciente, sin olvidarnos de cuáles son las preferencias individuales de cada paciente. Podremos optar por la PR como opción de tratamiento radical en el CaP localizado en base a las probabilidades de progresión clínica, el beneficio estimado en supervivencia, teniendo en cuenta los potenciales efectos secundarios derivados del tratamiento. En cambio, constituye una opción de manejo óptima, proponer VA a aquellos pacientes correctamente seleccionados con tumores de curso más indolentes con alta probabilidad de comportarse como tumores insignificantes.

Los estudios que los resultados de la PR frente a la VA en el CaP localizado de bajo riesgo en base a como interfiere la edad, el estado de salud, evaluando también las preferencias del paciente. En este sentido, el deterioro del estado general y la edad avanzada, se han relacionado con un menor beneficio en la mortalidad cáncer específica así como en la esperanza de vida tras PR así como el desarrollo de efectos secundarios derivados del tratamiento quirúrgico.

La preservación de haces neurovasculares constituye uno de los principales predictores de la función eréctil postoperatoria. Así mismo, se ha relacionado con mejores resultados de continencia urinaria. Siempre que se trate de casos debidamente seleccionados, no se ha observado un compromiso en el control oncológico de la enfermedad. (22)

La PR con preservación de haces neurovasculares está indicada en aquellos tumores de bajo riesgo de forma bilateral. Puede realizarse a través de tres planos diferentes: intrafascial, interfascial o extrafascial. La RMmp es de gran utilidad en la elección de aquellos casos susceptibles de preservación de haces neurovasculares.

Esta técnica estaría contraindicada en caso de que se sospeche un alto riesgo de enfermedad extracapsular (cT2c o cT3), grado de Gleason > 7 o más de una biopsia con grado de Gleason > 6 en el lado ipsilateral al tumor.

Respecto a la linfadenectomía, no está recomendada en el bajo riesgo, aunque debe valorarse de forma individualizada.

Tratamiento de radioterapia externa

Según las guías internacionales, constituye una alternativa óptima junto con el tratamiento de braquiterapia (BT) en el tratamiento curativo del CaP localizado. (6, 10, 13)

Durante las últimas décadas, el *tratamiento de radioterapia externa* (RTE), ha sufrido una gran evolución gracias al importante avance tecnológico, mejorando de forma sustancial la técnica de tratamiento lo cual se traduce en una mayor precisión en la administración del tratamiento, la posibilidad de incrementar las dosis de tratamiento sin aumentar el daño en los órganos de riesgo. (23)

El beneficio de la RTE en el CaP localizado de riesgo bajo, ha sido establecido en diferentes estudios que reflejan unos resultados oncológicos a 15 años superponibles a los de la PR aunque el perfil de toxicidad difiere.

Gracias a un mejor entendimiento de la radiosensibilidad en el CaP, sabemos que se trata de un tumor dependiente de dosis, lo que significa que cuanto más elevada es la dosis de irradiación administrada mayor es la probabilidad de control tumoral a nivel prostático. Este hecho ha definido la estrategia de escalada de dosis en el tratamiento de estos tumores. Distintos ensayos randomizados en CaP localizado tratados con RTE con escalada de dosis han evidenciado que la elevación de dosis de irradiación sobre el tumor primario prostático se correlaciona con un incremento significativo tanto en el control local como bioquímico, conllevando un beneficio en la SCE.

Distintos autores (Zietman et al., Zelefsky et al.) han evidenciado un descenso en el riesgo de fracaso bioquímico con la intensificación de dosis superior a 79.2 Gy en el manejo del CaP localizado. Series con tiempo de seguimiento largo, afirman que la dosis supone un factor crítico en el control del CaP localizado, con beneficio demostrado si se eleva la dosis por encima de 78 Gy.

Esta escalada de dosis se ha comparado al tratamiento de RTE con dosis tradicional más conservador, 74-80 Gy frente a dosis de 64-70 Gy. En este metaanálisis en el que se evaluaron siete estudios randomizados, se observa un porcentaje de fallo bioquímico significativamente inferior en el grupo de escalada de dosis (74-80 Gy), $p < 0,0001$ (OR 0,60, IC 95% 0,47-0,76) sin encontrarse diferencias en la mortalidad específica por CaP ni en la mortalidad global. (23)

En los últimos años, se ha propuesto el tratamiento de RTE con esquema de hipofraccionamiento moderado como estrategia terapéutica similar o no inferior a la RTE de fraccionamiento convencional, sin suponer un incremento claro en la toxicidad derivada del mismo.

Pese a la eficacia demostrada de la escalada de dosis en el resultado oncológico del CaP localizado, esta estrategia puede suponer un alto riesgo de toxicidad debido al incremento de dosis en órganos de riesgo adyacentes al tumor, como la vejiga y el recto. En esto también pueden influir factores derivados del propio paciente como la edad y comorbilidades (disfunción vesical, diabetes, hipertensión,...). La localización diaria de la glándula próstata previamente a la administración de tratamiento, mediante

técnicas avanzadas de RTE guiada por imágenes junto con técnicas modernas de planificación de tratamiento como son la IMRT (*RT de intensidad modulada*) y la VMAT (*arcoterapia volumétrica de intensidad modulada*), son esenciales en la administración segura de este tipo de tratamiento radioterápico. Permiten gracias a la precisión del tratamiento, reducir los márgenes, minimizando los efectos secundarios a la vez que incrementan el índice terapéutico.

El beneficio de la hormonoterapia, no se ha demostrado en el CaP localizado.

Se recomienda una dosis de RTE en torno a 76-78 Gy, con un fraccionamiento convencional de 1.8-2 Gy/fracción, mediante IMRT o VMAT e imagen guiada, o bien con un esquema de hipofraccionamiento moderado de 2.3-3.4 Gy/fracción, modalidad más empleada en la actualidad en la mayoría de los centros, pudiendo optarse por diferentes fraccionamientos (70.2 Gy a 2.7 Gy/fracción, 70 Gy a 2.5 Gy/fracción o bien 60 Gy a 3 Gy/fracción). (10)

Recientemente el *tratamiento de radioterapia esterotáxica extracraneal* (SBRT por sus siglas en inglés), se ha introducido en el manejo de estos tumores. Consiste en el ultrahipofraccionamiento o hipofraccionamiento extremo, que se define cuando se administra una dosis por fracción superior a 5 Gy. La gran ventaja es que permite administrar dosis muy altas de tratamiento en muy pocas sesiones, con pocos efectos secundarios descritos. En la actualidad constituye una opción de tratamiento del CaP localizado con uso restringido exclusivamente a ensayos clínicos, debiendo informar adecuadamente al paciente. El esquema de tratamiento más empleado es el de 45.2 Gy (5.65 Gy/fracción) administrado en 8 fracciones.

Tratamiento de braquiterapia de próstata

La *braquiterapia de próstata* (BT) representa una opción óptima en el tratamiento radical del CaP localizado. (6, 10, 24)

Término procede del griego, "*brachys*" cuyo significado es "*corto*". Por ello también es denominada curiterapia. Podemos definirla como: "*todo tratamiento con fuentes radiactivas, aplicadas a corta distancia, en la superficie o en el volumen motivo de irradiación*".

En el tratamiento del CaP, la BT que se realiza se denomina BT intersticial debido a que las fuentes radiactivas van a ser directamente colocadas en el tejido tumoral.

Gracias a las particularidades radiobiológicas y técnicas de esta modalidad de tratamiento de radioterapia, presenta varias ventajas que la convierten en un tratamiento comparable o incluso superior en ciertos aspectos, a las técnicas de tratamiento de RTE modernas (IMRT, VMAT).

