

1. Tratamiento del cáncer de próstata localizado

Isabel E. Jiménez García

Médico Especialista en Oncología Radioterápica.
Hospital Universitario Central de Asturias.

Fecha recepción: 01.12.2020

Fecha aceptación: 07.01.2021

RESUMEN

El cáncer de próstata constituye un problema socio sanitario de primer orden en los países industrializados, representa la neoplasia no cutánea más frecuentemente diagnosticada en Estados Unidos de América (EE.UU) y la segunda causa de muerte por enfermedad oncológica después del cáncer de pulmón, aproximadamente un 15% de los hombres son diagnosticados de este tumor (1 de cada 8 hombres entre 60 y 79 años). La prevalencia del Cáncer de Próstata aumenta con la edad, por tanto el incremento en la esperanza de vida ha supuesto un aumento en la incidencia de esta enfermedad. Se estima que en 2012 fueron diagnosticados 1,1 millones de varones con Cáncer de Próstata en todo el mundo, representa el 15% de los cánceres diagnosticados en hombres, con una mayor prevalencia en países desarrollados, al menos el 70% de los casos (759.000).

El abordaje terapéutico del cáncer de próstata es un área en constante evolución y en el que existe una variedad de opciones terapéuticas muy alta (observación, prostatectomía radical, tratamiento radiológico, tratamiento hormonal, y diversas combinaciones de las anteriores). Además, las posibles opciones aumentan día a día, debido a la constante introducción de nuevas técnicas y tratamientos. A la hora de evaluar la efectividad y seguridad de las distintas opciones disponibles, los datos más relevantes a tener en cuenta son: hg.

El tratamiento radical del cáncer de próstata incluye Cirugía Radical y Radioterapia, así como tratamientos experimentales como son Criocirugía, HIFU y tratamientos focales.

Palabras clave: Cáncer de próstata, Prostatectomía radical, radioterapia, braquiterapia, Ultrasonido enfocado de alta intensidad (HIFU), crioterapia.

ABSTRACT

Prostate cancer is a major social and health problem in industrialized countries, representing the most frequently diagnosed noncutaneous neoplasia in the United States of America (USA) and the second cause of death from cancer disease after lung cancer, about 15% of men are diagnosed with this tumor (1 in 8 men between 60 and 79 years old). The prevalence of prostate

cancer increases with age, therefore the increase in life expectancy has meant an increase in the incidence of this disease. It is estimated that in 2012 1.1 million men were diagnosed with prostate cancer worldwide, representing 15% of the cancers diagnosed in men, with a higher prevalence in developed countries, at least 70% of the cases (759,000).

The therapeutic approach to prostate cancer is a constantly evolving area in which there is a very high variety of therapeutic options (observation, radical prostatectomy, radiological treatment, hormonal treatment, and various combinations of the above). In addition, the possible options increase day by day, due to the constant introduction of new techniques and treatments. When evaluating the effectiveness and safety of the various options available, the most relevant data to consider are: hg.

Radical treatment of prostate cancer includes Radical Surgery and Radiation therapy, as well as experimental treatments such as Cryosurgery, HIFU and focal treatments.

Keywords: Prostate cancer, Radical prostatectomy, radiotherapy, brachytherapy, High-intensity focused ultrasound (HIFU), cryotherapy.

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata constituye un problema socio sanitario de primer orden en los países industrializados, representa la neoplasia no cutánea más frecuentemente diagnosticada en Estados Unidos de América (EE.UU) y la segunda causa de muerte por enfermedad oncológica después del cáncer de pulmón, aproximadamente un 15% de los hombres son diagnosticados de este tumor (1 de cada 8 hombres entre 60 y 79 años)^{1,2}. La prevalencia del CaP aumenta con la edad, por tanto el incremento en la esperanza de vida ha supuesto un aumento en la incidencia de esta enfermedad. Se estima que en 2012 fueron diagnosticados 1.1 millones de varones con CaP en todo el mundo, representa el 15% de los cánceres diagnosticados en hombres, con una mayor prevalencia en países desarrollados, al menos el 70% de los casos (759.000)^{3,4}.

En junio de 2011 se dieron a conocer los resultados del primer Registro Nacional de Cáncer de próstata realizado en España. El objetivo principal de este primer registro es estimar la incidencia de cáncer de próstata durante el año 2010 y como objetivos secundarios describir las tasas de incidencia por edad, estadio patológico, tasa de incidencia de cada una de las zonas participantes y estimar la epidemiología del cáncer de próstata en los próximos años⁵.

Según los resultados del estudio, en España se detectan 18.872 nuevos casos de cáncer de próstata al año, es decir, 81,25 casos por 100.000 habitantes. Los resultados del estudio muestran que la incidencia de cáncer de próstata es muy superior a los resultados con los que se contaba antes de la realización del registro, que se obtenían a par-

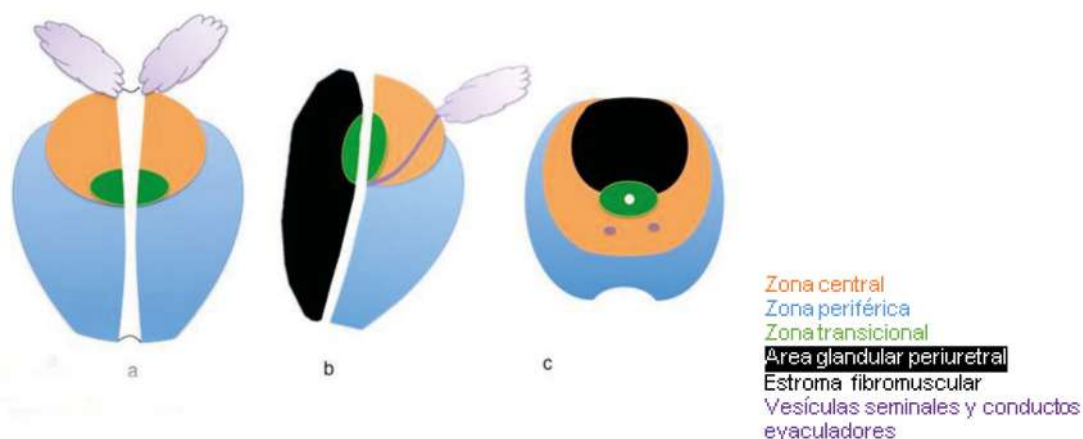


Figura 1

tir de estimaciones de datos (45,33 por 100.000h). Los datos de Mortalidad por Cáncer en España sitúan el cáncer de próstata como la tercera causa de muerte por cáncer en los hombres, detrás del cáncer pulmonar y del colorrectal, sin embargo, si fragmentamos la incidencia de los distintos tumores por sexo, los casos que más frecuentemente se diagnosticaron en varones en España en 2012 fueron el cáncer de próstata⁶.

Se estima que un 58% de los cánceres de próstata diagnosticados serán organoconfinados y, por tanto, tributarios de un tratamiento con intención curativa.

1.1. Anatomía

La próstata es la glándula accesoria más grande del aparato reproductor masculino, es un órgano en parte glandular y en parte muscular que rodea el comienzo de la uretra en el varón. Se sitúa dentro de la pelvis por detrás de la sínfisis del pubis, adherida a esta por el ligamento puboprostático y separada posteriormente del recto por la fascia de Denonvillier que la une superiormente al peritoneo e inferiormente al diafragma urogenital⁷.

Las vesículas seminales y los vasos deferentes penetran en la zona postero-superior de la glándula y entran en la uretra a través del verumontanum⁸.

Histológicamente está formada por una porción glandular y otra fibromuscular. En la glándula prostática se distinguen tres zonas diferentes: la zona central cruzada por los conductos eyaculadores que supone un 25% de la glándula, la zona transicional que rodea a la uretra posterior con un 5% del volumen glandular y la zona periférica con un 70% del volumen glandular. La parte no glandular de la próstata comprende la uretra prostática y el estroma fibromuscular (Figura 1).

Otros autores dividen la próstata en 5 zonas: anterior, media, posterior y dos lóbulos laterales. El lóbulo posterior comprende toda la superficie posterior de la glándula y es explorable clínicamente través del tacto rectal.

En el modelo anatómico de McNeal, la zona periférica forma la parte posterior, lateral y apical de la glándula prostática extendiéndose por la parte anterior hasta fusionarse con

el estroma muscular anterior, las zonas tienen completa concordancia con la histopatología, con la ecografía prostática endorrectal y con los hallazgos en la cirugía de la pieza operatoria⁹.

Se halla envuelta por una cápsula fibrosa densa y fina (cápsula verdadera), que a su vez está rodeada por una vaina laxa de la fascia pélvica conocida como vaina prostática (cápsula falsa). Esta vaina se continúa por abajo con la fascia superior del diafragma urogenital y en la cara posterior forma parte del tabique rectovesical, que separa la vejiga, vesículas seminales y próstata, del recto.

- **Irrigación arterial de la próstata:** las arterias derivan fundamentalmente de la arteria iliaca interna. Se divide en la arteria vesical inferior con conexiones con las arterias pudendas y la arteria rectal inferior. Las arterias entran a la próstata en la unión vesicoprostática y se dividen en ramas capsular y uretral que irrigan las zonas externa e interna de la próstata respectivamente.
- **Drenaje venoso de la próstata:** las venas de la próstata proceden del plexo venoso denominado plexo venoso dorsal proveniente de las venas de la superficie dorsal del pene y forman un plexo venoso alrededor de las caras laterales y la base prostática. Este plexo venoso forma numerosas anastomosis conformando lagos venosos denominados plexos de Santorini y drenan hacia las venas iliacas internas.
- **Drenaje linfático de la próstata:** los vasos linfáticos desembocan fundamentalmente en los ganglios linfáticos iliacos internos y sacros. Algunos vasos de la cara posterior caminan junto con los colectores linfáticos de la vejiga y desembocan en los ganglios linfáticos iliacos externos.
- **Inervación de la próstata:** La próstata está profundamente inervada por haces neurovasculares que contienen fibras parasimpáticas procedentes de los nervios esplácnicos de la pelvis (S2, S3 y S4) y las fibras simpáticas que se originan en el plexo hipogástrico inferior⁸. Estos haces tienen su trayecto hacia los cuerpos cavernosos y esponjosos del pene siendo fundamentales a la hora de la preservación de la función eréctil del varón (Figura 2).

Flujo sanguíneo en próstata y tracto urinario inferior

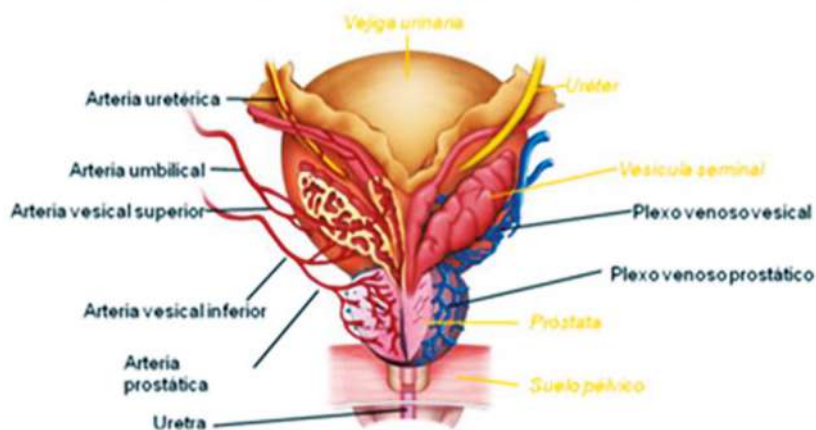


Figura 2

1.2. Epidemiología

El cáncer de próstata constituye la segunda causa de cáncer a nivel mundial. En Estados Unidos (EEUU) y en Europa es, en la actualidad la neoplasia no cutánea maligna más frecuente en el hombre. En cuanto a mortalidad, ocupa el sexto lugar entre los hombres de todo el mundo¹.

La International Agency for Research on Cancer es la Agencia de la OMS cuya misión consiste en coordinar y promover investigaciones sobre las causas del cáncer. Esta agencia elabora una base de datos llamada GLOBOCAN constituyendo la principal fuente de información a nivel mundial para conocer la incidencia y prevalencia de las distintas enfermedades.

Según la base de datos GLOBOCAN 2012 la mayor incidencia la registran los países más desarrollados, con tasas entre 6 y 10 veces más altas que en los países en vías de desarrollo. En Europa, los países que presentan las tasas de

incidencia más elevadas son Suecia y Suiza. De la misma manera, la mortalidad por cáncer de próstata es mayor en los países más desarrollados (Figura 3).

Existe una amplia variación a nivel mundial en la tendencia y tasa de incidencia del Cáncer de Próstata. Desde la década de los 70 la incidencia experimentó un aumento gradual en muchos países, relacionado con el descubrimiento del PSA y la expansión de su uso. El posible impacto del PSA sobre las tasas de mortalidad es variable y sigue siendo objeto de debate¹¹.

El aumento en la incidencia observado en España fue similar al registrado en otros países. Este aumento en la incidencia puede explicarse por una información de mayor calidad y sobre todo por la suma de tres factores: el incremento significativo de la esperanza de vida, la introducción de la determinación de los niveles séricos de PSA en el cribado desde finales de los 80 aumentando el diagnóstico en fase preclínica, y la existencia de más y mejores

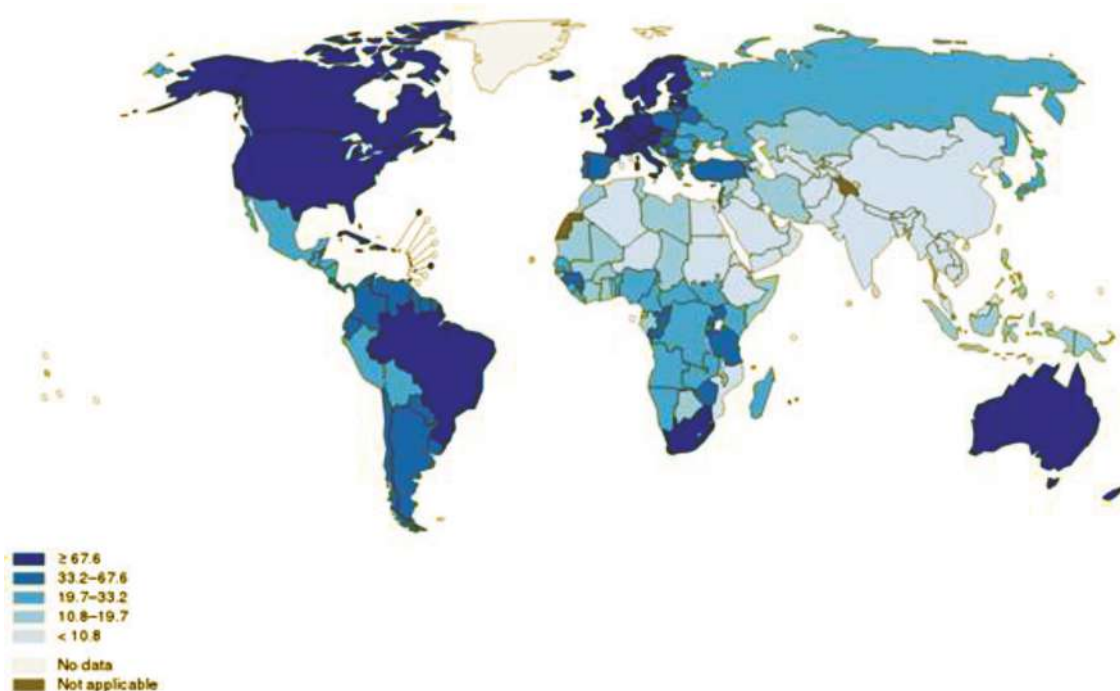


Figura 3. Incidencia mundial de CaP estandarizada por edad, GLOBOCAN 2012.

métodos diagnósticos^{12,13}. Así, al igual que en muchos países occidentales, la incidencia en España aumentó drásticamente desde la década de los 90 (1,3% anual en el periodo 1975-1990 y 7,3% anual en el periodo 1990-2004). Se estima que en España la tasa de incidencia ajustada a la población estándar europea pasó de 54,1 por 100.000 en el periodo 1993-1997 a 96,4 en el periodo 2003-2007¹².

En España, el cáncer de próstata es el tercer tumor más frecuente en varones y la tercera causa de muerte por cáncer tras el cáncer de pulmón y el colorrectal. Su incidencia aumenta con la edad. La edad media de los fallecidos es de 75 años. La tasa de mortalidad en el 2008 fue de 27,7 por 100.000 varones de cualquier edad.

1.3. Etiología, factores de riesgo e histopatología

El cáncer de próstata es predominantemente una enfermedad del anciano, con 75% de los casos diagnosticados después de los 65 años de edad.

La incidencia del cáncer de próstata aumenta con la edad de forma exponencial, y este incremento es más rápido que para cualquier otra neoplasia. En España la tasa de incidencia en edades menores de 65 años es de 13,3 por 100.000 varones, mientras que en edades superiores pasa a ser de 386 por 100.000 varones¹⁵.

Sin embargo la incidencia de cáncer de próstata en hombres de 50 a 59 años ha aumentado considerablemente desde la década de 1970. Estas tendencias son características del efecto del screening por el cual aumenta la probabilidad de que los cánceres de próstata nuevos sean diagnosticados en un estadio más temprano. El cáncer de próstata se está convirtiendo claramente en una afección de la mediana edad¹⁶.

Los afroamericanos son los varones con la mayor incidencia del mundo, muy superior a China y Japón que se encuentran en los grupos de países con incidencias más bajas¹⁷.

En la actualidad es un hecho que los antecedentes familiares suponen un importante factor de riesgo para padecer cáncer de próstata. El impacto de la historia familiar en la probabilidad de sufrir cáncer de próstata supone un incremento del riesgo relativo entre 1,5 y 5 veces en función del número de parientes afectados o un parentesco más próximo. Esta probabilidad se incrementa notablemente en aquellos casos en los que el familiar padeció la enfermedad en edades tempranas. Se ha encontrado una probabilidad de desarrollar cáncer de próstata clínico antes de los 70 años del 15% en pacientes con dos o más familiares cercanos con antecedentes de la enfermedad, probabilidad que aumenta hasta el 30-45% si el familiar fue diagnosticado antes de los 70. El modelo hereditario sería el de un gen autosómico dominante de un alelo raro¹⁸.

Se han establecido también las características clínicas de los cánceres de próstata familiares para determinar si el cáncer de próstata hereditario es más agresivo. En un estudio se comunicó un riesgo más elevado de recidiva en los casos familiares que en los esporádicos¹⁹.

Los andrógenos desempeñan un papel clave en el mantenimiento y desarrollo de la glándula prostática, sin embargo,

todavía no está claro su verdadero papel en la etiología del cáncer de próstata. La testosterona constituye el principal andrógeno segregado por los testículos. Las células prostáticas convierten la testosterona en dihidrotestosterona y ésta tiene una afinidad 10 veces superior por el receptor androgénico que la testosterona, esta transformación la lleva a cabo una enzima denominada 5 α -reductasa, la presencia de esta enzima es requerida para un desarrollo normal de la glándula prostática observándose en modelos animales que la testosterona también induce la proliferación celular e inhibe la muerte celular. Varios estudios prospectivos han investigado el papel de los andrógenos circulantes y sólo algunos han demostrado que los varones con altos niveles de testosterona tienen un mayor riesgo de padecer cáncer de próstata mientras que otros autores no han encontrado relación.

Los resultados finales del estudio PCPT han demostrado que el tratamiento con finasterida de pacientes inicialmente sanos disminuye significativamente la prevalencia del cáncer de próstata a siete años. La finasterida actúa reduciendo los niveles de dihidrotestosterona dentro de las células prostáticas al inhibir la acción de la 5 α -reductasa.

En resumen, los datos actualmente conocidos sugieren una relación positiva de los andrógenos con la carcinogénesis prostática.

El efecto de la actividad física, la obesidad, la actividad sexual, la vasectomía, la exposición al cadmio, el hábito tabáquico, el consumo de alcohol, la dieta rica en grasas saturadas de origen animal y el consumo de carne roja sobre la aparición de cáncer de próstata es actualmente controvertido. Mientras que algunos estudios han propuesto que el consumo de Zinc podría favorecer la aparición del cáncer (a través de un aumento en los niveles de testosterona), otros le han otorgado un papel protector, que también se ha atribuido a la dieta rica en vitamina E, selenio, vitamina D y estrógenos vegetales (soja e isoflavonas)^{20,21}.

La glándula prostática normal tiene dos elementos histológicos fundamentales:

- el tejido glandular (unas 60 glándulas túbulo-alveolares)
- el estroma (tejido conectivo y fibromuscular con linfáticos, nervios y capilares sanguíneos).

Los conductos y acinis están tapizados por un epitelio columnar de dos capas en los acinis, y cuboideo de una capa en los túbulos²².

El cáncer de próstata es único entre los tumores sólidos por su característica de presentarse bajo dos modalidades: una forma histológica o latente, que puede ser identificada en un 30% de los hombres de más de 50 años y en el 60-70% de los mayores de 80 años, y otra forma clínicamente manifiesta que afecta aproximadamente a 1 de cada 6 hombres. Se considera que la prevalencia del cáncer de próstata es similar en todo el mundo y entre las distintas etnias, mientras que la incidencia del mismo clínico muestra una variación acentuada entre los diferentes países y dentro de cada uno de ellos. En consecuencia, el

conocimiento de la etiología del cáncer de próstata requiere la investigación de las etapas que conducen tanto a la iniciación del cáncer histológico como a la progresión hacia el cáncer de próstata clínico invasivo.

En los carcinomas en estadio clínico T2 y en el 85% de los tumores no palpables diagnosticados mediante biopsia con aguja (estadio T1c) la masa tumoral principal se origina en el epitelio de los acinis prostáticos, en la periferia de la glándula. El adenocarcinoma de próstata es multifocal en más del 85% de los casos.

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

2. DIAGNÓSTICO

2.1. Clínica

En la mayoría de los casos el cáncer de próstata cursa de forma asintomática, aquellos pacientes que presentan sintomatología prostática, ésta, suele ser derivada de patología prostática benigna ya que la mayor parte de los adenocarcinomas aparecen en la periferia de la glándula, distantes de la uretra.

La presencia de síntomas producidos por el cáncer de próstata sugiere una enfermedad localmente avanzada, ya que el crecimiento del cáncer dentro de la uretra o del cuello vesical puede causar síntomas miccionales obstructivos (dificultad para iniciar la micción, disminución de la fuerza del chorro, intermitencia) e irritativos (polaquiuria, disuria, nicturia, urgencia miccional, incontinencia).

La progresión local de la enfermedad y la obstrucción de los conductos eyaculadores pueden dar lugar a hematospermia y disminución del volumen eyaculado. La impotencia puede ser la manifestación de un cáncer que se diseminó fuera de la cápsula prostática para comprometer las ramas del plexo pelviano (ramo neurovascular) responsable de la innervación de los cuerpos cavernosos.

El compromiso de los ganglios linfáticos pelvianos y la compresión de las venas ilíacas puede producir edema de miembros inferiores.

La enfermedad metastásica que compromete el esqueleto axial puede generar dolor óseo, compresión medular, o anemia secundaria al reemplazo de la médula ósea. Las metástasis pulmonares son frecuentemente asintomáticas.

Más infrecuente es la aparición de dolores sacros y perineales y síndromes paraneoplásicos por la producción de hormonas ectópicas (astenia, anorexia, adelgazamiento) y coagulación intravascular diseminada (CID).

2.2. Diagnóstico

Dentro del proceso de atención al paciente, existe una gran variabilidad de pautas de diagnóstico y tratamiento, ya que cada profesional de la salud es independiente desde sus criterios, su experiencia y su habilidad. Para unificar conductas para poder minimizar las variaciones en los patrones

de práctica médica, aplicando la medicina basada en la evidencia, optimizando la calidad de la atención y consiguiendo un mayor aprovechamiento de los recursos disponibles aparecen las **Guías de Práctica Clínica**²³.

En los últimos años, las Guías clínicas han tenido una evolución metodológica importante y su presencia cada vez es más trascendente en el ámbito médico. Son una herramienta útil para asistir a los médicos en la toma de decisiones durante la atención rutinaria de sus pacientes y contribuyen a la formación de futuros especialistas. Existen numerosas Guías de Práctica clínica en Urología, siendo las más utilizadas en nuestro medio las de la EAU (Asociación Europea de Urología), así como las de la AUA (Asociación Americana de Urología) las de la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) y las del NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence)^{24,25}.

En nuestro país la AEU (Asociación Española de Urología) recomienda fundamentalmente las de la EAU (Asociación Europea de Urología); en estas se asignan un grado de comprobación científica (nivel de evidencia-NE), un grado de recomendación (GR) o ambos²⁶ (Tablas 1 y 2).

Tabla 1. Grados de comprobación científica usados por las Guías de Práctica Clínica de la EAU.

Grado	Tipo de datos científicos
1a	Datos científicos procedentes de metaanálisis de ensayos aleatorizados
1b	Datos científicos procedentes de al menos un ensayo aleatorizado
2a	Datos científicos procedentes de un estudio controlado y bien diseñado sin aleatorización
2b	Datos científicos procedentes de al menos un estudio semiexperimental bien diseñado de otro tipo
3	Datos científicos procedentes de estudios no experimentales bien diseñados, como estudios comparativos, estudios de correlación y casos clínicos
4	Datos científicos procedentes de informes u opiniones de comités de expertos o de la experiencia clínica de autoridades en la materia

Tabla 2. Grados de recomendación usados por las Guías de Práctica Clínica de la EAU.

Grado	Naturaleza de las recomendaciones
A	Basada en estudios clínicos de buena calidad y coherencia en los que se abordan las recomendaciones concretas y que incluyen al menos un ensayo aleatorizado
B	Basada en estudios clínicos bien realizados, pero sin ensayos clínicos aleatorizados
C	Emitida a pesar de la ausencia de estudios clínicos de buena calidad directamente aplicables

El trabajo diagnóstico de la enfermedad neoplásica de la próstata comprende una serie de estudios clínicos, de

laboratorio y de imagen encaminados al diagnóstico de la enfermedad por un lado y al diagnóstico de extensión de dicha enfermedad por otra, a fin de ofrecer un tratamiento ponderado al paciente.

La combinación del tacto rectal y la determinación de PSA sérico es la prueba de primera línea más útil para evaluar el riesgo de cáncer de próstata en un individuo de forma temprana, con una sensibilidad del 69%, especificidad de 92% para el TR con un 50% de falsos positivos, y una sensibilidad del 84% y especificidad del 98% para la determinación de PSA²⁷.

En el pasado, el cáncer de próstata era diagnosticado mediante el TR digital o por la aparición de síntomas urinarios. El TR informa del volumen, forma, consistencia, movilidad y dolor de la glándula prostática. Aumentos simétricos de tamaño y firmeza de la próstata en el tacto rectal es típico de HBP, en cambio, áreas asimétricas, nódulos o induración de uno o ambos lóbulos (con extensión incluso al tejido circundante) es sugestivo de cáncer de próstata.

Actualmente, el cáncer de próstata se presenta de forma asintomática y se sospecha por la elevación en sangre del Antígeno Prostático Específico (**PSA**)²⁸. El empleo rutinario del PSA como prueba diagnóstica ha permitido diagnosticar el cáncer de próstata en estadios cada vez más precoces, por lo que la forma de presentación clásica de esta neoplasia en fases de diseminación se ha reducido dramáticamente²⁹.

La **elevación del PSA** puede estar causada por una serie de condiciones benignas, como por ejemplo la HBP. El tejido prostático maligno genera más PSA que el tejido hiperplásico, probablemente por el aumento de celularidad asociado con el cáncer³⁰.

Pequeños aumentos de PSA pueden corresponder tanto a una HBP como a un cáncer de próstata, la probabilidad de encontrar cáncer de próstata en la biopsia aumenta a medida que se elevan los valores de PSA³¹.

Como nuevo marcador y con el objetivo de mejorar la rentabilidad de las biopsias y detectar nuevos casos clínicamente significativos aparece el gen DD3 PCA3 (abreviado como PCA3 en la literatura)³². Fue descubierto por Bussemakers et al e 1999 como gen altamente hiperexpresado en cáncer de próstata analizando poblaciones de Próstata Normal, Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) y Carcinoma prostático de piezas de prostatectomía radical mediante la técnica de *differential display analysis*. Como el PSA, se mostró órgano específico y no se pudo demostrar su presencia en distintas líneas celulares de otros tejidos y órganos. La gran diferencia con el PSA es que su mediana de expresión fue 66 veces mayor en el 95% del tejido de Carcinoma prostático analizado frente a tejido normal o la HBP en cada paciente, con una hiperexpresión clara en muestras provenientes de metástasis de Cáncer de Próstata.

Desde el descubrimiento de este nuevo biomarcador se iniciaron investigaciones básicas hasta el desarrollo de un kit comercial (Progensa™ PCA3 test) de aplicación clínica para la detección de la expresión de este gen en orina.

Se confirma que el uso rutinario del **PCA3 score** tanto como variable continua como categórica, complementario al PSA

y al tacto rectal, permite aconsejar a un paciente con sospecha de CaP si biopsiarse o no y rentabilizar las biopsias. Si el objetivo es ahorrar biopsias, el **PCA3 score** es una buena herramienta dado que los posibles CaP no biopsiados son pocos, probablemente no clínicamente significativos y un seguimiento racional podría detectarlos más adelante sin comprometer la vida del paciente. Probablemente su uso podría evitarse en aquellos pacientes con más de una biopsia y con un % PSA l/t < 10%. Se deberán hacer más estudios junto con otros marcadores moleculares para mejorar la rentabilidad diagnóstica de estos nuevos biomarcadores. En las guías de la NCCN, AUA y NICE no hay recomendaciones en relación al score de PCA3 en el diagnóstico de cáncer de próstata³².