Se trata de una técnica de tratamiento de radioterapia con alta conformación, al colocarse las fuentes radiactivas directamente guiadas por control ecográfico, la radiación se administra sobre el tumor prostático directamente sin precisar atravesar órganos sanos en vecindad, y otro aspecto importante es la capacidad de modular la distribución de dosis dentro del volumen de tratamiento. (24)

Otras ventajas de esta técnica es que ofrece la posibilidad de llevar a cabo una dosimetría a nivel de la uretra y rectal, de forma directa, así como indicar en los casos que sea aconsejable, una protección transperineal de la cara anterior del recto mediante la instilación de ácido hialurónico. Para evitar problemas ocasionados por el movimiento de la glándula prostática, se colocan unas agujas guías que van a fijar la glándula durante la realización del tratamiento.

Este tratamiento se realiza de forma ambulatoria en cuestión de uno o dos días, acortando considerablemente la duración total del tratamiento, el paciente lo recibe de forma ambulatoria. Todo esto hace que se trate de una modalidad de tratamiento cómoda para el paciente, con mejor calidad de vida potencial y con menores costes socio-sanitarios.

Valorando esta modalidad de tratamiento desde la radiobiología del tumor prostático, la BT tiene la ventaja de suministrar elevadas dosis de irradiación, con alto nivel de conformación, así como de gradiente de dosis, decreciendo rápidamente la dosis al alejarse de la fuente. Esto facilita una baja exposición a la radiación en tejidos sanos colindantes, lo que conlleva una inferior incidencia de complicaciones.

Brenner y Hall en 1999 establecieron que el índice α/β de las células tumorales en el CaP se encuentra entre 1.2 y 4. Este índice tan bajo supone que el hipofraccionamiento (alta dosis por fracción) como se administra en la BT de alta tasa de dosis (HDR-BT), puede suponer un mayor control de la enfermedad y menores tasas de complicaciones agudas y tardías. (6)

Debido al avance tecnológico en los últimos años, en la actualidad es posible llevar a cabo implantes transperineales sin laparotomía con medidas de radioprotección seguras, sistemas de navegación en tiempo real que mejoran la planificación del tratamiento, anestesia intradural, y en definitiva, constituir una modalidad de tratamiento ambulatorio con grandes series y resultados a largo plazo que muestran unas cifras de control local excelente y escasas complicaciones.

Todo lo referido ha contribuido a impulsar la BT prostática convirtiéndola en una técnica de precisión altamente sofisticada, situándola a la altura del resto de las terapias locales para el CaP, produciéndose durante la última década, un incremento exponencial en el número de pacientes tratados con BT prostática.

Todo lo expuesto hace de la BT una técnica de tratamiento curativo muy precisa, indicada en el manejo del CaP localizado con baja agresividad tumoral.

Braquiterapia de baja y alta tasa de dosis

Podemos diferenciar en base a cual sea la tasa de dosis empleada en el tratamiento de braquiterapia, tres modalidades diferentes: Baja tasa de dosis (LDR de la terminología en inglés *Low Doses Rate*), Media tasa de dosis y Alta tasa de dosis (HDR, de la terminología en inglés *High Doses Rate*). (24)

La ICRU o *Comisión Internacional para las Unidades y Medidas de la Radiación*, publicó las recomendaciones para la realización del tratamiento de BT intersticial en su informe nº 58.

A continuación vamos a describir las particularidades de las dos modalidades implementadas en el tratamiento del CaP, la LDR-BT y HDR-BT.

- **LDR-BT:** se define como baja tasa de dosis aquella tasa de dosis emitida por unidad de tiempo comprendida entre 0,4 y 2 Gy/hora. Se lleva a cabo mediante la colocación de forma diferida y manual, de fuentes radiactivas en el interior de la glándula prostática de forma permanente en el tiempo. Una vez realizado el implante intersticial, la actividad del isótopo va decayendo progresivamente con el transcurso del tiempo. Por este motivo se emplean isótopos radiactivos de vida media corta, ya que se activa inicial en poco tiempo (semanas/meses tras el implante) a cifras muy pequeñas. Estos radioisótopos son: 125 I (59,4 días), 103 Pd (17 días), 198 Au (vida media 2,7 días). No se ha descrito diferencias en el resultado oncológico en cuanto a la utilización de uno u otro radioisótopo. Los dos más comúnmente utilizados son el 125 I y el 103 Pd. Su forma de presentación es en semillas, o bien sueltas o unidas en tiras de 10 por un hilo de sutura de vicryl. Gracias a la baja energía media de los rayos gamma emitidos por estos radioisótopos (125 I, 28 keV; 103 Pd, 28 keV), el propio organismo del paciente va a actuar como barrera natural de radioprotección.
- **HDR-BT:** se define como alta tasa de dosis aquella modalidad de tratamiento de braquiterapia en la que se administra una elevada dosis de radiación en un intervalo de tiempo corto, superior a 12 Gy/hora. Para ello emplea fuentes radiactivas de actividad muy elevada, como es el caso del 192 Ir, con un periodo de semidesintegración de 73,83 días. Con esta modalidad de tratamiento el material radioactivo no es depositado en el interior de la glándula, los implantes son temporales. La energía procedente de la fuente radiactiva es depositada en la glándula prostática retornando tras ello a la unidad de tratamiento conducida a través de un cable flexible al que está soldado. El implante se lleva a cabo mediante un sistema de carga diferida automática, minimizando la exposición al personal profesionalmente expuesto. El tiempo de administración del tratamiento dura pocos minutos. Se precisa por ello que el paciente se encuentre aislado en un búnquer o habitación plomada, siendo vigilado a través de un circuito cerrado de televisión.

La LDR-BT constituye una técnica muy eficaz en el manejo del CaP de bajo riesgo tanto en el control bioquímico y como local. Cuenta con el respaldo de varias series multiinstitucionales con más de 15 años de seguimiento, que reportan supervivencia libre de recaída de PSA de aprox. 92%. (6)

En el caso de la HDR-BT, ha emergido en el manejo del CaP localizado por su potencial beneficio en cuanto al control local de esta enfermedad dado el bajo índice α/β de las células tumorales prostáticas, que justifica una mayor respuesta de las células tumorales a altas dosis por fracción. (10)

La HDR-BT se implementó en el CaP de riesgo intermedio y alto riesgo como sobreimpresión de dosis o boost en combinación con RTE, logrando así escalar la dosis en estos tumores disminuyendo la dosis en tejidos sanos adyacentes. Los centros pioneros en esta estrategia de tratamiento fueron Kiel University (Germany) en 1988, y William Beaumont Hospital (Royal Oak, Michigan) y en el Seattle Prostate Institute en 1991. Tras esta experiencia adquirida en el tratamiento del CaP de riesgo intermedio y alto, se introdujo como tratamiento del CaP localizado de bajo riesgo y riesgo intermedio en monoterapia. Así fue que en 1997 en el William Beaumont Hospital, comenzó a emplearse la HDR-BT en monoterapia, en forma de un único implante seguido de cuatro fracciones de 9.5 Gy, dos veces al día separadas por lo menos por 6 horas entre ellas, con técnica de tratamiento de dosimetría en tiempo real.