La detección molecular además de contar con el PCA3, destaca el gen promotor de la hipermetilación de la glutatión S-transferasa (GSTP1). Se busca cuantificar las metilaciones de DNA para clasificar los diagnósticos de cáncer^{33,34}.

Otros estudios buscan el asociar la sobreexpresión de determinadas moléculas con el pronóstico de la enfermedad: sobreexpresión de LAPT4B-35 está asociada a peor pronóstico en los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata que la sobreexpresan⁵⁷, o DU145 y PC3, así como TMPRSS2-EGR³⁵.

Los últimos estudios científicos para la detección de cáncer de próstata utilizan el olfato de perros para identificar la presencia de sustancias volátiles en la orina de pacientes con cáncer de próstata. Los trabajos todavía no son concluyentes, pero la especificidad es del 98%^{36,37}.

La **ecografía transrectal (ETR)** es la modalidad más utilizada para el diagnóstico por imagen de la glándula prostática. La primera aplicación de los ultrasonidos a la próstata utilizando la vía transrectal la realizaron Takahasu y Ouchi en 1964, aunque debido a la mala calidad de las imágenes no tuvieron ninguna aplicación clínica. En 1971, fue Watanabe quien obtuvo las primeras imágenes ecográficas transrectales de la próstata con aplicación clínica³⁸.

Desde entonces la ecografía transrectal (ETR) se ha utilizado ampliamente para el estudio de la glándula prostática y como guía-control en la aplicación de diversos tratamientos³⁹.

En el cáncer de próstata las indicaciones para la utilización de la ETR reflejadas en la literatura se detallan a continuación:

- Evaluación de los pacientes con próstata indurada o con elevación del PSA.
- Biopsia ecodirigida de la próstata.
- Estadificación local de los pacientes con cáncer de próstata.
- Monitorización de la respuesta al tratamiento.
- Evaluación de la morfología del ápex prostático.
- Detección de cáncer residual después de tratamiento con Radioterapia.

- Detección de cáncer residual en los pacientes con cáncer de próstata en estadio T1a.
- Detección de recidiva pélvica después de cirugía radical de próstata o vejiga.
- Aplicación de radioterapia intersticial prostática.
- Aplicación de crioterapia transperineal prostática.
- Aplicación transrectal de ultrasonidos de alta frecuencia en la próstata.

En el modelo anatómico zonal de McNeal la zona periférica forma la parte posterior, lateral y apical de la glándula prostática extendiéndose por la parte anterior hasta fusionarse con el estroma muscular anterior. Ecográficamente presenta una re-reflectividad media que se ha definido convencionalmente como isoecoica y que se utiliza como patrón de referencia ecográfico en la exploración de la próstata.

La zona central presenta una reflectividad ecográfica similar a la zona periférica siendo prácticamente imposible la diferenciación ecográfica de ambas. En estas dos zonas se van a desarrollar entre el 70% y el 80% de los tumores de la próstata.

La lesión que con más frecuencia se encuentra en la exploración ecográfica es el nódulo hipoecoico. Según Shinohara esto es debido a que la arquitectura glandular normal es sustituida por masas de células sin estructura reconocida, disminuyendo las interfases glándula-estroma y por lo tanto la cantidad de ecos reflejados. El nódulo hipoecoico suele ser único, pero también pueden encontrarse múltiples nódulos localizados en la zona periférica, o diseminados por toda la glándula. En algunos pacientes debido a la extensión del cáncer se observa un área hipoecoica más que un nódulo, que afecta a una parte importante de la zona periférica pudiendo extenderse también a la zona transicional⁴⁰.

El conocimiento lo más exacto posible de la extensión en patología tumoral es esencial para indicar el tratamiento más apropiado para cada paciente. Cuando no existen signos de enfermedad diseminada (N0, M0) la invasión de las vesículas seminales es aceptada como un signo de enfermedad de mal pronóstico, mientras que la sospecha de extensión tumoral a la grasa periprostática nos obligaría a reconsiderar la indicación del tratamiento a utilizar⁴¹.

Con los transductores ecográficos de 7-7,5 MHz de frecuencia utilizados en la actualidad la sensibilidad para detectar la invasión del espacio periprostático es del 38%-63% con una especificidad del 76%-90% y un valor predictivo positivo del 55%-94%.

La sensibilidad de la ecografía para la detección de la invasión de las vesículas seminales es del 14%-90%, la especificidad del 76%-100% y el valor predictivo positivo del 24%-100%⁴².

La **biopsia prostática** es obligatoria para el diagnóstico de un cáncer de próstata.

En el contexto clínico apropiado, la biopsia transrectal es la forma de identificar al portador de esta enfermedad, ante

la sospecha de cáncer de próstata bien por elevación del PSA o por detectarse un nódulo palpable, se aconseja realizar una biopsia guiada por ecografía transrectal con tres o cuatro tomas de cada lóbulo recogidas de algún área sospechosa en el tacto rectal o en la ecografía endoanal, seguidas de tomas de la base, zona medial y apical y de los lóbulos derecho e izquierdo. Cuando se toman más de 6 cilindros el porcentaje de detección de cáncer es mayor alcanzando un porcentaje que puede llegar hasta el 97%⁴³.

Aproximadamente uno de cada tres pacientes biopsiados tiene cáncer. Ahora se considera que la norma asistencial es la práctica de biopsias de próstata guiadas por ecografía. Aunque se utiliza un abordaje transrectal en la mayoría de las biopsias de próstata, algunos urólogos prefieren emplear un acceso perineal. Las tasas de detección de cáncer en biopsias de próstata perineales son equivalentes a las obtenidas mediante biopsia transrectal⁴⁴. (Grado de comprobación científica: 1b).

El acceso perineal guiado por ecografía representa una alternativa útil en situaciones especiales, por ejemplo, después de una amputación rectal.

La biopsia basal se determina en función de la concentración de PSA, un tacto sospechoso o ambos. En el caso de elevaciones persistentes, TR sospechoso y/o proliferación microacinar atípica estaría indicada las biopsias de repetición o las biopsias por saturación.

La identificación de algunas imágenes anatomopatológicas se considera patognomónicas de cáncer en la biopsia transrectal y garantizan el diagnóstico de la entidad, aunque el volumen tumoral sea en ocasiones muy pequeño. Las principales imágenes patognomónicas de cáncer de próstata son glomerulación, micronódulos hialinos e invasión perineural⁴⁵.

La **Resonancia Magnética (RM)** aún no se recomienda en las guías como técnica para la detección del cáncer de próstata. Sin embargo ha sido demostrada su utilidad como herramienta para dirigir de forma focalizada la biopsia en pacientes con cifras de PSA elevadas y biopsias previas negativas. La RM se ha demostrado más útil para detectar el cáncer de próstata que el tacto rectal o la propia biopsia sistemática a ciegas. Es útil para la detección del cáncer en la zona periférica, pero también en los tumores de la zona central, que precisamente es una zona de difícil acceso de la que generalmente no se obtienen muestras en las biopsias de rutina⁴⁶.

En pacientes con niveles persistentemente elevados de PSA y resultados negativos en una biopsia ecodirigida, pueden utilizarse RM y espectroscopia por RM para localizar las regiones que albergan cáncer de próstata. De este modo disminuiría el número de biopsias aleatorias repetidas⁴⁷.

La ecografía, TAC y RNM nos aportará información sobre el tamaño prostático, la presencia o no de nódulos visibles, ocupación de los ángulos vesículo-prostáticos, afectación capsular o de las vesículas seminales.

Recientemente se ha demostrado la utilidad de combinar la información integrada en RM con parámetros clínicos

como el porcentaje de PSA libre o la densidad de PSA (relación entre el valor del PSA y el tamaño de la próstata) para así seleccionar mejor los pacientes candidatos a ser biopsiados, frente a la indicación actual de biopsiar a todos los pacientes con PSA > 4 ng/ml. Se trataría de seleccionar a los pacientes con mayor riesgo clínico de presentar cáncer para realizar una exploración de RM y así intentar biopsiar con mayor precisión a aquellos pacientes en los que haya sospecha de cáncer en la RM funcional. Con estos nuevos algoritmos propuestos se evitarían un número significativo de biopsias innecesarias de pacientes con PSA elevado, debido al elevado valor predictivo negativo de la RM para el cáncer de próstata. Además, la propuesta de realizar la RM prebiopsia evitaría la presencia de los artefactos postbiopsia debidos a hemorragia o fibrosis que pueden interferir en la correcta interpretación del estudio de RM prostática⁴⁸.

La RM de próstata ayuda en el manejo del cáncer de próstata en el diagnóstico, estadificación y monitorización terapéutica. La aplicación de la RM como técnica previa a la biopsia en pacientes de riesgo de cáncer de próstata muestra ventajas y un beneficio significativo en el manejo del paciente. La utilización de la imagen funcional en RM permite mejorar la eficacia de la técnica, siendo preciso conocer sus ventajas y limitaciones para una correcta interpretación. El progresivo desarrollo y mejora de la técnica debe aumentar la eficacia en el manejo del cáncer de próstata, para que de este modo la RM pueda ser incluida en las guías de práctica clínica⁴⁹.

Hoy en día la RM nos proporciona las mejores imágenes morfológicas para la valoración de la patología prostática. Tanto la RM como la espectroscopia por RM protónica están evolucionando con rapidez como los métodos más sensibles para la evaluación no invasiva, anatómica y metabólica del carcinoma de próstata. La RM igual que la ecografía nos muestra la anatomía zonal de la glándula prostática con excelente resolución tisular y permite evaluar la extensión local de la enfermedad. La adición de la espectroscopia de protón por RM aporta información metabólica que se correlaciona con el grado de Gleason y, por tanto, ofrece un método no invasivo para predecir mejor la agresividad del cáncer de próstata⁵⁰.

El equipo adecuado es el uso combinado de una bobina endorrectal con una bobina multielemento pélvica. Se precisa

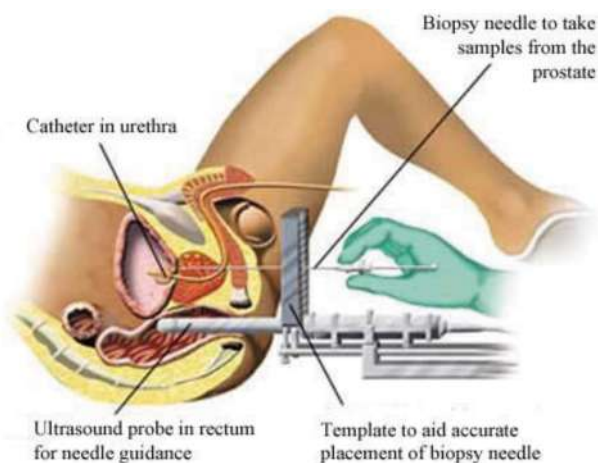


Figura 4

una intensidad magnética mínima de 1,5 T para obtener una RM y espectroscopia por RM de la próstata de alta calidad⁵¹.

La espectroscopia por RM ofrece información metabólica acerca del tejido prostático al visualizar las concentraciones relativas de citrato, creatinina, colina y poliaminas. Las lesiones sugerentes de cáncer muestran, de forma típica, un aumento de colina debido al recambio elevado de fosfolípidos de la membrana celular en el tejido maligno en proliferación. En el cáncer de próstata las concentraciones de citrato están disminuidas o no son detectables.

La RM también es de utilidad diagnóstica de la enfermedad ganglionar con la misma exactitud que la TAC cuando se emplean los mismos criterios anatómicos.

La biopsia por fusión consigue con más seguridad y fiabilidad detectar las zonas que son más o menos proclives a desarrollar un cáncer de próstata se realiza la biopsia de la próstata por el método de fusión de imágenes obtenidas por RM y ecografía. Antes de llevar a cabo la Biopsia, se realiza una Resonancia Magnética Multiparamétrica que ofrece imágenes que identifican en qué parte de la próstata hay una posible certeza de que haya células cancerosas, hace uso de un programa informático que integra las imágenes procedentes del ecógrafo y la Resonancia determinando con precisión en qué punto se debe realizar la punción para llevar a cabo la biopsia, reduciendo el número de punciones que se tiene que realizar y guiándolas a zonas determinadas. Otra de las ventajas de la biopsia por fusión es que se lleva a cabo a través del periné, lo que disminuye el riesgo de infección al realizarlo por el recto. Las pruebas realizadas hasta el momento con biopsia por fusión tienen porcentajes de éxito superiores al 90%⁵¹ (Figura 4).

La **Ecografía Elástica (Elastografía)** es una nueva técnica de imagen que examina las propiedades vibro elásticas del tejido midiendo la resistencia al estiramiento del tejido normal y del cáncer. Pocos estudios se han publicado hasta el presente. El tejido canceroso es más duro y menos deformable que el tejido prostático benigno. La señal ultrasónica reflejada es relativamente estable a la presión y el patrón ecográfico solamente cambia en un 2% cuando

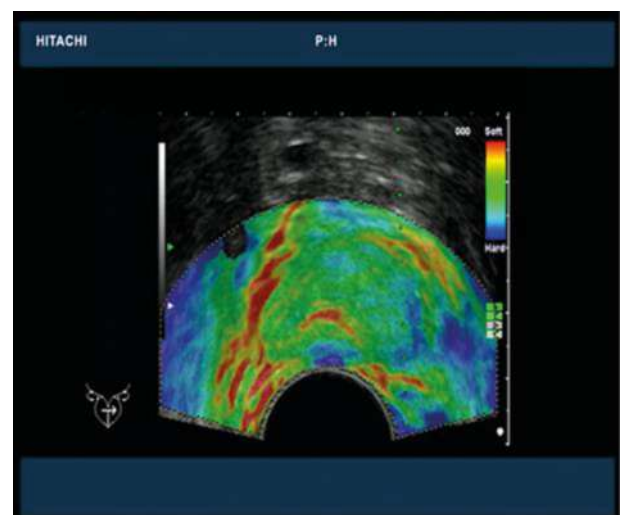


Figura 5

el tejido se somete a compresión y decompresión manual. La correlación interna se mantiene en las diversas regiones de interés. Sin embargo, las diferencias en compresibilidad del tejido comportan diferencias en tiempo y espacio entre las diferentes áreas examinadas. Las diferencias en tiempo o entre dos imágenes registradas bajo diferente presión pueden calcularse para cada píxel de la imagen. Estas diferencias son siempre relativas ya que la compresibilidad de una determinada región depende de las características del tejido circundante y de la fuerza de compresión aplicada⁵² (Figura 5).

Por último como avance en el diagnóstico del cáncer de próstata debemos hablar del **PET/TAC**, la utilidad del PET está aún en investigación para el estadiaje de pacientes con cáncer de próstata. La mayoría de los estudios realizados con PET se han realizado con el análogo de la glucosa (18F) fluorodeoxiglucosa (FDG). Los cánceres tienen un metabolismo incrementado y utilizan la vía glicolítica menos eficiente, lo que conlleva a un incremento de la recaptación del análogo de la glucosa.

La recaptación aumentada y metabolismo de glucosa de los tumores son facilitadas por una elevada expresión de transportadores de glucosa, que se ha demostrado en varios cánceres. La magnitud de la elevada captación de FDG y la acumulación en tumores comúnmente se expresa por el valor de absorción normalizado, definido como la relación entre la actividad por unidad de masa en la lesión a la actividad administrada por unidad de masa del paciente. Se ha publicado que la FDG resulta ineficaz en el estadiaje inicial del cáncer de próstata por su baja sensibilidad en la detección del tumor. Las aplicaciones futuras del PET TAC pasan por la utilización de otros radiotrazadores como son 11C/18F-colina, 11C acetato y F18 fluoruro⁵³.

11C/18F-colina, 11C-acetato y fluoruro de 18F han mostrado resultados alentadores en las pruebas de imagen de los pacientes con cáncer de próstata tanto en fases pretratamiento como postratamiento. Actualmente su uso está indicado para la evaluación de pacientes con recaída bioquímica, para la detección de adenopatías y de metástasis óseas. La principal ventaja de la modalidad PET/TAC sería la capacidad no invasiva para detectar y localizar la enfermedad^{54,55}.

2.3. Clasificación, estadificación y pronóstico

El estadio anatomopatológico ejerce gran influencia sobre la evolución terapéutica y la toma de decisiones en pacientes con cáncer de próstata localizado. Una vez confirmado histológicamente el diagnóstico de cáncer se debe llevar a cabo una evaluación precisa del estadio o de la extensión de la enfermedad.

Los objetivos de la estadificación del cáncer de próstata son:

- Establecer el pronóstico.
- Escoger el tratamiento basándose en la extensión de la enfermedad.

La extensión de la enfermedad se relaciona directamente con el pronóstico.

Diagnóstico de extensión clínico

Para el diagnóstico de extensión clínico parece adecuado el uso de técnicas de diagnóstico por imagen. La ecografía transrectal (ETR) es el procedimiento más utilizado, pero no identifica la extensión del tumor. Puede existir enfermedad más allá de la próstata. Los **ganglios linfáticos regionales** son los ganglios de la pelvis real, esencialmente los ganglios pélvicos situados por debajo de la bifurcación de las arterias ilíacas comunes. Incluyen los ganglios pélvicos, hipogástricos, obturadores, ilíacos internos y externos y los sacros (laterales, presacros, y del promontorio o ganglios de Gerota).

Los **ganglios linfáticos a distancia** se localizan fuera de los confines de la pelvis real. Pueden visualizarse mediante ecografía, tomografía computerizada (TAC), resonancia magnética (RM) o linfografía.

Aunque en ocasiones se visualizan ganglios linfáticos aumentados de tamaño, muy pocos pacientes presentan enfermedad ganglionar, por lo que hay que tener en cuenta, que cuando se utilizan técnicas de diagnóstico por imagen, son frecuentes los falsos positivos y los falsos negativos. Así, en lugar de técnicas de diagnóstico por imagen, en general se utilizan tablas de riesgo para determinar el riesgo individual del paciente de presentar afectación ganglionar.

Localizaciones metastásicas: las metástasis osteoblásticas son las más frecuentes de las metástasis del cáncer de próstata. Este tumor se disemina hasta ganglios linfáticos a distancia. Habitualmente, las metástasis pulmonares y hepáticas se identifican de forma tardía en el curso de la enfermedad.

Para el diagnóstico de enfermedad metastásica ósea la gammagrafía ósea se debería realizar en aquellos pacientes con valores de PSA superiores a 20 ng/ml ya que la incidencia de patología metastásica en pacientes con valores de PSA iguales o menores a 10 ng/ml se sitúa en la mayoría de las series en un 1%; para valores de PSA entre 10 y 20 ng/ml la incidencia de scan óseos patológicos se sitúa en torno a un 4%⁵⁶.

Diagnóstico de extensión anatomopatológico

En general, para la clasificación patológica T se requiere una prostatectomía radical⁵⁷, incluyendo la obtención de muestras de ganglios linfáticos regionales y una confirmación histológica. Junto con el estadio patológico es preciso especificar la positividad de los márgenes, potencialmente consecuencia de la técnica quirúrgica más que de la extensión anatómica de la enfermedad. Es preciso indicar este margen quirúrgico positivo mediante un descriptor R1.

En la actualidad, para la clasificación del cáncer de próstata se utilizan los tres sistemas siguientes:

1. La clasificación de Whitmore-Jewett.⁵⁸
2. La clasificación de la Unión Internacional contra el cáncer, más conocida como TNM.⁵⁹
3. La clasificación histológica de Gleason.

Tabla 3. Clasificación TNM del CaP, 8ª edición: clínico.

Tx	No se puede evaluar el tumor primario	
T0	Ausencia de datos de tumor primario ^Y	
T1	Tumor clínicamente inaparente no palpable ni visible en las pruebas de imagen	
	T1a	El tumor es un hallazgo histológico fortuito en el 5 % o menos del tejido reseca
	T1b	El tumor es un hallazgo histológico fortuito en más del 5 % del tejido reseca
	T1c	Tumor identificado en una biopsia por punción (por ejemplo, debido a una concentración elevada de antígeno prostático específico [PSA])
T2	Tumor limitado a la próstata ^A	
	T2a	El tumor afecta a la mitad de un lóbulo o menos
	T2b	El tumor afecta a más de la mitad de un lóbulo, pero no a los dos lóbulos
	T2c	El tumor afecta a los dos lóbulos
T3	El tumor se extiende a través de la cápsula prostática ^B	
	T3a	Extensión extracapsular (uni o bilateral), incluida la afectación microscópica del cuello de la vejiga
	T3b	El tumor invade una o ambas vesículas seminales
T4	El tumor está fijo o invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales: esfínter externo, recto, músculos elevadores o pared de la pelvis	
N – Ganglios linfáticos regionales clínicos^C		
Nx	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales	
N0	Ausencia de metástasis ganglionares regionales	
N1	Metástasis ganglionares regionales ^D	
M – Metástasis a distancia^E		
Mx	No se pueden evaluar las metástasis a distancia	
M0	Ausencia de metástasis a distancia	
M1	Metástasis a distancia	
	M1a	Ganglio(s) linfático(s) no regionales
	M1b	Hueso(s)
	M1c	Otro(s) foco(s) (con o sin compromiso óseo)
^A Un tumor hallado en uno o ambos lóbulos mediante una biopsia por punción, pero que no es palpable ni visible en las pruebas de imagen, se clasifica como T1c.		
^B La invasión del vértice de la próstata, o de la cápsula prostática (pero sin sobrepasarla), no se clasifica como T3, sino como T2.		
^C Las metástasis no mayores de 0,2 cm pueden designarse pN1 mi.		
^D La lateralidad no afecta a la clasificación N.		
^E Cuando exista más de un foco de metástasis, debe utilizarse la categoría más avanzada.		
<i>Clasificación TNM del CaP, 8ª edición: anatomopatológico</i>		
pT - Tumor primario anatomopatológico^A		
pT2	Tumor confinado a la próstata	
pT3	Tumor con extensión extraprostática	
	pT3a	Tumor con extensión extraprostática o invasión microscópica del cuello vesical ^B
	pT3b	Tumor con invasión de vesícula(s) seminal(es)
pT4	Tumor con invasión del recto, músculos elevadores del ano y/o pared pelviana	
pN – Ganglios linfáticos regionales anatomopatológico		
pNx	Ganglios linfáticos regionales no incluidos en la muestra	
pN0	Sin ganglios linfáticos regionales positivos	
pN1	Presencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales	
^A No hay clasificación anatomopatológica T1.		
^B Los márgenes quirúrgicos positivos se deben indicar mediante un descriptor R1 (enfermedad residual microscópica).		

Agrupamiento del CaP por estadios, TNM, 8ª edición			
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 1997 la American Joint Committee on Cancer (AJCC) adoptó el sistema de clasificación TNM (Tumor-Ganglios-Metástasis) para la estadificación del CaP, siendo también aceptado por la Union for International Cancer Control (UICC). Tras sucesivas revisiones y modificaciones, a principios del año 2017, fue publicada la 8ª edición (Tabla 3).

El objetivo fundamental en la estadificación local o "T" es la distinción entre enfermedad intracapsular (estadio T1-T2) o extracapsular (estadio T3-T4) mediante el TR, los niveles séricos de PSA, el análisis del material obtenido en la biopsia prostática (número y localización de biopsias positivas), el grado de Gleason tumoral y las pruebas de imagen realizadas, como la ETR, prueba con limitaciones en la estadificación T por su baja sensibilidad estando indicado en casos seleccionados la realización de RM.

La estadificación ganglionar o "N" solo debe realizarse cuando los resultados vayan a influir directamente en una decisión terapéutica. Se asocian a mayor riesgo de metástasis ganglionares las cifras altas de PSA, la enfermedad en estadio T2b-T3, pobre diferenciación tumoral y la invasión tumoral perineural. Para valorar adecuadamente la posibilidad de afectación ganglionar es importante combinar diferentes variables utilizando modelos predictivos de análisis multivariante o normogramas de estadificación correctamente validados. Definimos así un grupo de pacientes con bajo riesgo de afectación ganglionar (< 7-10%), recomendando la Guía de la EAU que la estadificación N pue-

de obviarse antes de someterse a un tratamiento de intención curativa en aquellos pacientes con PSA < 20 ng/ml, estadio clínico ≤ T2a y una puntuación de Gleason ≤ 6. La linfadenectomía pélvica es la técnica de referencia para la estadificación N del CaP. La guía clínica de la EAU recomienda, en los casos que esté indicado, utilizar la linfadenectomía ampliada o linfadenectomía del ganglio linfático centinela con una grado de recomendación C. No se recomienda su realización en el CaP localizado de bajo riesgo por la baja probabilidad (< 7%) de afectación ganglionar⁶⁰.

Respecto a la estadificación de enfermedad a distancia o "M", resulta de vital importancia la evaluación clínica mostrando especial atención a la sintomatología del paciente. La presencia de metástasis viscerales o fuera del hueso es menos frecuente que la afectación ósea. Es raro que aparezcan metástasis viscerales en ausencia de metástasis óseas, siendo las localizaciones más frecuentes los ganglios no regionales, pulmón, hígado, glándulas suprarrenales, cerebro piel. La gammagrafía ósea representa la mejor prueba de imagen para evaluar la existencia de metástasis óseas.

Clínicamente el CaP se diferencia en dos grandes grupos. Aquellos tumores prostáticos capaces de diseminarse y que acabarán siendo letales, conocidos como clínicamente significativos, y aquellos relativamente indolentes, lo cual plantea de entrada el problema de cómo distinguir unos tumores de otros y el modo de abordaje clínico óptimo en cada caso.

Según la 8ª edición de la AJCC, incorpora un nuevo sistema de graduación para establecer el grupo pronóstico, incluyendo el grado histológico dado su gran valor pronóstico. Diferencia entre cinco grupos según el grado histológico: grupo 1 corresponde con Gleason 6 (≤ 3 + 3), grupo 2 con Gleason 7 (3+4), grupo 3 con Gleason 7 (4+3), grupo 4 con Gleason 8 y grupo 5 con Gleason 9 y 10 (Tabla 4).

Como se mencionó anteriormente, los factores pronósticos del CaP se establecen basándonos en el estadio clínico según la clasificación TNM, valor de PSA y score de

Tabla 4. Agrupamiento pronóstico del CaP, TNM, 8ª edición.

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. *Note 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.

Tabla 5. Grupos de riesgo de la EAU de FB en CaP localizado y localmente avanzado.

Bajo riesgo	Riesgo intermedio	Alto riesgo	
PSA < 10 ng/mL y Grado Gleason < 7 y cT1-2a	PSA 10-20 ng/mL o Grado Gleason 7 o cT2b	PSA > 20 ng/mL o Grado Gleason > 7 o cT2c	Cualquier PSA Cualquier Grado Gleason cT3-4 o cN+
	LOCALIZADO		LOCALMENTE AVANZADO

Gleason de la biopsia. La combinación de estos parámetros con capacidad de predicción independiente, ha demostrado mayor potencia predictiva del estadio patológico real que cada uno de ellos por separado. Esto ha dado lugar a la aparición de normogramas de estadificación. Entre ellos están las Tablas de Partin, las fórmulas de Roach.

D'Amico propuso la estratificación de los pacientes en tres grupos de riesgo: bajo, intermedio y alto. La clasificación de riesgo de la EAU se fundamenta esencialmente en el sistema de clasificación de D'Amico (Tabla 5). Este sistema se basa en el agrupamiento de pacientes con un riesgo similar de fracaso bioquímico (FB) tras tratamiento primario quirúrgico o RT. Demostró que la ausencia de enfermedad a los 10 años tras la PR es del 83% para el grupo de bajo riesgo, 46% para el grupo de riesgo intermedio y 29% para el de alto riesgo⁶¹.

3. TRATAMIENTO

En la actualidad, el abordaje terapéutico en la enfermedad clínicamente localizada presenta mayor complejidad que hace unos años debido a la diferencia en cuanto al pronóstico en este grupo de pacientes así como por las diversas opciones de tratamiento disponibles. Dentro del abanico de opciones disponemos de la prostatectomía radical (PR), radioterapia externa (RTE), braquiterapia (BT), y en casos seleccionados, tratamiento diferido⁶².

El uso generalizado del cribado de PSA en los últimos años asociado a los avances en las técnicas diagnósticas, ha supuesto una migración en el estadio al diagnóstico, representando en la actualidad el grupo de bajo riesgo aproximadamente el 40% de los nuevos casos diagnosticados. Dentro de este grupo de pacientes, será de vital importancia diferenciar entre aquellos tumores indolentes y de lento crecimiento, con la intención de ofrecerles tratamiento radical exclusivamente a aquellos susceptibles de progresión de la enfermedad y muerte por cáncer.

En estudios de necropsias de pacientes fallecidos por diversas causas que, aunque el 60%-70% de los varones ancianos presentaron hallazgos histológicos de CaP, un porcentaje elevado de estos tumores no presentó progresión⁶³.

Por otro lado la incidencia de CaP pequeño, localizado y bien diferenciado es cada vez mayor, principalmente como consecuencia del cribado mediante el PSA y los esquemas de biopsia prostática multicilindro. Este subgrupo de pacientes con tumores clínicamente no significativos, no se beneficiarían de recibir un tratamiento radical con sus co-

morbilidades asociadas en cuanto a calidad de vida (CV) y costes socioeconómicos.

En el cáncer de próstata a la hora de analizar y comparar los resultados de las diferentes modalidades de tratamiento en los diferentes grupos de riesgo, además de las definiciones de supervivencia global, supervivencia cáncer específica, metástasis a distancia o control locorregional, se admite de forma consensuada y legítima la definición de fracaso bioquímico (aumento de PSA en ausencia de enfermedad metastásica demostrable) como variable de respuesta para definir el fracaso del tratamiento en la enfermedad localizada.