Al comparar ambas modalidades de tratamiento de BT, la HDR-BT proporciona diferentes ventajas frente a la LDR-BT. Entre ellas, al tratarse de tumores altamente dosis dependientes, proporciona mayor eficacia radiobiológica al conseguir administrar la mayor dosis de tratamiento posible con dosis biológicas superiores a los 130 Gy. Así mismo, permite optimizar el peso de cada una de las posiciones activas lo cual conlleva una mayor seguridad en la uniformidad y conformación de la dosis y una mejor distribución de la misma, también permite la posibilidad de corrección ante una malposición de alguna de las agujas, es posible llevar a cabo una dosimetría directa a nivel uretral y rectal, se trata de un tratamiento de más corta duración, potencialmente puede suponer una reducción de costes y una protección radiológica completa tanto para el paciente como sus contactos estrechos y el personal sanitario al no ser portador de ninguna fuente radiactiva en su interior.

La experiencia reportada y bibliografía en el tratamiento del CaP localizado con HDR-BT, refleja que se trata de una estrategia efectiva y segura. Ha sido muy debatido cual es la dosis y fraccionamiento más apropiado en esta modalidad de tratamiento, siendo en la actualidad dos fracciones de 13.5 Gy el más empleado. En cuanto al método dosimétrico y técnica de imagen para llevar a cabo el implante, existen diferencias significativas entre centros empleándose tanto la ETR como la TC. Esto supone que los parámetros dosimétricos se encuentren menos estandarizados al compararlo con LDR-BT. Es importante tener en cuenta que el procedimiento de la HDR-BT puede conllevar un mayor consumo de tiempo tanto del personal médico como del radiofísico, pudiendo esto conllevar una limitación en su implementación.

Indicaciones del tratamiento. Contraindicaciones

Debido a la importancia de unificar entre los distintos centros las indicaciones y tratamiento de la LDR-BT, la ABS (*American Brachytherapy Society*) elaboró en 1999 las recomendaciones en la realización del implante de LDR-BT, siendo empleada en la implementación de la LDR-BT en la mayoría de centros hasta la actualidad. (24)

A continuación, en el año 2000, la ESTRO (*European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*), la EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) y la EAU, publicaron en el año 2000, sus recomendaciones gracias al trabajo multidisciplinar de diferentes especialidades implicadas en el tratamiento de estos tumores (oncólogos radioterápicos, radiofísicos, urólogos). (24)

La selección de los pacientes candidatos a recibir dicho tratamiento debe ser cuidadosa y personalizada, con el objetivo de optimizar el resultado oncológico y minimizar la toxicidad.

Existen una serie de *criterios* en la administración de la LDR-BT que podemos clasificar en:

- **Generales:** esperanza de vida > 5 años, descartar enfermedad a distancia, ausencia de enfermedad concomitante que pueda suponer un riesgo quirúrgico inasumible.
 - Son consideradas contraindicaciones relativas el antecedente de radioterapia previa a nivel pélvico o cirugía abdominal, así como la diabetes grave. No constituyen una contraindicación absoluta, se recomienda que sea valorado de forma individualizada.
- **Biológicos:** se engloban como criterios biológicos aquellas características del propio tumor, como enfermedad localizada a nivel prostático y de bajo riesgo definido por $cT < 2c$, $PSA \leq 10$ ng/ml, Gleason ≤ 6 , así como en casos seleccionados de riesgo intermedio definido por $cT2b$ o Gleason 7 o $PSA > 10$ (siempre ≤ 20 ng/ml). Debe tenerse en cuenta el grado de afectación de los cilindros en la biopsia prostática, si es $< 34\%$ el pronóstico es favorable, si $> 50\%$ el riesgo de fracaso bioquímico es superponible a un tumor de alto riesgo.
- **Balísticos:** incluye factores que pueden variar la técnica de tratamiento y la distribución de dosis. Estos son: el arco púbico, tamaño prostático, antecedente de RTU. El término arco púbico hace referencia a la ventana ósea a través de la cual se accede a la glándula prostática mediante las agujas; en el caso de que ésta sea estrecha o pequeña, la distribución de la dosis puede no ser óptima. Es aconsejable un volumen prostático < 50 cc; un volumen superior, puede incrementar el grado de dificultad del implante y la planificación. El antecedente de RTU, dependiendo del volumen de tejido resecaado y de la cicatrización de esa resección, puede ocasionar una distribución de la dosis inadecuada a causa del defecto residual de tejido prostático.
- **Funcionales:** engloba criterios clínicos de cada paciente, siendo recomendable un valor del *International Prostate Symptom Score* (IPSS) ≤ 8 y un valor de flujo máximo evaluado por flujometría ≥ 15 ml/s. De igual forma es aconsejable un volumen prostático ≤ 40 cc, ya que a mayor tamaño prostático, mayor es la probabilidad de retención urinaria tras el implante. Si embargo, no existe un límite establecido en cuanto al volumen de la glándula prostática, en el caso de que el paciente presente una función de vaciado correcta. Se debe tener en cuenta la existencia de antecedente de RTU, ya que puede favorecer el desarrollo de incontinencia urinaria. Según la GEC/ESTRO-EAU, es aconsejable que exista un intervalo de tiempo superior a 6 meses para reducir el riesgo de incontinencia.

Posteriormente, en 2005, el grupo de la *Groupe Européen de Curiothérapie* (GEC)-ESTRO y la EAU (PROBATE), establecieron las recomendaciones sobre las indicaciones de la HDR-BT prostática. Dichas recomendaciones fueron actualizadas en el 2013. En la actualidad, en la mayoría de los centros se aceptan las mismas indicaciones para la realización de la BT prostática transperineal temporal como permanente. (24)

Existen algunas contraindicaciones en la realización de ambos tratamientos como son: afectación de ganglios linfáticos regionales o enfermedad a distancia, confirmación de un riesgo quirúrgico o anestésico alto (ASA IV), que exista una obstrucción uretral severa, deformidades anatómicas, gran volumen prostático > 60 cc, alto defecto quirúrgico tras RTU extensa, antecedente de intervención quirúrgica radical por CaP, esperanza de vida < 5 años, antecedente de neoplasia maligna invasiva (excepto el cáncer de piel no melanoma), exceptuando que el intervalo libre de enfermedad sea superior a tres años. No es recomendable este tipo de tratamiento en aquellos casos en los que la enfermedad afecta $\geq 50\%$ de los cilindros de la biopsia prostática.

Implementación de la técnica

Existen dos técnicas de planificación empleadas para llevar a cabo el implante de LDR-BT prostática, siendo ambas equiparables en términos de control bioquímico y efectos secundarios derivados del tratamiento. La ABS distingue entre Preplanificación o Preplanning y planificación intraoperatoria. (24)

En el caso de la técnica de Preplanificación o Preplanning, inicialmente se lleva a cabo un plan de tratamiento con anterioridad a la realización del implante. Se comienza realizando una ETR para el estudio volumétrico de la próstata, de este estudio se extraen imágenes ecográficas de la glándula prostática sobre las que se definen los volúmenes de interés y se realiza la planificación del tratamiento, elaborándose una dosimetría provisional y estimándose un número total de semillas necesarias, que son encargadas. Tras ello se programa un día para realizar el implante, constituye la segunda fase del proceso. Es preciso reproducir la posición del paciente y la glándula prostática, y se procede a realizar el implante en base al plan propuesto (preplan) con la mayor exactitud que sea posible. Si tenemos en cuenta todo el procedimiento explicado, podemos identificar una serie de posibles desventajas secundarias a variaciones en el grado de relajación de la musculatura pélvica inducida por la anestesia intradural así como derivadas del posicionamiento del paciente. Esto a su vez puede provocar que existan variaciones entre las imágenes adquiridas en el preplan y en el día del implante en cuanto a la forma, volumen y localización espacial de la próstata.