No siempre un aumento de PSA tras un tratamiento radical se traduce en la aparición de metástasis, por lo que no está establecida la correlación entre fracaso bioquímico y mortalidad cáncer-específica⁶⁴.

La definición de fracaso bioquímico depende de la modalidad de tratamiento radical. Tras prostatectomía radical el criterio más ampliamente aceptado es un aumento de PSA $\geq 0,2$ ng/ml confirmado mediante una segunda determinación separada al menos dos semanas⁶⁵.

Tras radioterapia, como puede quedar tejido prostático normal, es poco probable que los niveles caigan a valores indetectables como ocurre tras la cirugía, para estandarizar, en 1996 la American Society for Radiation Oncology (ASTRO) alcanzó el primer consenso en la definición de fracaso bioquímico tras radioterapia. Se considera fracaso bioquímico la presencia de 3 ascensos consecutivos de PSA sobre el nivel nadir alcanzado tras radioterapia. En 2005 en el segundo consenso se establecieron los criterios de "PHOENIX": aumento de PSA de 2 ng/ml por encima del nadir de PSA tras radioterapia⁶⁷.

Con el fin de reducir el riesgo de un tratamiento excesivo en estos subgrupos de pacientes, existen dos estrategias diferentes de tratamiento conservador: actitud expectante (AE) y vigilancia activa (VA).

La radioterapia y la cirugía son dos modalidades de tratamiento radical del adenocarcinoma de próstata de bajo riesgo.

Otras modalidades de tratamiento son la criocirugía prostática, los HIFU, microondas y electrocirugía. Aunque estas últimas según las guías carecen de resultados a largo plazo y entrarían dentro de los tratamientos locales experimentales⁶⁸.

3.1. Tratamiento conservador

Actitud expectante

Conocido también como 'tratamiento diferido' o 'tratamiento guiado por los síntomas'. Este concepto se acuñó antes de 1990, en la era previa al cribado mediante el PSA y hacía referencia al tratamiento conservador del CaP hasta la aparición síntomas secundarios a progresión local o sistémica, momento en el que se trataba al paciente de forma paliativa mediante una resección transuretral (RTU) de la próstata u otros procedimientos para aliviar la obstrucción del tracto urinario, así como con hormonoterapia (HT) o RTE para la paliación de lesiones metastásicas.

La justificación es la observación de que muchos tumores localizados, de pequeño tamaño y bien diferenciados, no progresan o lo hacen lentamente. En este subgrupo de tumores, el tratamiento radical puede conducir a un sobretratamiento y más aún si se diagnostica en varones ancianos en los que existe una incidencia alta de comorbilidad y una elevada mortalidad competitiva relacionada⁶⁹.

Puede considerarse una opción para tratar a los pacientes con CaP localizado y una esperanza de vida limitada o aquellos de edad avanzada con tumores menos agresivos. Los resultados de diversos estudios multi-institucionales con gran número de pacientes tratados con radioterapia muestran supervivencias globales y libres de enfermedad a los 10 y 15 años comparables a la cirugía con una disminución significativa en la toxicidad⁷⁰.

Vigilancia activa

Llamado también 'seguimiento activo', es el nuevo término para aludir al tratamiento conservador. Introducido en el último decenio, incluye la decisión activa de no tratar inmediatamente al paciente y someterle a seguimiento con vigilancia estrecha, indicándose la realización de tratamiento con intención radical al alcanzar unos umbrales predefinidos que determinan progresión de la enfermedad.

Con esta estrategia se pretende reducir la proporción de sobretratamiento en los pacientes de bajo riesgo clínicamente localizado aunque en la actualidad no disponemos de datos definitivos de ensayos clínicos aleatorizados con un seguimiento a largo plazo. Posteriormente se han llevado a cabo diversos estudios sobre la VA en la enfermedad clínicamente limitada, confirmando todos ellos que, en pacientes bien seleccionados con enfermedad de bajo riesgo, existe una tasa muy baja de progresión y de mortalidad cáncer específica. Coinciden en que tan sólo unos pocos pacientes requieren una intervención radical diferida. Sin embargo, serán necesarios más años de seguimiento para obtener resultados definitivos⁷¹.

No existe acuerdo sobre qué criterios se deben establecer para proceder a realizar el tratamiento activo. Se reconocen como criterios en todos los estudios publicados, que exista un cambio en la puntuación de Gleason o deterioro de las características histopatológicas en las biopsias de repetición (número de cilindros positivos, aumento en el porcentaje de afectación por cilindro). También se considera como criterio el incremento en el estadiaje local o T. Es cuestionable aunque se utiliza a menudo como criterio, que exista un cambio en el PSA (en concreto, un tiempo breve de duplicación del PSA, inferior a 3 años). El inicio del tratamiento activo también puede ser iniciado tras petición del propio paciente, ocurre en el 10-18% de los pacientes en seguimiento con VA. La tasa de interrupción de la VA oscila entre 14%-40% y 40%-60% a los 5 y 10 años respectivamente. Dependiendo de los criterios empleados, la supervivencia caso-específica a los 10 años se encuentra entre el 96-100%.

Las opciones de tratamiento radical del cáncer de próstata incluyen:

- **Prostatectomía radical:**

- PR retropúbica
- PR perineal
- PR laparoscópica
- PR con asistencia robótica

- **Radioterapia:**

- Radioterapia externa:
- Radioterapia externa 3D
- Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT)
- SBRT prostática

- **Braquiterapia:**

- Baja Tasa de Dosis (LDR)
- Alta Tasa de Dosis (HDR)

3.2. Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico del CP consiste en una prostatectomía radical (PR), que supone la extirpación de toda la próstata entre la uretra y la vejiga, así como la resección de ambas vesículas seminales junto con tejido adyacente suficiente para obtener un borde negativo, no precisándose una linfadenectomía pélvica ampliada en el CP localizado de bajo riesgo, dado que el riesgo de ganglios linfáticos positivos no supera el 7%⁷².

En pacientes con una esperanza de vida ≥ 10 años, el objetivo de una PR por cualquier abordaje ha de ser la erradicación de la enfermedad, al tiempo que se mantiene la continencia y, siempre que sea posible, la potencia sexual⁷³.

Young aplicó la PR por primera vez a principios del siglo XX siguiendo un abordaje perineal, mientras que Memmelaar y Millin fueron los primeros en realizar una PR retropúbica^{74,75,76}.

En 1982, Walsh y Donker describieron la anatomía del complejo venoso dorsal y de los paquetes vasculonerviosos (PVN). Esto se tradujo en una disminución significativa de la pérdida de sangre y mejoró las tasas de continencia y potencia⁷⁷.

La prostatectomía radical retropúbica (PRR) y la Prostatectomía perineal (PRP) se llevan a cabo a través de incisiones abiertas, aunque más recientemente se ha desarrollado la prostatectomía radical laparoscópica (PRL) mínimamente invasiva y la prostatectomía radical con asistencia robótica (PRAR)⁷⁸.

El abordaje retropúbico se emplea con más frecuencia que el perineal, dado que permite una evaluación simultánea de los ganglios linfáticos pélvicos.

Se ha señalado que la PR perineal podría dar lugar a bordes quirúrgicos positivos con más frecuencia que el perineal, dado que permite una evaluación simultánea de

Tabla 6. Resultados oncológicos de la PR en caso de enfermedad limitada al órgano.

Cita bibliográfica	Nº pacientes	Año PR	Mediana seguimiento meses	SG 10 años	SLE 10 años
Isbarn y cols. (2009) ⁸⁴	436	1992-97	122	94%	60%
Roehl y cols. (2004) ⁸¹	3478	1983-2003	65	97%	68%
Han y cols. (2001) ⁸²	2404	1983-99	75	96%	74%
Hull y cols. (2002) ⁸⁵	1000	1983-98	53	98%	75%
Porter y cols. (2006) ⁸⁶	752	1954-94	137	96%	71%

los ganglios linfáticos pélvicos. Se ha señalado que la PRP podría dar lugar a bordes quirúrgicos positivos con más frecuencia que el abordaje retropúbico, aunque este hecho no se ha confirmado. En los últimos 10 años, varios centros europeos han adquirido una experiencia considerable con la PRL, desarrollando más recientemente la PRAR⁷⁹.

La experiencia quirúrgica ha disminuido las tasas de complicaciones de la PR y ha mejorado la curación del cáncer. En una revisión sistemática detallada y reciente de la bibliografía se compararon los resultados de la PRR y la PRL/PRAR. Se llegó a la conclusión de que la PRL y la PRAR se siguieron de una hemorragia y una tasa de transfusiones significativamente menores, aunque los datos disponibles no fueron suficientes para demostrar la superioridad de ningún abordaje quirúrgico en cuanto a resultados funcionales y oncológicos⁸⁰.

En pacientes con CP localizado se ha podido comprobar que la Prostatectomía Radical (PR) reduce la mortalidad por cáncer y el riesgo de metástasis en los varones menores de 65 años, desapareciendo los efectos beneficiosos a los 10 años o más de la cirugía.

Roehl y colaboradores en la Universidad de Washington, analizan 3478 pacientes diagnosticados de CP órgano confinado de bajo riesgo, con una supervivencia global (SG) a los 10 años del 97% y una supervivencia libre de enfermedad (SLE) del 83%. El análisis multivariante revela como predictores de intervalo libre de recaída bioquímica el estadio clínico, el patológico, el grado de Gleason y la fecha en la que se realizó el tratamiento⁸¹.

Han y colaboradores en el Hospital Johns Hopkins Hospital aportan los datos del seguimiento de 2091 pacientes tratados de CP organoconfinado con una supervivencia libre de enfermedad de 85% y 79% a los 10 y 15 años respectivamente⁸².

Amling y colaboradores de la Clínica Mayo obtienen del seguimiento de 2782 pacientes tratados entre 1987 y 1993 cifras de SLE de 82% y 63% a los 5 y 10 años de seguimiento respectivamente. Encontrando estadísticamente significativo que el fracaso bioquímico ocurre en los dos primeros años tras la intervención quirúrgica⁸³.

En la tabla 6 se muestran los resultados obtenidos en varios estudios en los que a pacientes con diagnóstico de CP de bajo riesgo se realizó PR.

Las complicaciones quirúrgicas pueden ser precoces o tardías, y las primeras pueden dividirse en dos (intraoperatorias y postoperatorias).

- **Complicaciones precoces:**

- C. Intraoperatorias:

- » Hemorragia
- » Lesión rectal
- » Lesión del uréter
- » Lesión del nervio obturador

- C. Postoperatorias:

- » Médicas:
 - Trombosis venosa profunda
 - Embolismo pulmonar
- » Quirúrgicas:
 - Fuga de orina a través de la anastomosis
 - Linfocele

- **Complicaciones tardías:**

- Estenosis del cuello vesical
- Incontinencia urinaria
- Disfunción eréctil

Las complicaciones postoperatorias de la PR se recogen en la tabla 7. La tasa de mortalidad es del 0 %-1,5%, se observan fístulas urinarias en el 1,2%-4% de los pacientes y la incontinencia urinaria persiste después de 1 año en el 7,7%⁹⁰.

Tabla 7. Complicaciones postoperatorias de la Prostatectomía Radical.

Complicación	Incidencia (%)
Muerte perioperatoria	0,0-1,5
Hemorragia importante	1,0-11,5
Lesión rectal	0,0-5,4
Trombosis venosa profunda	0,0-8,3
Embolia pulmonar	0,8-7,7
Linfocele	1,0-3,0
Escape de orina, fístula	0,3-15,4
Incontinencia de esfuerzo leve	4,0-50,0
Incontinencia de esfuerzo grave	0,0-15,4
Impotencia	29,0-100,0
Obstrucción del cuello de la vejiga	0,5-14,6
Obstrucción ureteral	0,0-0,7
Estenosis uretral	2,0-9,0

En los varones que se someten a una prostatectomía, las tasas de complicaciones urinarias posquirúrgicas y tardías se reducen significativamente cuando el procedimiento se practica en un hospital de gran volumen y con cirujanos que efectúan numerosas intervenciones de este tipo.

Solía producirse disfunción eréctil en casi todos los pacientes, pero pueden aplicarse técnicas de preservación nerviosa en la enfermedad incipiente. Los pacientes que se benefician de la PR con preservación nerviosa presentan más posibilidades de recidiva local, por lo que tienen que ser vigilados atentamente.

La incontinencia urinaria de esfuerzo probablemente junto con las alteraciones en la erección son las dos complicaciones tardías que más alteran la calidad de vida de los pacientes tras una prostatectomía radical. Su incidencia es variable, tanto por la falta de unanimidad en su definición, como en la ausencia de unificación en los criterios metodológicos para cuantificar las pérdidas. Aun así, se sostiene que entre el 5-25% de los pacientes sometidos a una PR experimentarán algún tipo de incontinencia.

3.3. Tratamiento radiológico

Radioterapia externa: 3D, IMRT, SBRT

No se han realizado estudios aleatorizados en los que se compare prostatectomía radical (PR) con radioterapia externa (RTE) o braquiterapia (BT) por CP localizado. Sin embargo, el consenso de los National Institutes of Health (NIH) establecido en 1988 sigue estando vigente: la RTE obtiene los mismos resultados en cuanto a supervivencia a largo plazo que la cirugía; además, la RTE depara una calidad de vida al menos tan buena como la conseguida con la cirugía⁹¹.

La radioterapia conformada tridimensional (RTC-3D) es el método de referencia y, al comienzo del tercer milenio, la radioterapia de intensidad modulada (IMRT), una forma optimizada de RTC-3D, está ganando terreno gradualmente en centros especializados.

Los datos anatómicos se adquieren a través de un TAC de planificación que se realiza en la posición de tratamiento y se transfieren al sistema de planificación del tratamiento 3D en el que se visualiza el volumen diana y los órganos de riesgo. La RTC-3D mejora el control local al incrementar la dosis sin aumentar el riesgo de morbilidad.

En estudios retrospectivos y no aleatorizados se ha demostrado que el intervalo libre de recidiva bioquímica (ILE-PSA) es significativamente mayor con una dosis de radiación ≥ 72 Gy que con < 72 Gy ($p = 0,04$)⁹².

Dos ensayos aleatorizados centrados en el estadio clínico T1-3 N0 M0 prepararon el terreno para el aumento de la dosis.

En el estudio del MD Anderson se comparó radioterapia convencional con 78 y 70 Gy: se incluyeron 305 pacientes en estadio T1-3 con un valor de PSA antes del tratamiento superior a 10 mg/ml y, con una mediana de seguimiento de 8,7 años, se constató un aumento significativo de la ausencia de recidiva bioquímica o clínica en los pacientes de bajo riesgo con dosis de 78 Gy ($p = 0,04$)⁹¹.

En el estudio PROG 95-09 se evaluó a 393 pacientes T2b-T1b, de los que el 75% tenía una puntuación de Gleason ≤ 6 y un PSA < 15 ng/ml. Un grupo recibía una dosis inicial a nivel de la próstata empleando protones a dosis de 19,8 Gy y otro grupo a una dosis de 28,8 Gy. Posteriormente se administraban 50,4 Gy con fotones a un volumen mayor. Tras una mediana de seguimiento de 5,5 años, se produjo un aumento significativo de la ausencia de recidiva bioquímica a los 5 años ($p < 0,001$) a favor de los pacientes de bajo riesgo tratados con una dosis mayor (79,2 Gy) en comparación con los tratados con una dosis convencional (70,2 Gy)⁹³.

En la práctica cotidiana se recomienda una dosis mínima ≥ 74 Gy. Aunque no existe evidencia aún definitiva de que dosis $\geq 78-79$ Gy produzcan un beneficio adicional, estudios recientes muestran que más de 80 Gy pueden ser necesarios para controlar de forma óptima el tumor.

La **Radioterapia de intensidad modulada (IMRT)** permite a los oncólogos radioterápicos aumentar las dosis de radiación de forma homogénea, hasta un máximo de 86 Gy en el volumen diana, sin dejar de respetar las dosis de tolerabilidad en los órganos con riesgo. Sin duda alguna, la IMRT es la única forma segura de administrar tratamiento en caso de aumento de la dosis por encima de 80 Gy aplicando fracciones convencionales de 2 Gy o de aumento de la dosis mediante radioterapia hipofraccionada, que ha suscitado un interés renovado.

El *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* cuenta con la mayor experiencia con esta técnica y hace poco se han actualizado sus resultados, con descripción del control de la enfermedad y la toxicidad en dos cohortes de pacientes:

En la primera cohorte, 561 pacientes con enfermedad limitada al órgano recibieron una dosis de 81 Gy. La supervivencia sin recidiva del PSA actuarial a los 8 años en los pacientes de los grupos de riesgo favorable, intermedio y desfavorable fue del 85%, 76% y 72%, respectivamente, según la definición de la *American Society for Radiation Oncology* (ASTRO) vigente en ese momento.

En la segunda cohorte, 478 pacientes con enfermedad limitada al órgano recibieron una dosis de 86,4 Gy. La supervivencia sin recidiva del PSA actuarial a los 5 años según la definición del valor nadir más 2 ng/ml fue del 98%, 85% y 70% en los grupos de riesgo bajo, intermedio y alto, respectivamente⁹⁴.

Con estos tratamientos puede surgir toxicidad genitourinaria o intestinal tardía así como alteraciones por el efecto de la radiación sobre la función eréctil.

La toxicidad tardía con una dosis de 70 Gy se analizó en el ensayo aleatorizado y prospectivo de la EORTC 22863 (1987-1995), en el que el 90 % de los pacientes estaban diagnosticados de un estadio T3-4. Un total de 377 pacientes (91%) de los 415 incluidos fueron evaluables en cuanto a toxicidad a largo plazo, graduada con arreglo a una escala modificada del RTOG. 86 pacientes (22,8%) presentaron complicaciones urinarias o intestinales o edema de los miembros inferiores de grado ≤ 2 , de los cuales 72 pacientes tuvieron toxicidad de grado 2 (moderada),

10 pacientes experimentaron toxicidad de grado 3 (grave) y 4 pacientes fallecieron de toxicidad de grado 4 (mortal). Aunque se produjeron 4 (1%) muertes tardías relacionadas con el tratamiento, la toxicidad a largo plazo fue limitada, de modo que se notificaron menos de un 5 % de complicaciones tardías de grado 3 o 4. Estos datos pueden emplearse como información basal para comparar con técnicas de irradiación de uso actual, como RTC-3D o IMRT. La toxicidad global comprendió la toxicidad genitourinaria y digestiva y el edema de los miembros inferiores⁹⁵.

La **Radioterapia estereotáxica extracraneal (SBRT)** es una modalidad de radioterapia externa, en el que se utilizan altas dosis de irradiación con intento ablativo en el manejo de tumores extracraneales, en no más de 5 fracciones, utilizando radioterapia guiada por imagen (IGRT).

Su utilización está basada en el concepto de que estas células tienen un α/β bajo (1-3) y por tanto, regímenes de hipofraccionamiento potencialmente resultarían ventajosos, con mejor índice terapéutico cuando se utilizan dosis por fracción entre los 6 y 9 Gy⁹⁶.

Basado en este concepto se llevó a cabo un estudio fase I-II en el Virginia Mason Medical Center investigando la eficacia de la toxicidad en el tratamiento del CP localizado con ésta técnica, utilizando una dosis de 33,5 Gy en 5 fracciones, biológicamente equivalente a 78 Gy en 35 sesiones ($\alpha/\beta = 1,5$). Se trataron 40 pacientes con este régimen con un seguimiento medio de 41 meses (21-60 meses), 48,5% de los pacientes experimentaron toxicidades grado 1 y 2 urinarias, 39% de los pacientes toxicidades grado 1 y 2 gastrointestinales, no observándose toxicidades tardías grado 3 urológicas o gastrointestinales. 23% de los pacientes presentaron impotencia. La supervivencia libre de enfermedad a los 4 años fue del 70%, inferior a lo publicado con fraccionamiento convencional⁹⁷.

Recientemente se han publicado los resultados de un estudio fase II llevado a cabo en la Universidad de Stanford en el que 41 pacientes con CP de bajo riesgo recibieron 36,25 Gy en 5 fracciones de 7,25 Gy utilizando la CyberKnife. Con un seguimiento medio de 33 meses, la toxicidad tardía observada fue limitada y el índice de control bioquímico del 78% en 32 pacientes con un mínimo seguimiento de 12 meses. El seguimiento es corto y los resultados deben tomarse con cierta precaución⁹⁸.

Braquiterapia prostática: LDR, HDR

La braquiterapia de próstata (BT) en los últimos años se considera una de las principales opciones terapéuticas del CP, con resultados equiparables a la prostatectomía radical y a la radioterapia externa. Aunque no existen estudios aleatorizados que comparen las tres técnicas, los resultados comunicados en las principales series son al menos, en pacientes de bajo riesgo con tumor organoconfinado, equiparables^{99,100}.

Los estudios publicados en el campo de la radioterapia prostática ponen de manifiesto que mayor dosis a nivel prostático se relaciona con mayor control local y supervivencia libre de enfermedad¹⁰¹.

Este aumento de la dosis a nivel prostático puede conllevar a un aumento de la toxicidad debido al aumento de dosis en los tejidos sanos circundantes. Por todo ello, en las últimas décadas con la intención de mejorar el control local y la supervivencia ha emergido el concepto de **Intensificación o Escalada de Dosis**¹⁰².

Existe prácticamente un consenso internacional sobre las indicaciones de la Braquiterapia con implantes permanentes (LDR) en el cáncer de próstata localizado, en base a las publicaciones de grupos de trabajo y sociedades tanto norteamericanas (Sociedad Americana de Braquiterapia, ABS), como europeas (ESTRO/EAU/EORTC) y a series amplias de pacientes tratados con esta técnica y con más de 20 años de seguimiento.

Respecto a los implantes temporales también se han publicado guías y recomendaciones (GEC/ESTRO-EAU) aunque el uso de braquiterapia de alta tasa de dosis en monoterapia sigue siendo motivo de controversia.

La braquiterapia prostática reúne una serie de características que la hacen superior en cuanto a resultados, presentando numerosas ventajas respecto a la Radioterapia Externa de última generación como la IMRT (Radioterapia de Intensidad Modulada) o la Tomoterapia ya que:

- Se trata de una forma de radioterapia guiada por imagen (ecografía).
- Es un tratamiento altamente conformado, la dosis se aplica directamente en el tumor sin necesidad de atravesar órganos sanos.
- Las agujas guías fijan la próstata durante la aplicación, con lo que evitan imprecisiones por movimientos.
- Se puede considerar una radioterapia de intensidad modulada porque dentro de un mismo volumen blanco podemos administrar de forma simultánea dosis diferentes.
- Supone una ventaja para el paciente porque se lleva a cabo de forma ambulatoria, en un periodo de tiempo de unas 8 horas, frente a un tratamiento de radioterapia externa que aunque es más corto en el día aproximadamente 20 minutos, precisa sesiones diarias durante al menos siete semanas.

La **braquiterapia de baja tasa de dosis (LDR)**, es un implante permanente en el que se utilizan semillas radioactivas ($^{125}\text{I}/\text{Pd}^{103}$), según la técnica del implante pueden distinguirse varios tipos: con preplanificación, con planificación intraoperatoria en tiempo real o implante robotizado con inserción automática de semillas. En nuestro centro, actualmente todos los implantes se realizan con planificación intraoperatoria en tiempo real.

El gran desarrollo de los tratamientos de braquiterapia en nuestra comunidad, ha hecho que sean los propios servicios de Urología los que propongan esta técnica como opción terapéutica alternativa al tratamiento quirúrgico.

En pacientes con CP de bajo riesgo tratados exclusivamente con braquiterapia LDR, la supervivencia libre de

Tabla 8. Supervivencia libre de enfermedad en pacientes tratados con LDR-BT como monoterapia.

Referencia	n	Seguimiento meses	SLE %
Battermann	351	50	72%
Potters	1449	82	81%
Prada	275	31	97,5%
Martin	296	60	88,5% (ASTRO) 90,5% (Houston)
Zelevsky	2693	63	D90 \geq 130 Gy: 93% D90 < 130Gy: 76%
Cosset	809	43	ABS: 97% No ABS: 94%
Morris	1006	54	95,6% a 5 años 94% a 7 años

SLE: supervivencia libre de enfermedad.
ABS: American Brachitherapy Society.

recaída bioquímica a 5 años es superior al 90%, y en series más maduras con seguimiento de más de 8 años se mantienen estos resultados. Entre los factores predictivos de recaída bioquímica, tienen gran importancia la calidad del implante, obteniéndose mejores resultados cuando el D90 \geq 130Gy. En alguna de estas series se incluyen pacientes de riesgo intermedio, obteniéndose resultados similares a los de bajo riesgo.

Nuestros resultados son equiparables a los de la literatura con supervivencias libres de recaída bioquímica a los 5 y 10 años en pacientes con CP de bajo riesgo de 97% y 92% respectivamente^{104,105,106,107} (Tabla 8).

Los efectos secundarios pueden aparecer inmediatamente, a consecuencia de la inflamación secundaria al implante, o al cabo de semanas, a consecuencia de la radiación. Si alguna aguja al realizar el implante lesiona la vejiga o la uretra puede aparecer hematuria macroscópica que se resuelve la mayoría de las veces con lavados intravesicales. Se describen casos de retención aguda de orina, que se resuelven con sondaje temporal, y sólo un pequeño porcentaje de los pacientes, entre 0-8,7% según las series requiere cirugía desobstructiva. Los síntomas más frecuentes son irritativos y pueden afectar a la mitad de los pacientes, manejándose con antiinflamatorios y alfa-bloqueantes. La resolución de los síntomas ocurre en el 90% de los pacientes, aunque puede llevar varios meses. Raramente se describe hematospermia y eyaculación retrógrada.

Como complicaciones crónicas se observa estenosis uretral o de cuello de vejiga, incontinencia, rectorragias y disfunción eréctil.

La **braquiterapia de alta tasa de dosis (HDR)** como monoterapia tiene un seguimiento menor, aunque los resultados son también muy favorables, con supervivencias libres de recaída bioquímica superiores al 95% en pacientes de bajo riesgo.

La braquiterapia de alta tasa de dosis respecto a la colocación de implantes permanentes tiene múltiples ventajas:

- El personal sanitario no está expuesto a material radiactivo, ni el paciente va a ser portador del mismo después de la realización del tratamiento, todo esto va a suponer una menor necesidad de medidas de protección radiológica que las que se precisan en los implantes permanentes hasta que decae la actividad del isótopo.
- El tratamiento además se acortará en el tiempo, ya que la alta tasa de dosis se caracteriza por administrar la radiación en unos minutos, mientras que la baja tasa de dosis que se administra con un implante permanente requiere meses para alcanzar la dosis total que se precisa para controlar la enfermedad.
- Mayor precisión en la administración de las dosis por alteraciones o movilidad del material radiactivo en el tiempo.

A pesar de las ventajas, también presenta algunos inconvenientes como son una mayor carga de trabajo, así como el someter a un mismo paciente a varias intervenciones bajo anestesia si se realiza de forma fraccionada, que es la forma en que se utiliza actualmente, con esquemas tan variados que van desde un implante único que sirve para administrar 4 fracciones en dos días de 11,5 Gy, a 9 fracciones en 5 días de 6 Gy e incluso tratamientos de dos implantes para administrar 6 fracciones de 7 Gy separados una semana.

La BT-HDR en CaP vió sus inicios en 1988 en Kiel University (Germany) así como poco tiempo después, en 1991 en el William Beaumont Hospital (Royal Oak, Michigan) y en el Seattle Prostate Institute. Comenzó siendo empleada como boost o sobreimpresión de dosis en combinación con RTE en el tratamiento del CaP de intermedio y alto riesgo, con el objetivo de escalar la dosis en estos tumores. Tras la experiencia acumulada en el empleo de la BT-HDR en el CaP, se pusieron en marcha estudios ofreciéndola como tratamiento en monoterapia para el CaP de bajo e intermedio riesgo¹⁰⁸.

En 1997 se empezó a emplear la BT-HDR en monoterapia en el William Beaumont Hospital. Consistía en un único implante seguido de cuatro fracciones de 9.5 Gy administradas dos veces al día con una separación mínima entre ellas de 6 horas, empleándose la técnica de dosimetría en tiempo real¹⁰⁹.

Tras la realización de un implante prostático pueden desarrollarse alteraciones tanto agudas, secundarias al fenómeno inflamatorio debido al implante, como crónicas, consecuencia debiendo examinarse principalmente cuatro dominios: urinario, que se subdivide a su vez en sintomatología derivada de incontinencia urinaria y/o clínica obstructiva-irritativa; síntomas rectales, disfunción sexual y, en caso de haber recibido tratamiento hormonal, sintomatología secundaria a alteración hormonal¹¹⁰.

Se habla de que con radioterapia externa hasta un 50% de los pacientes presentarán, aunque leve, toxicidad digestiva en forma de molestias y/o dolor rectal, tenesmo con/sin expulsión de moco y alteraciones del ritmo intestinal con/sin dolor abdominal cólico asociado.

Con técnicas de escalada de dosis con 86 Gy, estudios presentan toxicidades grado 3 y 4 en menos de un 5%, del cual un 1% es grado 4 (mortal).

Según las distintas publicaciones, las técnicas de braquiterapia e incluso la radioterapia externa con escalada de dosis tienen como complicación principal a nivel digestivo la úlcera rectal, aunque con baja incidencia 1%. Sin embargo la toxicidad en forma de dolor y mucositis rectal en grados 1, 2 y 3 llega a cifras de 2-17%, y las rectorragias intermitentes incluso a un 20% en algunas series^{111,112}.

Antes de las modificaciones introducidas por Walsh en la prostatectomía radical la impotencia era la norma, aceptándose actualmente que la preservación nerviosa mejora las tasas de impotencia, aunque algunos autores lo relacionan con un aumento de las recidivas¹¹².