Otra técnica diferente es la *Planificación intraoperatoria*. Mediante esta técnica el proceso de planificación se realiza íntegramente el día del implante en el quirófano. Es preciso establecer previamente el número de semillas aproximado necesarias para realizar el implante, lo cual se estima en base a un normograma basado en el volumen

prostático observado en el estudio de imagen (TC o ETR). En primer lugar se lleva a cabo en quirófano una ETR, las imágenes de dicha prueba son enviadas al sistema de planificación de tratamiento y se lleva a cabo la delimitación de los volúmenes de interés, todo ello en tiempo real. En este punto, podemos diferenciar tres modalidades de planificación intraoperatoria:

- *Preplanning intraoperatorio*: el plan de tratamiento se genera en el quirófano e inmediatamente después se lleva a cabo el implante y ejecución del plan de tratamiento.
- *Dinamic Planning o Planificación interactiva*: en esta modalidad, se captura la posición relativa de cada aguja respecto a la anatomía de la glándula prostática. Tras ello se realiza un cálculo de isodosis en base a la posición real de las agujas en la próstata. En caso de ser preciso por criterios dosimétricos justificados, podría recolocarse alguna aguja o modificar el número de semillas de forma manual, adquiriendo entonces una distribución de isodosis nueva. Esto supone una ventaja respecto a la técnica de preplanning intraoperatorio. Sin embargo, el cálculo de la distribución de dosis se establece en base a la posición de las agujas implantadas, sin tener en cuenta el posible desplazamiento de las semillas tras su implante.
- *Cálculo dinámico de la dosis*: mediante esta técnica se identifica la posición de cada semilla tras ser depositada en la glándula prostática, de forma individual y en tiempo real. Esto conlleva varias ventajas: se minimizan las potenciales dificultades en la inserción de las agujas guías ocasionadas por la interposición del arco púbico ya que es factible modificar la posición del paciente intraoperatoriamente, permite identificar posibles áreas infradosificadas o sobredosificadas y realizar correcciones en base a esos hallazgos en el propio acto quirúrgico; es lo que se conoce como dosimetría intraoperatoria en tiempo real, dicha dosimetría se va actualizando dinámicamente según las posiciones reales de las semillas según se van depositando en la glándula prostática, esta técnica permite tener en cuenta el posible desplazamiento de la glándula prostática durante el implante así como los cambios en el tamaño y forma de la glándula derivados del edema intraoperatorio, y por último, la evaluación postimplante se realiza en el mismo momento de la intervención mediante una dosimetría postimplante intraoperatoria no siendo necesario una postplanificación pasadas 4-6 semanas del implante.

Ambos tratamientos, LDR-BT como HDR-BT, comparten el mismo procedimiento el día de realización del implante en quirófano. El paciente es anestesiado mediante anestesia intradural, se le monitoriza y se le coloca en posición de litotomía con las piernas flexionadas con la intención de lograr una adecuada exposición de la región perineal. Se esteriliza el periné del paciente, se le coloca una sonda urinaria intravesical procediéndose a llenar la vejiga con suero fisiológico. Una vez llegado a este punto, se coloca el stepper que permite transportar la sonda ecográfica y su movimiento de forma precisa. Tras ello, se coloca una plantilla perforada que se conoce con el nombre de template y a continuación se introduce la sonda ecográfica a nivel rectal, dirigiéndola hasta lograr una correcta imagen ecográfica prostática. (24)

A partir de aquí, para realizar la planificación del tratamiento en la LDR-BT, se lleva a cabo una volumetría prostática registrándose imágenes ecográficas de la próstata desde su base hasta el ápex con un espesor de 5 mm. A través del stepper motorizado, se transfieren dichas imágenes al planificador. Se realiza el procesado de las imágenes en el planificador, se contornea en cada uno de los cortes, la próstata así como los órganos de riesgo (uretra y recto). A continuación, en base a la técnica de planificación elegida, se procede a realizar la dosimetría, la inserción de las agujas guías en base a la imagen ecográfica empleando un template o plantilla perforada, colocación de las semillas en el interior de la glándula prostática generándose tras ello, la dosimetría postimplante. En el caso de la HDR-BT, es preciso localizar previamente a la realización del implante, el plano de referencia (corte de mayor sección prostática), así como identificar la uretra y el recto, procediéndose tras ello a insertar las agujas. Todas ellas son posicionadas en el plano de referencia, se identifica la base de la próstata dirigiendo todas las agujas a dicha localización. Estas deben sobrepasar el plano de la base unos milímetros con la intención de compensar la parte inactiva de las agujas y garantizar una adecuada cobertura a dicho nivel. Una vez posicionadas la totalidad de las agujas en la posición deseada, se fijan en el template y se realiza una cistoscopia flexible para garantizar que su localización es la correcta. Tras ello, se llevan a cabo imágenes ecográficas de la próstata cada 5 mm incluyendo desde la base hasta el ápex prostático, son enviadas al planificador para la delimitación de la glándula prostática y órganos de riesgo (uretra y recto) en todos los cortes. Las agujas deben ser localizadas en su posición real y tras ello, se procede a realizar una optimización con el objetivo de lograr una buena cobertura a nivel prostático así como el cumplimiento de las dosis de tolerancia en los órganos de riesgo. Por último, se procede a conectar todas las agujas a la unidad de tratamiento portadora de la fuente radiactiva (^{192}Ir) y, en un corto periodo de tiempo, aproximadamente 8-10 minutos, se administra la dosis planificada en cada una de las agujas insertadas.

La modalidad de tratamiento de HDR-BT cuando se emplea en el manejo del CaP localizado en monoterapia, exige un alto grado de experiencia técnica y de planificación, comparado a cuando su indica combinada con la RTE como sobreimpresión en el tratamiento de pacientes con CaP de alto riesgo. (6, 7)

El grupo de trabajo PROBATE en el seno del *Groupe Européen de Curiethérapie* (GEC)-ESTRO, estableció las recomendaciones sobre la definición y delimitación de los volúmenes de irradiación en LDR-BT prostática. Según dichas recomendaciones, el PTV viene definido por la glándula prostática con un margen tridimensional de 3 mm. La dosis de prescripción en el tratamiento de LDR-BT en monoterapia es de 145 Gy para el ^{125}I y 125 Gy en el ^{103}Pd . La radiación es liberada paulatinamente y de forma continuada a lo largo de aprox. 6-10 meses posteriores, variando este periodo según el isótopo empleado. (24)

En el caso de la HDR-BT en monoterapia, el CTV engloba a la glándula prostática y el PTV se genera añadiendo un margen de 3 mm al CTV. La dosis administrada por frac-

ción puede variar entre centros, siendo lo más habitual la realización de uno o dos implantes con un fraccionamiento de 4-6 fracciones de 600-950 cGy por fracción, con una dosis total entre 3800 cGy y 4200 cGy y un espacio entre ellas igual o superior a 6 horas para favorecer la completa reparación del daño celular subletal producido.

Efectos secundarios

El tratamiento de braquiterapia prostática provoca un fenómeno inflamatorio local, que puede conllevar una serie de efectos secundarios tanto agudos como crónicos. Estos efectos se subdividen en cuatro esferas bien definidas: urinaria, rectal, sexual y, en aquellos pacientes que hayan recibido hormonoterapia, se suma la alteración hormonal. Respecto a los síntomas urinarios, se subdividen a su vez en aquellos derivados de un proceso obstructivo-irritativo y/o de la incontinencia urinaria. (6, 7, 24)

Esta toxicidad debe evaluarse en base a escalas. Permiten unificar y caracterizar mejor el grado de toxicidad. Disponemos de las siguientes escalas:

La CTCAE (de sus siglas en inglés *Common Toxicity Criteria for Adverse Events*) establece cinco grados: leve o grado 1, moderado o grado 2, severo o grado 3, efecto adverso que supone un compromiso para la vida o grado 4 y por último, muerte derivada del efecto adverso o grado 5.

Las escalas de la RTOG y de la EORTC, diferencian entre aquellos efectos producidos en la fase aguda o crónica, así como distintos grados para establecer la severidad de la toxicidad desarrollada por el paciente tras el implante. Así, denominan como grado 0 cuando el paciente se encuentra asintomático, grados del 1 al 4 como toxicidad sucesivamente en aumento hasta llegar al grado 5, que refleja el fallecimiento del paciente ocasionado directamente con la toxicidad producida.

Y por último contamos con la escala LENT/SOMA (de sus siglas en inglés *Subjective, Objective, Management and Analytic/The Late Effects on Normal Tissues*), desarrollada por la RTOG y la EORTC, que evalúa y clasifica el grado de toxicidad tardía producida tras el tratamiento realizado. Distinguen 5 grados, que comprenden desde el grado 1 donde se engloban síntomas leves que no precisan indicar ningún tratamiento para su manejo, hasta grado 5 que constituye el fallecimiento del paciente o fallo de algún órgano como consecuencia directa de la toxicidad ocasionada.

En cuanto a la toxicidad en la función *urinaria*, durante la fase aguda, la sintomatología predominante suele ser de tipo obstructiva y/o irritativa. La clínica que refieren la mayoría de los pacientes es de aumento de la frecuencia urinaria, urgencia urinaria y disminución del calibre miccional. Habitualmente sucede entre el primer y tercer mes tras el implante, pudiendo empeorar durante este tiempo, normalizándose habitualmente a los 12-24 meses. En un pequeño porcentaje de pacientes, entre el 10-20%, la recuperación completa puede requerir que transcurran hasta 2 o 3 años. La instauración de tratamiento con un fármaco α antagonista (Tamsulosina, Terazosina), puede mejorar esta sintomatología, debiendo recordarse al paciente la importancia de mantener unas medidas higiénico-dietéticas óptimas,

evitando los alimentos irritantes a nivel vesical como puede ser la cafeína, así como mantener una hidratación adecuada con el objetivo de que la orina se conserve la mayor parte del tiempo con una dilución apropiada. (6, 24)

Otra complicación que puede suceder en la fase aguda es la retención urinaria. Su incidencia es muy variable, entre el 3%-22%, influyendo la selección del paciente, el equipo técnico así como la técnica empleada. No existen estudios que evalúen adecuadamente si existen factores predictivos en la incidencia de esta complicación. Se ha relacionado con la dosis de tratamiento administrada sobre la uretra. En la mayoría de los casos, los síntomas obstructivos se observan poco tiempo después de la realización del implante, indicando la relevancia del efecto traumático a nivel de la glándula prostática así como la existencia de una posible predisposición a la obstrucción relacionada con el procedimiento. Distintos autores han evaluado estos factores predictivos. Así, Lee et al., observaron como el volumen prostático preimplante evaluado por ecografía, el volumen blanco en la planificación, el número de agujas así como el volumen de la próstata evaluado en la TC tras el implante, constituyen factores predictivos con significación estadística de sufrir una retención urinaria. Terk et al., analizaron el valor como factor predictivo del IPSS pretratamiento y del empleo del tratamiento hormonal neoadyuvante, observándose retención urinaria en el 5.6% de los casos. Bucci et al., observaron que la retención urinaria se desarrolla precozmente tras llevar a cabo el implante como una complicación temprana que suele resolverse, en los primeros 2 meses tras el implante. Evaluaron que en un bajo porcentaje, aprox. en el 15% de los pacientes de su serie, fue necesario la colocación de un catéter vesical para la resolución de la retención, aunque solo en el 3% de los casos se tuvo que mantener colocado de forma prolongada en torno a unos 90 días. Un valor elevado del IPSS, superior o igual a 15, fue el principal predictor en los pacientes que precisaron colocación de catéter, relacionándose también con una duración superior de la cateterización. Otro factor relevante es el antecedente de diabetes, aumenta al doble el riesgo de cateterización sin conocerse con exactitud los mecanismos implicados en ello. Por concluir, podemos establecer una serie de factores que se encuentran relacionados con el riesgo de desarrollar una retención urinaria tras un implante de BT: función miccional deteriorada (flujo máximo <10 ml/s), volumen de glándula prostática aumentado, elevación del IPSS basal (≥ 15), número de agujas y el volumen de la zona de transición. (6, 24)

La *incontinencia urinaria* constituye la complicación que más temor conlleva en el manejo del CaP órgano confinado. El riesgo secundario al tratamiento de braquiterapia es muy variable entre las distintas series, rondando entre el 0% y el 85%. Esto puede justificarse por diferentes factores, como al proceso de recogida de datos, la variación existente en la definición de incontinencia empleada, en ocasiones el paciente no comunica que sufre esta complicación. Entre las series publicadas, Talcott reportó el índice más alto de incontinencia urinaria; los pacientes habían recibido tratamiento con carga homogénea de semillas, se registró una dosis a nivel uretral alta y la incidencia de fibrosis fue elevada. Sin embargo, en pacientes

que presentan una buena continencia urinaria basalmente, el riesgo de presentar esta complicación urinaria tras el tratamiento de BT prostática es poco frecuente. En el caso de que exista un antecedente de RTU, este riesgo se eleva. Es por ello las recomendaciones en cualquier paciente que haya recibido tratamiento de BT y que posteriormente precise una RTU, que la resección practicada sea la menor posible, siendo preferible optar por una técnica de cérvico trigonoprostatectomía como maniobra terapéutica. Así mismo, se recomienda en todo paciente con antecedentes de tratamiento de BT prostática, ser cautos y valorar el caso con el oncólogo radioterápico con anterioridad a llevar a cabo cualquier maniobra quirúrgica a nivel pélvico, dadas las potenciales complicaciones secundaria.

En un bajo porcentaje de pacientes, pueden referir *aumento de la frecuencia urinaria y disuria*, transcurrido 1 y 3 años del implante. Esto puede deberse a la existencia de una leve *estenosis uretral*, localizada, derivada de un proceso de cicatrización tras el tratamiento. Lo más frecuente es que revierta con la realización de una dilatación a nivel del meato urinario. En la literatura disponemos de escasas referencias en cuanto a la incidencia de la estenosis uretral secundaria al tratamiento de BT prostática. En las series que registran esta complicación refieren una incidencia del 10-12% a los 5 años, localizada habitualmente en la región bulbomembranosa de la uretra.

Respecto a la *toxicidad rectal*, supone una complicación menos frecuente debido al pequeño área de irradiación rectal en la BT prostática, que supone habitualmente unos 2-3 cm. Estos síntomas cuando aparecen suelen consistir en una *alteración del ritmo intestinal*, con elevación en el número de deposiciones y urgencia rectal, siendo lo más común, que cedan poco tiempo tras el implante. Se ha descrito, hasta en un 15% de los pacientes, la existencia de *rectorragias* de pequeña cuantía sin repercusión clínica y con buena respuesta a medidas locales. Es importante tener en cuenta que tras un tratamiento de BT prostática deben evitarse en la medida de lo posible la realización de maniobras agresivas a nivel rectal como puede ser una cauterización la realización de una biopsias, dado el elevado riesgo de que se ocasionen úlceras a nivel rectal o incluso fístulas de manejo muy complejo. (6, 7, 24)

En la esfera rectal, el efecto secundario derivado del tratamiento BT más es la aparición de una *fístula prostato-rectal*. Cuando esta complicación sucede, lo más habitual es que precise la realización de una colostomía. Se trata de una complicación con una incidencia muy baja, según las diferentes series publicadas, del 0.3-0%, siendo discretamente superior en la serie de Wallner et al., quien reportó una incidencia de colostomía debida a fístula rectal del 3.3%.