Con radioterapia la disfunción eréctil afecta al 30% de los pacientes que reciben tratamiento combinado y al 16% de los pacientes que se tratan con braquiterapia exclusiva¹¹³.

3.4. Tratamientos en investigación

Opciones en investigación

- Crioterapia
- Ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU)
- Tratamiento focal

4. CONCLUSIONES

Desde la conferencia consenso del instituto nacional de la salud estadounidense (NIH) celebrada en 1988, las sucesivas guías internacionales han venido acordando que los resultados de supervivencia a largo plazo son similares para las dos modalidades de tratamiento, difiriendo básicamente en su perfil de morbilidad.

El tratamiento ideal para el carcinoma de próstata de pronóstico favorable continúa generando controversia. La graduación histológica con la escala cualitativa de Gleason y los niveles séricos pre-tratamiento del PSA tienen valor predictivo en cuanto a la posibilidad de enfermedad extra-prostática, compromiso de vesículas seminales y metástasis ganglionares pélvicas, contribuyendo además a la elección de una u otra técnica de tratamiento.

En base a los datos disponibles, pacientes con características pronósticas similares, no tiene diferencias significativas en los resultados de fracaso bioquímico (FB) ni supervivencia libre de enfermedad (SLE) en el cáncer de próstata localizado tratado con Cirugía, Radioterapia externa a altas dosis o Braquiterapia intersticial. Ante la ausencia de ensayos clínicos randomizados que comparen las diferentes alternativas terapéuticas y demuestren la superioridad de un tratamiento sobre otro, el manejo óptimo en la enfermedad localizada sigue siendo controvertido y la elección del tratamiento vendrá determinada por el juicio clínico del especialista, preferencias del paciente y disponibilidad de la técnica en el sistema sanitario. Esto supone a menudo que el paciente se vea obligado a tomar una decisión entre las opciones de tratamiento, pudiendo provocarles arrepenti-

miento tras el tratamiento recibido y una peor calidad de vida. La mayoría de las veces, el paciente diagnosticado de Cáncer de Próstata será valorado por el Urólogo, quien expondrá las opciones de tratamiento, siendo en ocasiones derivado a consulta del oncólogo radioterápico. Es recomendable que el paciente sea asesorado en un contexto multidisciplinar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ravinder Mohan, MD, PhD Paul F. Scellhammer, MD, Eastern Virginia Medical School, Norfolk, Virginia, Treatment Options for Localized Prostate cancer". *Am Fam Physician*. 2011 Aug 1; 84(4):413-420.
2. American Cancer Society. "Cáncer de próstata; ¿qué es?". En American Cancer Society, (citado el 2 de Dic. De 2014). Disponible desde: http://www.cancer.org/cancerinfo/load_cont.asp?st=wi&ct=36&language=spanish.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*.2016; 66:7-30.
4. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: source, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer*.2015.136:E359-E386. Disponible en: <http://www.globocan.iarc.fr/> (última consulta: Marzo 2017)
5. Guderson K, Wang CY, Wang R, Global prostate cancer incidence and the migration, settlement, and admixture history of the Northern Europeans. *The International Journal of Cancer Epidemiology*. 2011; 35: 320-7.
6. Mortalidad por Cáncer en España, 2012. Centro Nacional de Epidemiología Ambiental y Cáncer, (citado el 2 de Dic. De 2014). Disponible desde: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos>.
7. Serrano NA, Anscher MS. Favorable vs Unfavorable Intermediate-Risk Prostate Cancer: A Review of the New Classification System and Its Impact on Treatment Recommendations. *Oncology (Williston Park)*. 2016 Mar; 30(3):229-36.
8. Lich R Jr., Howerton LW, Amin M. Anatomy and surgical approach to the urogenital tract in the male. In: Harrison JH, Gittes RF, Permuter AD, et al. eds. *Campbell's Urology*, 4th ed. Vol.1. Philadelphia: WB Saunders, 1978; 17-18.
9. Aumuller G, Seitz J. Protein secretion and secretory processes in male accessory sex glands. *Int Rev Cytol* 1990; 121: 127-231.
10. Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC). Informe Globocan 2012; [acceso Marzo 2017]; <http://globocan.iarc.fr/>.
11. Jahn JL, Giovannucci EL, Stampfer MJ, et al. The high prevalence of undiagnosed prostate cancer at autopsy: implications for epidemiology and treatment of prostate cancer in the Prostate-specific Antigen-era. *Int J Cancer*. 2015; 137(12):2795-802.

12. Viñas Casasola MJ, Fernández Navarro P, Fajardo Rivas ML, Gurucelain Raposo JL, Alguacil Ojeda J [Municipal distribution of the incidence of the most common tumours in an area with high cancer mortality]. *Gac Sanit*. 2017 Mar - Apr; 31(2):100-107. doi: 10.1016/j.gaceta.2016.10.009. Epub 2017 Jan 3.
13. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM2, Barregard L, Bhutta ZA, Brenner H, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol*. 2017 Apr 1; 3(4):524-548. Disponible en: <http://www.astursalud.es>
14. Carlsson SV, de Carvalho TM, Roobol MJ, Hugosson J, Auvinen A, et al. Estimating the harms and benefits of prostate cancer screening as used in common practice versus recommended good practice: A micro-simulation screening analysis. *Cancer*. 2016 Nov 15; 122(21):3386-3393.
15. López-Abente G, Mispireta S, Pollán M. Breast and prostate cancer: An analysis of common epidemiological features in mortality trends in Spain. *BMC Cancer*. 2014; 14:874.
16. Hsing AW, Yeboah E, Biritwum R, Tettey Y, De Marzo AM, Adjei A, et al. High prevalence of screen detected prostate cancer in west africans: implications for racial disparity of Prostate Cancer. *J Urol*. 2014; 192:730-36.
17. Attard G, Parker C, Eeles RA, Schröder F, Tomlins SA, Tannock I, et al. Seminar. Prostate cancer. *Lancet*. 2016; 387:70-82.
18. López-Abente G, Mispireta S, Pollán M. Breast and prostate cancer: An analysis of common epidemiological features in mortality trends in Spain. *BMC Cancer*. 2014; 14:874.
19. Ahmed M, Eeles R. Germline genetic profiling in prostate cancer: latest developments and potential clinical applications. *Future Sci OA*. 2015 Dec 18;2(1):FSO87
20. The role of dietary fat throughout the Prostate Cancer Trajectory. Di Sebastiano KM, Mourtzakis M. *Nutrients*. 2014; 6(12), 6095-6109.
21. Gleason DF, Mellinger GT. "Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging". *J Urol* 1974; 111 (1): 58-64.
22. Suárez AJ, Cózar JM. Guías de Práctica Clínica y el diagnóstico del cáncer de próstata. En: Castiñeiras J, Cózar JM. *Cáncer de Próstata, respuestas a cuestiones de interés en la práctica clínica*. 1a ed. Madrid: Ergon; 2013. p. 55-64.
23. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology. 2012. Disponible en: http://www.uroweb.org/gls/pdf/08%20Prostate%20Cancer_LR%March%2013th%202012.pdf
24. Guideline for the Management of Clinically Localized Prostate Cancer: 2007 Update, American Urological Association Education and Research, Inc. Disponible en: <http://www.auanet.org/content/clinical-practice-guidelines/clinical-guidelines/main-reports/proscan07/content.pdf> (revisadas en 2015).
25. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer. Version 1.2012. NCCN.org. National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2012.
26. Bryant RJ, Lilja H. Emerging PSA-based test to improve screening. *Urol Clin North*. 2014 May; 41(2): 267-76.
27. McDonald AC, Vira MA, Vidal AC, Gan W, Freeland SJ, Taioli E. Association between systemic inflammatory markers and serum prostate-specific antigen in men without prostatic disease-the 2001-2008 National Health and Nutrition Examination Survey. *Prostate*. 2014 May; 74(5): 561-7.
28. Zamboglou C, Drendel V, Jilg CA, Rischke HC, Beck TI, et al. Comparison of 68Ga-HBED-CC PSMA-PET/CT and multiparametric MRI for gross tumour volume detection in patients with primary prostate cancer based on slice by slice comparison with histopathology. *Theranostics*. 2017 Jan 1; 7(1):228-237
29. Hendriks RJ, van Oort IM, Schalken JA. Blood-based and urinary prostate cancer biomarkers: a review and comparison of novel biomarkers for detection and treatment decisions. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2017 Mar; 20(1):12-19.
30. Loeb S1, Metter EJ, Kan D, Roehl KA, Catalona WJ. Prostate-specific antigen velocity (PSAV) risk count improves the specificity of screening for clinically significant prostate cancer. *BJU Int*. 2012 Feb; 109(d4):508-13; discussion 513-4.
31. Ferro M, Bruzzese D, Perdonà S, Marino A, Mazzarella C, Perruolo G, D'Esposito V, Cosimato V, Buonerba C, Di Lorenzo G, Musi G, De Cobelli O, Chun FK, Terracciano D. Prostate Health Index (Phi) and Prostate Cancer Antigen 3 (PCA3) significantly improve prostate cancer detection at initial biopsy in a total PSA range of 2-10 ng/ml. *PLoS One*. 2013 Jul 4; 8(7):e67687.
32. Rubio-Briones J, Fernández-Serra A et al. Resultados del uso expandido del PCA3 score en una población española con sospecha de cáncer de próstata. *Actas Urol Esp vol35 n 10 Madrid nov-dic 2011*.
33. Kim JW1, Kim ST, Turner AR, Young T, Smith S, Liu W, Lindberg J, Egevad L, Gronberg H, Isaacs WB, Xu J. Identification of new differentially methylated genes that have potential functional consequences in prostate cancer. *PLoS One*. 2012; 7(10):e48455.
34. Zhang H, Wei Q, Liu R, Qi S, Liang P, Qi C1, Wang A, Sheng B, Li L, Xu Y. Overexpression of LAPT4B-35: a novel marker of poor prognosis of prostate cancer. *PLoS One*. 2014 Mar 20; 9(3):e91069.
35. Kim JW, Kim ST, Turner AR, Young T, Smith S, Liu W, Lindberg J, Egevad L, Gronberg H, Isaacs WB, Xu J.

- Identification of new differentially methylated genes that have potential functional consequences in prostate cancer. *PLoS One*. 2012; 7(10):e48455.
36. Hackner K, Errhalt P, Mueller MR, Speiser M, Marzluf BA, et al. Canine scent detection for the diagnosis of lung cancer in a screening-like situation. *J Breath Res*. 2016 Sep 27;10(4):046003.
 37. Elliker KR, Sommerville BA, Broom DM, Neal DE, Armstrong S, Williams HC. Key considerations for the experimental training and evaluation of cancer odour detection dogs: lessons learnt from a double-blind, controlled trial of prostate cancer detection. *BMC Urol*. 2014 Feb 27; 14:22.
 38. Salirrosas SV, Armborgo J, Mostacero M. Clinical correlation, ecographic and levels of prostate specific antigen in patients with prostate cancer. *Acta Chir Iugosl*. 2005;52(4):13-7.
 39. Golan R, Bernstein AN, McClure TD, Sedrakyan A, Patel NA. Partial gland treatment of prostate cancer utilizing high-intensity focused ultrasound in the primary and salvage setting: a systematic review. *J Urol*. 2017 Apr 19. pii: S0022-5347(17)54786-2.
 40. Tyloch JF, Wiczorek AP. The standards of an ultrasound examination of the prostate gland. Part 1. *J Ultrason*. 2016 Dec;16(67):378-390.
 41. Wefer A, Hricak H. Imaging and staging of prostate cancer. En Kantoff Ph, Carroll P, D'Amico A, eds. *Prostate Cancer. Principles and Practice*. Philadelphia: LWW 2002: 236-240.
 42. Wildeboer RR, Postema AW, Demi L, Kuenen MP, Wijkstra H. Multiparametric dynamic contrast-enhanced ultrasound imaging of prostate cancer. *Eur Radiol*. 2016 Dec 21.
 43. Tadtayev S, Hussein A, Carpenter L, Vasdev N, Boustead G. The association of level of practical experience in transrectal ultrasonography guided prostate biopsy with its diagnostic outcome. *Ann R Coll Surg Engl*. 2017 Mar;99(3):218-223.
 44. Niu XK, Li J, Das SK, Xiong Y, Yang CB, Peng T. Developing a nomogram based on multiparametric magnetic resonance imaging for forecasting high-grade prostate cancer to reduce unnecessary biopsies within the prostate-specific antigen gray zone. *BMC Med Imaging*. 2017 Feb 1; 17(1):11.
 45. Bjurlin MA, Wysock JS, Taneja SS. Optimization of prostate biopsy: review of technique and complications. *Urol Clin North Am*. 2014 May; 41(2):299-313.
 46. Ávila R, Hortelano J, Ocete C. Papel de las técnicas de imagen en el cáncer de próstata. En: Castiñeiras J, Cózar JM. *Cáncer de Próstata, respuestas a cuestiones de interés en la práctica clínica*. 1a ed. Madrid: Ergon; 2013. P. 39-49.
 47. Vargas HA1, Akin O, Franiel T, Mazaheri Y, Zheng J, Moskowitz C, Udo K, Eastham J, Hricak H. Diffusion-weighted endorectal MR imaging at 3 T for prostate cancer: tumor detection and assessment of aggressiveness. *Radiology*. 2011 Jun; 259(3):775-84.
 48. Vargas HA, Akin O, Franiel T, Goldman DA, Udo K, Touijer KA, Reuter VE, Hricak H. Normal central zone of the prostate and central zone involvement by prostate cancer: clinical and MR imaging implications. *Radiology*. 2012 Mar; 262(3):894-902.
 49. Garcia Bennett J, Conejero Olesti A, Hurtado Salom C, Rebenaque E, Parada D, Serrano Alcalá E, Abreu De Con JA. Usefulness of cognitive targeting in multiparametric MRI-guided biopsy to diagnose the dominant lesion in prostate cancer. *Radiologia*. 2014 Nov 22. pii: S0033-8338(14)00166-0.
 50. Lista F, Castillo E, Gimbernat H, Rodríguez-Barbero JM, Panizo J, Angulo JC. Multiparametric magnetic resonance imaging predicts the presence of prostate cancer in patients with negative prostate biopsy. *Actas Urol Esp*. 2015 Mar; 39(2):85-91.
 51. Muller BG1, Fütterer JJ, Gupta RT, Katz A, Kirkham A, Kurhanewicz J, Moul JW, Pinto PA, Rastinehad AR, Robertson C, de la Rosette J, Sanchez-Salas R, Jones JS, Ukimura O, Verma S, Wijkstra H, Marberger M. The role of magnetic resonance imaging (MRI) in focal therapy for prostate cancer: recommendations from a consensus panel. *BJU Int*. 2014 Feb; 113(2):218-27.
 52. Palacio-Torralla J, Hammer S, Good DW, Alan McNeill S, Stewart GD, Reuben RL, Chen Y. Quantitative diagnostics of soft tissue through viscoelastic characterization using time-based instrumented palpation. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2015 Jan; 41:149-60.
 53. Garcia JR, Soler M, Moragas M, Ponce A, Moreno C, Riera E. Detection of tumors in the central zone of the prostate with 11C-Choline PET/CT. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2014 Mar-Apr;33(2):112-4.
 54. García JR, Ponce A, Canales M, Ayuso J, Moragas M, Soler M. Detection of second tumors in 11C-choline PET/CT studies performed due to biochemical recurrence of prostate cancer. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2014 Jan-Feb; 33(1):28-31.
 55. Garcia JR, Romera N, Cozar M, Soler M, Moragas M, Escobar M. 11C-choline PET/CT and multiparametric MRI in patients with biochemical relapse of prostate cancer. *Actas Urol Esp*. 2015 May; 39(4):259-263.
 56. Perez CA. Prostate. In: Perez CA, Brady LW, eds. *Principles and practice of radiation oncology*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998: 1583- 1694. 6th edition. 1 mayo 2013.
 57. American Joint Comité on Cancer: AJCC: Manual de diagnóstico de extensión del cáncer. 6th. 8th. <https://cancerstaging.org> (ultima consulta abril 2017)
 58. McGinley KF, Sun X, Howard LE, Aronson WJ, Terris MK. Utilization and impact of surgical technique on the performance of pelvic lymph node dissection at radical prostatectomy: Results from the Shared Equal