Otros efectos secundarios rectales son la proctitis rádica, la úlcera rectal y la colitis rádica, con una incidencia de aparición muy baja.

Con el objetivo de disminuir todo lo posible la toxicidad a nivel rectal derivada del tratamiento de BT prostática, se comenzó a realizar con anterioridad a la realización del tratamiento, una inyección transperineal local en la grasa perirrectal de ácido hialurónico. De esta forma se logra incrementar la separación fisiológica entre la glándula prostática

y el recto, disminuyendo la incidencia de complicaciones a nivel rectal.

Evaluando las alteraciones en la esfera *sexual*, la disfunción eréctil es una complicación frecuente e inherente en el contexto de cualquiera de los tratamientos de elección en el manejo del CaP localizado. En el caso de la LDR-BT, está descrito un menor riesgo asociado de desarrollarla. Ha sido descrito como aprox. el 79-94% de los pacientes que son capaces de mantener una erección normal antes de la realización del implante, no se ve afectada tras el tratamiento. Es algo relativamente frecuente, que los pacientes describan una disminución en el volumen de eyaculación, y en aprox. un 5% de los pacientes refieren tener orgasmos sin eyaculación. Otro síntoma que en ocasiones refieren es cierta molestias durante la eyaculación, que en ocasiones es cede tras perder la actividad el implante. (6, 24)

Revisando lo publicado sobre la HDR-BT en monoterapia en cuanto a su perfil de toxicidad, existen datos de series muy diversas, en cuanto a las dosis y fraccionamientos empleados, que describen un aceptable grado de toxicidad asociada. La HDR-BT en monoterapia administrada en varias fracciones de tratamiento al compararse con la LDR-BT, se ha correlacionado con una incidencia inferior de clínica urinaria aguda de tipo irritativa (aumento en la frecuencia urinaria, disuria, urgencia miccional) así como dolor rectal. También, a largo plazo, se ha registrado una incidencia inferior en la incidencia de polaquiuria, disuria, urgencia miccional así como de la toxicidad rectal moderada o grado 2. Pese a ello, puede existir un riesgo más elevado de desarrollar hematuria tras la realización del implante.

Es cierto que hasta la fecha, al tratarse de una técnica más reciente en el tratamiento de estos tumores, el menor tiempo de seguimiento y la heterogeneidad entre las series en cuanto a la selección de los pacientes, dosis y fraccionamientos del tratamiento, complica poder establecer comparación entre ellas y unas conclusiones claras. Se necesita un mayor tiempo de seguimiento para evaluar la evolución de estos pacientes tras la realización del implante y el perfil de toxicidad a largo plazo.

CALIDAD DE VIDA

Generalidades. Concepto de calidad de vida

En la actualidad, con el avance de la medicina, resulta insuficiente abordar la salud exclusivamente desde un ámbito médico centrado en la detección y el tratamiento de las enfermedades así como en el alivio del dolor. Es por ello que de forma progresiva y gracias a estos avances médicos, el término salud ha ido adquiriendo un carácter más global englobando otros componentes que interfieren en la vida del paciente además de de las manifestaciones biológicas. (25, 26)

El concepto calidad de vida (CV) se introdujo por primera vez en 1966, en EEUU, en la National Library of Medicine. En un comienzo, la presencia de trabajos que investigaran sobre la CV era prácticamente despreciable. Únicamente

encontramos el artículo de “Medicina y calidad de vida” (Elkinton, 1966) publicado durante ese año. No obstante, el crecimiento en cuanto a su interés científico fue exponencial. En 2004, se registraron en PubMed en la National Library of Medicine un total de unos 38.341 artículos sobre CV, de los cuales 7.937 realizados en el campo de la oncología. (6, 7)

Al introducirnos en el concepto de CV, su definición es compleja y puede presentar diferentes matices según el autor. El término CV engloba por un lado el funcionamiento de todos los órganos de una persona así como su propia percepción de bienestar.

Las distintas definiciones de la *CV Relacionada con la Salud* (CVRS) tiene como origen las definiciones establecidas por la *Organización Mundial de la Salud* (OMS) sobre Salud y CV. La salud fue definida en 1948, como “un estado de completo bienestar físico, emocional y social y no sólo como la ausencia de enfermedad”. Años después, en 1994, definieron la CV como la “percepción del individuo de su posición en la vida en el contexto de la cultura y sistema de valores en los que vive y en relación con sus objetivos, expectativas, estándares y preocupaciones”. (25)

En base a todo lo expuesto, es importante reseñar que debe ser prioritario en la valoración médica, una correcta evaluación de la CVRS del paciente, ya que se correlaciona con la repercusión sobre el bienestar social, espiritual, físico y psíquico que puede conllevar cualquier enfermedad.

Afortunadamente, la investigación sobre la CVRS ha presentado un crecimiento exponencial en los últimos años. En la actualidad podemos decir que, como variable de resultado de salud percibida y teniendo en cuenta la importancia de la medicina personalizada en el paciente, constituye una medida fundamental de los resultados en salud y un objetivo central en la asistencia sanitaria.

Sin embargo, este crecimiento en cuanto a su interés científico, no se ha correlacionado con su implementación en la práctica clínica diaria. Su escasa implementación en las consultas contrasta con el desarrollo de instrumentos más perfeccionados que nos transmiten cada vez más información de interés sobre sus resultados. Se ha observado que la CVRS establece una relación de predicción respecto a la utilización de recursos sanitarios, con la mortalidad así como con la limitación funcional, de forma independiente al de otras variables. La CVRS permite una visión más integral y global, complementando el resto de información ob-

tenida, algo que no se logra obtener con otras variables fisiopatológicas o biomédicas de enfermedad. Otro aspecto a tener en cuenta es el incremento progresivo que ha experimentado la esperanza de vida de la población, siendo fundamental evaluar la calidad de vida frente a la cantidad, estableciendo una monitorización del estado de salud de la población. Además, no hay que olvidar la importancia de la CV en todas aquellas enfermedades de elevada mortalidad, en las que la CV constituye un objetivo terapéutico fundamental.

La evaluación de la CVRS precisa analizar diferentes aspectos de la vida o situación del paciente que se definen como *dimensiones*. En un comienzo se analizaba la dimensión de la función física, establecida por Karnofsky et al en 1947, pero posteriormente la evaluación de la CVRS ha ido desarrollándose convirtiéndose en un término multidimensional y subjetivo. Aunque las diferentes dimensiones que lo constituyen están habitualmente relacionadas unas entre otras, proporcionan información de diferentes dominios de la vida del paciente, y ponen de manifiesto la necesidad de una interpretación más compleja que si se tratara de realizar una única medición global. (26)

Existen diferentes dimensiones siendo las más empleadas en los estudios sobre CVRS las que nombramos a continuación:

- *Funcionamiento emocional*: evalúa el impacto que la ansiedad, depresión o cualquier forma de sufrimiento psicológico o déficit de bienestar emocional, puede interferir en las actividades diarias.
- *Funcionamiento social*: analiza en que magnitud los problemas de salud física o emocional impactan en el ámbito social del paciente, ya sea con sus contactos estrechos como la familia o amigos, así como aquellos más lejanos, como compañeros de trabajo, conocidos., mostrando especial atención al desarrollo de aislamiento y nivel de autoestima, que en muchas ocasiones están presentes en las enfermedades crónicas.
- *Funcionamiento físico*: mide en que manera la salud puede interferir en las actividades físicas de la vida cotidiana del paciente como realizar algún esfuerzo moderado o intenso, ya sea subir escaleras, cargar peso, así como las actividades necesarias para su cuidado personal.
- *Funcionamiento cognitivo*: evalúa la existencia de alteraciones cognitivas como alteración en la atención, de

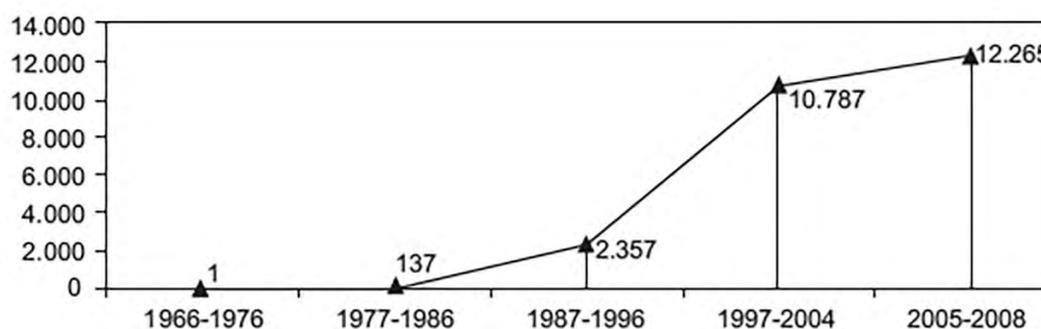


Figura 3. Referencias bibliográficas registradas en PubMed entre 1966 y 2008 con los términos “Quality of Life” AND “Questionnaire”.

la memoria o del estado de alerta, y si estas alteraciones representan un impacto negativo en sus actividades cotidianas o en su trabajo.

- *Rol funcional*: evalúa si la alteración en la salud del paciente afecta a sus actividades cotidianas o a su trabajo, así como al rendimiento y tipo de actividades comunitarias.
- *Dolor*: analiza cual es el grado de dolor que siente el paciente relacionado con la patología diagnosticada y si este dolor implica un impacto negativo en su vida diaria. La evaluación del dolor conviene realizarla por separado a la dimensión "funcionamiento físico", dada la gran diversidad en la percepción y tolerancia que existe entre individuos.
- *Percepción de salud general y de bienestar*: evaluación personal de la salud que integra salud actual, resistencia a enfermar y perspectivas.
- *Síntomas (dirigidos específicamente a cada patología)*.

La totalidad de los tratamientos oncológicos están asociados a unos beneficios y efectos secundarios potenciales, siendo necesario conocerlos, y tenerlos en cuenta en la elección del tratamiento así como informar adecuadamente al paciente de su existencia y de su posible impacto en la CVRS. En el caso de CaP, la gran mayoría de los pacientes, un 81%, son diagnosticados en enfermedad localizada, contando en la actualidad con varias opciones de tratamiento todas ellas con excelentes resultados en cuanto al control tumoral. (6, 13)

Sin embargo, para realizar una elección de la estrategia de tratamiento correcta, es importante que sea personalizada teniendo en cuenta además de factores propios de la enfermedad como el estadio, otros propios del paciente como su edad, su estado cognitivo, estado general de salud, esperanza de vida y preferencias personales. Como hemos visto, efectos derivados del tratamiento pueden repercutir negativamente en los distintos dominios que componen la CVRS, conllevando una pérdida del sentido de bienestar psicológico, físico y social del paciente.

Profundizando en el factor psicológico, los efectos derivados del tratamiento pueden conllevar una alteración del estado emocional del paciente desarrollando sentimientos como la vergüenza como sucede habitualmente ante la alteración del ritmo intestinal y la incontinencia fecal o urinaria. Aquellos que desarrollan disfunción eréctil, ésta puede conllevar un impacto negativo en la percepción de masculinidad del paciente así como en la relación íntima con su pareja al verse alterada su actividad sexual habitual. Todo esto puede conllevar una situación de tensión y tristeza, aumentando el riesgo de que sucedan cambios en las relaciones interpersonales del paciente. A su vez en algunos pacientes todo esto puede conllevar su deseo de aislarse, derivado de la pérdida de interés por las relaciones afectivas de quienes tiene a su alrededor. (26)

Por todo lo expuesto, la CVRS ha ido ganando en el paso del tiempo cada vez mas relevancia integrándose en la evaluación de los protocolos terapéuticos. Es responsabilidad del médico que valore al paciente, ya sea Urólogo como Oncólogo, de evaluar cual es la opción terapéutica más aconseja-

da para el paciente atendiendo tanto al resultado oncológico como los efectos secundarios derivados del mismo, transmitirle esa información al paciente, con la intención de promover una adecuada CVRS acorde a la esperanza de vida del enfermo.

Instrumentos de medición

El principal déficit asociado a la evaluación de los síntomas que pueden derivar de las complicaciones o efectos adversos que supone cualquier tratamiento oncológico y como van evolucionando en el tiempo, es el análisis subjetivo de los mismos. Esto supone un riesgo de que su medición no sea la real. La complejidad de la CVRS, que como se explicó previamente está compuesta de diferentes aspectos a analizar, no debe ser medida de forma directa, sino indirectamente transformándola en una variable sintética constituida a su vez por la agrupación de variables intermedias llamadas dimensiones. Cada dimensión es imprescindible ya que evalúa y cuantifica un aspecto específico, conformando entre todas el concepto global de la CVRS. (26)

Para una correcta evaluación de cada una de las dimensiones que conforman la CVRS, son precisos instrumentos de medida que midan de forma objetiva y lo más preciso posible cada una de estas dimensiones. Disponemos para ello de cuestionarios que siempre deben ser previamente validados, y cuantifican el daño percibido por el paciente así como el posible impacto en su vida diaria. Habitualmente están constituidos por escalas compuestas por una serie de preguntas cerradas siempre acordes al nivel cultural e idioma del paciente. Cada escala se propone medir una dimensión o característica específica (funcionamiento físico, funcionamiento emocional, percepción de bienestar...), basándose en un nivel de medida específico ya sea ordinal, nominal, razón o intervalo. No existe la opción de respuestas correctas o incorrectas. Para una correcta evaluación es preciso que se realice un seguimiento temporal, valorando al paciente en un primer momento basal previo al tratamiento oncológico y en diferentes momentos tras el mismo.

Es importante recordar que la CVRS es una entidad multifactorial, que no puede ser medida de una forma unidimensional. Así mismo, la CVRS se puede ver afectada según el enfoque que se aplique a la medición. Es debatido cómo establecer cuales de estas dimensiones deben medirse, que valor aplicar a cada una de ellas así como acotar la valoración a aquellos dominios que pueden verse afectados por la salud dentro del concepto de CVRS.

Inicialmente en los años 70, los cuestionarios carecían de utilidad clínica debido fundamentalmente a su gran extensión. Con el transcurso del tiempo y el avance en esta materia, dichos cuestionarios fueron evolucionando hasta la actualidad, representando una amplia variedad de cuestionarios validados tanto específicos como generales con una constatada sensibilidad, validez, reproducibilidad y sencilla administración.

En 1995 fue formado el Grupo WHOQOL, constituido por la OMS como grupo multidisciplinar de expertos con el

objetivo de consensuar diferentes aspectos en el campo de la medición de la CVRS, con su posterior validación por parte de los diferentes equipos de investigación en la materia. Dicho grupo de expertos determinaron varias características obligatorias que debían cumplir los sistemas de medición de la CVRS: subjetivas, abarcar sentimientos positivos y negativos, multidimensionalidad, y ser capaces de medir la variabilidad en el tiempo. (25)

Podemos definir distintos criterios para clasificar los instrumentos de medida de la CVRS. Sin embargo la clasificación más aceptada es la establecida por Guyatt et al., que diferencian entre instrumentos específicos de una enfermedad y genéricos.