- Access Regional Cancer Hospital database. *Int J Urol*. 2016 Mar; 23(3):241-6.
59. 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. Disponible en: <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/> [última consulta: enero 2017].
 60. Perez-Reggeti JI, Sanchez-Salas R, Sivaraman A, Linares Espinos E, de Gracia-Nieto AE, et al. High intensity focused ultrasound with Focal-One® device: Prostate-specific antigen impact and morbidity evaluation during the initial experience. *Actas Urol Esp*. 2016 Dec; 40(10):608-614. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf [última consulta: enero 2017].
 61. Sakr WA, Grignon DJ, Crissman JD, Heilbrun LK, Cassin BJ, Pontes JJ, et al. High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20-69: an autopsy study of 249 cases. *In Vivo*. 1994;8(3):439-43.
 62. Epstein JI, Amin MB, Reuter VE, Humphrey PA. Contemporary Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: An Update With Discussion on Practical Issues to Implement the 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2017 Apr;41(4):e1-e7.
 63. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Dotan ZA, Bianco FJ Jr, Lilja H, et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 3973-8.
 64. Borque Á, Esteban LM2, Sanz G, Rubio-Briones J, Gil Sanz MJ. [Usefulness of clinical nomograms and predictive models for pca. Predictive clinical factors of tumor aggressiveness]. *Arch Esp Urol*. 2015 Apr;68(3):267-81.
 65. Raymond E, O'Callaghan ME, Campbell J, Vincent AD, Beckmann K., et al. An appraisal of analytical tools used in predicting clinical outcomes following radiation therapy treatment of men with prostate cancer: a systematic review. *Radiat Oncol*. 2017 Mar 21;12(1):56.
 66. Chen RC, Basak R, Meyer AM, Kuo TM, Carpenter WR, et al. Association Between Choice of Radical Prostatectomy, External Beam Radiotherapy, Brachytherapy, or Active Surveillance and Patient-Reported Quality of Life Among Men With Localized Prostate Cancer. *JAMA*. 2017 Mar 21; 317(11):1141-1150.
 67. Montironi R, Hammond EH, Lin DW, et al. Consensus statement with recommendations on active surveillance inclusion criteria and definition of progression in men with localized prostate cancer: the critical role of the pathologist. *Virchows Arch*. 2014; 465(6):623-8.
 68. Albertsen PC, Moore DF, Shih W, et al. Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2011; 29(10):1335-41.
 69. Klein EA, Cooperberg MR, Magi-Galluzzi C, et al. A 17-gene assay to predict prostate cancer aggressiveness in the context of Gleason grade heterogeneity, tumor multifocality, and biopsy undersampling. *Eur Urol*. 2014; 66(3):550-60.
 70. Van den Bergh RC, Ahmed HU, Bangma CH, et al. Novel tools to improve patient selection and monitoring on active surveillance for low-risk prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol*. 2014; 65(6):1023-31.
 71. Leyh-Bannurah SR, Dell'Oglio P, Tian Z, Schiffmann J, Shariat SF, et al. A proposal of a new nomogram for predicting upstaging in contemporary D'Amico low-risk prostate cancer patients. *World J Urol*. 2017 Feb; 35(2):189-197.
 72. Kerleau C, Guizard AV, Daubisse-Marliac L, Heutte N, Mercier M, et al. Long-term quality of life among localised prostate cancer survivors: QALIPRO population-based study. *Eur J Cancer*. 2016 Aug; 63: 143-53.
 73. Song W, Park JH, Jeon HG, Jeong BC, Seo SI, et al. Comparison of Oncologic Outcomes and Complications According to Surgical Approach to Radical Prostatectomy: Special Focus on the Perineal Approach. *Clin Genitourin Cancer*. 2017 Feb; 15(2): 125-131.
 74. Walsh PC, Donker PJ. Impotence Following Radical Prostatectomy: Insight into Etiology and Prevention. *J Urol*. 2017 Feb; 197(2S):S165-S170.
 75. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol*. 2014; 65:124–37.
 76. Heering M, Berg KD, Brasso K, Iversen P, Røder MA. Radical prostatectomy in Denmark: Survival analysis and temporal trends in clinicopathological parameters with up to 20 years of follow-up. *Surg Oncol*. 2017 Mar; 26(1):21-27.
 77. Ficarra V, Novara G, Ahlering TE, Costello A, Eastham JA, Graefen M, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2012; 62:418–30.
 78. Diniz CP, Landis P, Carter HB, Epstein JI, Mamawala M. Comparison of biochemical recurrence free survival after radical prostatectomy triggered by grade reclassification on active surveillance, and men newly diagnosed with similar grade disease. *J Urol*. 2017 Mar 24. (17)218-227.
 79. Liu D, Lehmann HP, Frick KD, et al. Active surveillance versus surgery for low risk prostate cancer: a clinical decision analysis. *J Urol* 2012; 187(4):1241-6.
 80. Roehl KA, Han M, Ramos CG, Antenor JA, Catalona WJ. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *J Urol*. 2004 Sep; 172(3):910-4.

81. Turner I I RM, Yabes JG, Woldemichael E, Deutsch MM, Smith RP, et al. Prognostic implications of immediate PSA response to early salvage radiotherapy. *Can J Urol*. 2016 Dec; 23(6):8568-8575.
82. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Oct 13; 375(15):1415-1424.
83. Tamada S, Ninomiya N, Kitamoto K, Kato M, Yamasaki T, et al. Comparative effectiveness of radical prostatectomy and curative radiotherapy in localized prostate cancer: long-term follow-up. *J Radiat Res*. 2016 Dec 23. doi: 10.1093/jrr/rrw119. [Revisado en abril 2017]
84. Sun M, Sammon JD, Becker A, et al. Radical prostatectomy vs radiotherapy vs observation among older patients with clinically localized prostate cancer: a comparative effectiveness evaluation. *BJU Int* 2014;113:200–8.
85. Williams SB, Huo J, Chamie K, Smaldone MC, Kosarek CD, et al. Discerning the survival advantage among patients with prostate cancer who undergo radical prostatectomy or radiotherapy: The limitations of cancer registry data. *Cancer*. 2017 May 1; 123(9):1617-1624.
86. Narita T1, Koie T2, Ookubo T3, Mitsuzuka K3, Narita S. The impact of extended lymph node dissection versus neoadjuvant therapy with limited lymph node dissection on biochemical recurrence in high-risk prostate cancer patients treated with radical prostatectomy: a multi-institutional analysis. *Med Oncol*. 2017 Jan;34(1):1. Epub 2016 Nov 26.
87. Mandel P, Steuber T, Ahyai S, Kriegmair M, Schiffmann J, et al. Salvage radical prostatectomy for recurrent prostate cancer: verification of European Association of Urology guideline criteria. *BJU Int*. 2016 Jan; 117(1):55-61.
88. Johnson ME1, Zaorsky NG, Martin JM, Ruth K, Greenberg RE, et al. Patient reported outcomes among treatment modalities for prostate cancer. *Can J Urol*. 2016 Dec;23(6):8535-8545.
89. Novara G, Ficarra V, Rosen RC, Artibani W, Costello A, Eastham JA, et al. Systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2012; 62:431–52.
90. Denham JW, Steigler A, Joseph D, Lamb DS, Spry NA, et al. Radiation dose escalation or longer androgen suppression for locally advanced prostate cancer? Data from the TROG 03.04 RADAR trial. *Radiother Oncol*. 2015 Jun;115(3):301-7.
91. Catton CN, Lukka H, Gu CS, Martin JM, Supiot S, et al. Randomized Trial of a Hypofractionated Radiation Regimen for the Treatment of Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2017 Mar 15;JCO2016717397. doi: 10.1200/JCO.2016.71.7397. [Epub ahead of print] [Revisado marzo 2017]
92. Hou Z, Li G, Bai S. High dose versus conventional dose in external beam radiotherapy of prostate cancer: a meta-analysis of long-term follow-up. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015 Jun;141(6):1063-71.
93. Ren W, Sun C, Lu N, Xu Y, Han F, et al. Dosimetric comparison of intensity-modulated radiotherapy and volumetric-modulated arc radiotherapy in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *J Appl Clin Med Phys*. 2016 Nov;17(6):254-262.
94. Banerji JS, Hurwitz LM, Cullen J, Wolff EM, Levie KE. A prospective study of health-related quality-of-life outcomes for patients with low-risk prostate cancer managed by active surveillance or radiation therapy. *Urol Oncol*. 2017 May;35(5):234-242.
95. King CR, Freeman D, Kaplan I, Fuller D, Bolzicco G, Collins S, et al. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: Pooled analysis from a multi-institutional consortium of prospective phase II trials. *Radiother Oncol*. 2013;109:217–21.
96. Yoshioka Y, Konishi K, Sumida I, Takahasi Y, Isohashi F, Ogata T, et al. Monotherapeutic high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: five years results of an extreme hypofractionation regimen with 54 Gy in nine fractions. *Int J Radit Oncol Phys*. 2011; 80:469-75.
97. Seppälä J, Suilamo S, Tenhunen M, Sailas L, Virsunen H. Dosimetric Comparison and Evaluation of 4 Stereotactic Body Radiotherapy Techniques for the Treatment of Prostate Cancer. *Technol Cancer Res Treat*. 2017 Apr;16(2):238-245.
98. A. Zapatero Laborda, M.C. Martín de Vidales Cervantes, m.l. Vázquez de la Torre Gonzalez. *Cancer de Prostata. Oncología Radioterápica, principios, métodos, gestión y práctica clínica*. 947-980. Madrid 2010.
99. Filippou P, Welty CJ, Cowan JE, Perez N, Shinohara K, et al. Immediate versus delayed radical prostatectomy: updated outcomes following active surveillance of prostate cancer. *Eur Urol*. 2015 Sep;68(3):458-63.
100. Ecke TH, Huang-Tiel HJ, Golka K, Selinski S, Geis BC, et al. Prostate Specific Antigen (PSA) as Predicting Marker for Clinical Outcome and Evaluation of Early Toxicity Rate after High-Dose Rate Brachytherapy (HDR-BT) in Combination with Additional External Beam Radiation Therapy (EBRT) for High Risk Prostate Cancer. *Int J Mol Sci*. 2016 Nov 10;17(11).
101. Dolezel M, Odrázka K, Zouhar M, Vaculikova M, Sefrova J, et al. Comparing morbidity and cancer control after 3D-conformal (70/74 Gy) and intensity modulated radiotherapy (78/82 Gy) for prostate cancer. *Strahlenther Onkol*. 2015 Apr;191(4):338-46.
102. Wojcieszek P1, Białas B. Prostate cancer brachytherapy: guidelines overview. *J Contemp Brachytherapy*. 2012 Jun;4(2):116-20.
103. Prada PJ, Juan G, González-Suárez H, Fernández J, Jimenez I, Amón J, Cepeda M. Prostate-specific antigen relapse-free survival and side-effects in 734 patients with up to 10 years of follow-up with localized pros-

tate cancer treated by permanent iodine implants. *BJU Int.* 2010; 106: 32-6.

104. Battermann JJ, Boon TA, Moerland MA. Results of permanent prostate brachytherapy, 13 years of experience at a single institution. *Radiother Oncol.* 2004; 71: 23-8.
105. Logghe P, Verlinde R, Bouttens F, Van den Broecke C, Deman N, et al. Long term outcome and side effects in patients receiving low-dose I125 brachytherapy: a retrospective analysis. *Int Braz J Urol.* 2016 Sep-Oct; 42(5):906-917.
106. Parekh A, Nguyen PL, West LJ, Duarte C, Graham PL, et al. Feasibility of brachytherapy as monotherapy for high-volume, low-risk prostate cancer. *J Cancer Res Ther.* 2016 Jan-Mar; 12(1):406-10.
107. Ghilezan M. Role of high dose rate brachytherapy in the treatment of prostate cancer. *Cancer/Radiothérapie.* 2012; 418-22.
108. Tselis N, Hoskin P, Baltas D, Strnad V, Zamboglou N, et al. High Dose Rate Brachytherapy as Monotherapy for Localised Prostate Cancer: Review of the Current Status.

Clin Oncol (R Coll Radiol). 2017 Mar 22. pii: S0936-6555(17)30116-4. doi: 10.1016/j.clon.2017.02.015. [Revisado abril 2017]

109. J. Crook. The role of brachytherapy in the definitive management of prostate cancer. *Cancer/Radiothérapie* 2011; 15:230-37.
110. Demanes DJ, Martínez AA, Ghilezan M, et al. High-dose-rate monotherapy: Safe and effective brachytherapy for patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(5):1286-92.
111. Prada PJ, Jimenez I, Gonzalez-Suarez H, Fernandez J, et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy in one fraction and transperineal hyaluronic acid injection into the perirectal fat for the treatment of favorable stage prostate cancer: Treatment description and preliminary results. *Brachytherapy.*2012; 11:105-10.
112. Hampson LA, Cowan JE, Zhao S, Carroll PR, Cooperberg MR. Impact of age on quality-of-life outcomes after treatment for localized prostate cancer. *Eur Urol.*2015; 68:480-6.

+ Publicación Tesina

(Incluido en el precio)



2.495 €
ON-LINE

1500
HORAS
60
ECTS

Máster en Asistencia en Urgencias y Emergencias

Edición: 1ª. TÍTULO PROPIO.

Evaluación. 371 Preguntas tipo test, 72 Supuestos y Tesina de investigación



+ Publicación Tesina

(Incluido en el precio)



1.550 €
ONLINE

750
HORAS
30
ECTS

Experto universitario en urgencias en salud mental

Edición: 11ª. TÍTULO PROPIO.

Evaluación. 100 Preguntas tipo test, 20 Supuestos y Tesina de investigación



Solicita información y consulta todas nuestras categorías profesionales

formacionalcala • es