Aquellos definidos como cuestionarios genéricos, no pretenden dirigirse a ningún tipo de patología específica, determinan cual es la CV general de la población. Para ello reúnen gran parte de las dimensiones previamente comentadas. Gracias a que incluyen un espectro diverso de dimensiones de la CVRS, es posible emplearlos tanto en la población general como en grupos reducidos de pacientes específicos. (26)

En base a cual sea su estructura se pueden subdividir en:

- *Perfiles de Salud*: engloban dimensiones genéricas, permitiendo realizar comparaciones de la CVRS global entre pacientes que presentan distintas patologías. Se trata de cuestionarios tradicionales de CV.
- *Medidas de Utilidad o Preferencia*: específicamente diseñados para efectuar estudios de costes y toma de decisiones con una implicación económica.

Respecto a los *perfiles de salud*, se trata de instrumentos que miden la CVRS desde un punto de vista genérico, siendo posible comparar el estado de salud entre pacientes con patologías distintas, siendo capaces de identificar diferentes estados de salud así como detectar cuales son las áreas de la CV que más interfieren con la vida de una persona. Su gran inconveniente es su baja sensibilidad en la detección de pequeños cambios en el estado de salud de un síntoma concreto, no siendo los más apropiados para identificar cual es el impacto de una intervención sanitaria sobre la CVRS ligado a una patología en concreto. Disponemos de diferentes perfiles de salud siendo los más empleados: *Medical Outcomes Study 36-Item y 12-Item Health Survey* (SF-36, SF-12), *Euro-QOL (EQ-5D)* y *Nottingham Health Profile* (NHP). Se trata de cuestionarios multidimensionales que reportan puntuaciones tanto globales como específicas de determinadas dimensiones, siendo muy útiles para establecer comparaciones entre patologías o poblaciones diferentes.

Aquellos establecidos como *cuestionarios específicos* constituyen instrumentos que evalúan la CVRS ligada a procesos específicos o bien enfermedades como puede ser la obesidad, diabetes, hiperplasia benigna de próstata, dispepsia, SIDA., o bien a determinados grupos de personas como ancianos, niños, drogodependientes... Es por ello que se dirigen de forma exclusiva a aquellos aspectos específicos del estado de salud, e reúnen aquellas dimensiones de la CVRS específicas de una patología, capacidad funcional o grupo de pacientes establecido. Es por ello que presentan alta sensibilidad y permiten diferenciar grupos de pacientes con

la misma sintomatología que reflejan un estado de salud diferente, al mismo tiempo que miden el impacto que un determinado tratamiento sobre la enfermedad evaluada, puede ocasionar sobre la CVRS.

Sin embargo es importante tener en cuenta que estos cuestionarios específicos de CVRS nunca constituyen un instrumento diagnóstico. Reflejan síntomas que pueden estar relacionados con la enfermedad, pero el objeto nunca se centra en la frecuencia o magnitud de dichos síntomas sino en el impacto que estos pueden ocasionar en la alteración del bienestar del paciente. Estos cuestionarios son capaces de detectar estas diferencias en cuanto a la mejora o detrimento de la CVRS tras el tratamiento administrado y evolutivamente en el tiempo. Son sensibles principalmente al cambio e incluyen aspectos relevantes siempre relacionados con una patología específica.

Existen variados cuestionarios específicos dirigidos al CaP, siendo los de aplicación más común traducidos y validados al castellano, los siguientes: EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-PR25, IPSS o *International Prostate Score System*, EPIC o *Expanded Prostate Cancer Index Composite*, IIEF o *International Index of Erectile Function*, FACT-G o *General Functional Assessment of Cancer Therapy* y FACT-P o *Prostate Cancer Treatment Outcome Questionnaire*.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sung H, et al. Global Cancer Statics: GLOBOCAN Estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71:209-49.
2. Las cifras del cáncer en España, SEOM, Feb 2022. Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf
3. Disponible en: <http://www.cancer.net/> (Última consulta: Septiembre 2022)
4. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. *Cancer Statistics, 2021*. *CA Cancer J Clin* 2021;71:7-33.
5. Disponible en: www.uptodate.com (Última consulta: Septiembre 2022)
6. Halperin E.C. *Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology*. Lippincott Williams and Wilkins. 7th Ed;2017.
7. Hansen EK, Roach III M. *Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology*. Springer Cham. 3th Ed;2018.
8. Schaeffer E, et al. *NCCN Guidelines Insights: Prostate Cancer, Version 1.2021*. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(2):134-43. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf [última consulta: Septiembre 2022].
9. Disponible en: <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/> [última consulta: Septiembre 2022].
10. Vietri MT, et al. *Hereditary Prostate Cancer: Genes related, target therapy and prevention*. *Int J Mol Sci*. 2021;22(7):3753.

11. Pilarski R. The Role of BRCA Testing in Hereditary Pancreatic and Prostate Cancer Families. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2019;39:79-86.
12. Amin MB, Edge SB, et al. *AJCC cancer staging manual*. 8ª ed. Springer Cham; 2017.
13. Carlsson SV, Vickers AJ. Screening for Prostate Cancer. *Med Clin North A,m*. 2021;104(6):1051-62.
14. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MLA, Scardino PT, Flanigan RV, 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 6630 men. *J Urol*. 2017;197(2):S200-7.
15. Salman JW, Schoots IG, Carlsson SV, Jenster G, Roobol MJ. Prostate specific antigen as tumor marker in prostate cancer: biochemical and clinical aspects. *Advances in Cancer Biomarkers* (editor Scatena R). Springer Netherlands. 2015. Part II. 93-114. (Vol 867 of the series *Advances in experimental Medicine and Biology*).
16. Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS). American College of Radiology (ACR). Disponible en: <http://www.acr.org> [última consulta: Septiembre 2022].
17. O'Connor L, et al. Use of multiparametris magnetic resonance imaging (mpMRI) in localized prostate cancer. *Expert Rev Med Devices*. 2020;17(5):435-42.
18. Buyyounouski MK, Choyke PL, McKenney JK, Sartor O, Sandler HM, et al. Prostate Cancer – Major Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. *Ca Cancer J Clin*. 2017;00(00):1-8.
19. Wilt TJ, et al. Therapies for Clinically Localized Prostate Cancer: A Comparative Effectiveness Review. *J Urol* 2021;205(4):967-76.
20. Cooperberg MR, Lin DW. Active Surveillance for Prostate Cancer: 1 2020 Vision. *Eur Urol* 2020;77(6):687-8.
21. Costello AJ. Considering the role of radical prostatectomy in 21st century prostate cancer care. *Nat Rev Urol*. 2020;17(3):177-188
22. Sebesta EM, Anderson CB. The surgical management of Prostate cancer. *Semin Oncol*. 2017;44(5):347-357.
23. de Crevoisier R, Supiot S, et al. External radiotherapy for prostatic cancers. *Cancer Radiother*. 2022;26:329-43.
24. Peters B, Van Limbergen E, Pötter R, et al. *The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy*. 2nd Ed 2017
25. World Health Organization. Constitution. En: WHO. Disponible en: Basic Document Geneve WHO 1948.
26. Lardas M, Liew M, et al. Quality of life outcomes after primary treatment for clinically localised prostate cancer: A systematic review. *Eur Urol* 2017;72(6):869-885.