

# UNIVERSIDAD DE SEVILLA

## FACULTAD DE MEDICINA

### Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública

### Programa de doctorado en Biología Molecular, Biomedicina e Investigación Clínica

## TESIS DOCTORAL



## RADIOTERAPIA HIPOFRACCIONADA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

2021

Por la que opta al grado de Doctor por la Universidad de Sevilla

Presentada por Ana Illescas Vacas

**Director:** Ángel Vilches Arenas

**Tutor:** Ángel Vilches Arenas

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008744e2100035114

CSV

GEISER-29be-44c0-ab8a-4d6c-aab0-51ad-8cd7-82d3

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

14/06/2021 08:44:29 Horario peninsular



ÁMBITO- PREFIJO

**GEISER**

Nº registro

**00008744e2100035114**

CSV

**GEISER-29be-44c0-ab8a-4d6c-aab0-51ad-8cd7-82d3**

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

**<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>**

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

**14/06/2021 08:44:29 Horario peninsular**



GEISER-29be-44c0-ab8a-4d6c-aab0-51ad-8cd7-82d3



**DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA**

D. Ángel Vilches Arenas, profesor titular de universidad (V) del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Sevilla, como tutor y director

**CERTIFICA**

Que el trabajo de investigación que presenta Dña. Ana Illescas Vacas titulado “RADIOTERAPIA HIPOFRACCIONADA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA”, ha sido realizado bajo su dirección y considera que reúne el contenido y rigor científico necesario para ser leído y defendido como Tesis para optar al grado de Doctor por la Universidad de Sevilla.

Y para que así conste, y los efectos oportunos, expide y firma la presente certificación en Sevilla a 28 de mayo de 2021.

Fdo. Prof. Ángel Vilches Arenas

III

ÁMBITO- PREFIJO

**GEISER**

Nº registro

**00008744e2100035114**

CSV

**GEISER-29be-44c0-ab8a-4d6c-aab0-51ad-8cd7-82d3**

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

**14/06/2021 08:44:29 Horario peninsular**



ÁMBITO- PREFIJO

**GEISER**

Nº registro

**00008744e2100035114**

CSV

**GEISER-29be-44c0-ab8a-4d6c-aab0-51ad-8cd7-82d3**

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

**<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>**

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

**14/06/2021 08:44:29 Horario peninsular**



GEISER-29be-44c0-ab8a-4d6c-aab0-51ad-8cd7-82d3

**A JuanJo,  
a mis padres  
Carlos y Rosario  
a mi hermano  
Carlos  
y a mis hijos  
Juanjo y Alba**

V

ÁMBITO- PREFIJO

**GEISER**

Nº registro

**00008744e2100035114**

CSV

**GEISER-29be-44c0-ab8a-4d6c-aab0-51ad-8cd7-82d3**

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

**<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>**

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

**14/06/2021 08:44:29 Horario peninsular**



GEISER-29be-44c0-ab8a-4d6c-aab0-51ad-8cd7-82d3

## AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mis agradecimientos,

En primer lugar, a mi director Dr. Ángel Vilches Arenas, un ejemplo de generosidad de su amplio conocimiento y disposición. Sin su apoyo e insistencia, esta Tesis Doctoral no existiría. Y gracias también por su concepto de la amistad, pieza clave en mi familia.

A mis pacientes, ellos me enseñaron el valor de la profesión.

A todos mis compañeros, profesionales, con los que tengo el privilegio de trabajar, que luchan por mejorar su atención a los pacientes. Gracias por estar tan cerca de mi y ayudarme a mejorar día a día.

Al equipo médico, de tumores genitourinarios, con los que comparto trabajo, inquietudes y vivencias: Dra. Márquez, Dra. Rubio, Dr. Saavedra y como no a la Dra. Abu-Omar, por vuestro compromiso, profesionalidad y compañerismo. Sin lugar a duda con vosotros es mejor.

Al Dr. Sánchez Calzado por haberme iniciado en la Oncología Radioterápica y por mostrarme la pasión y dedicación que debe tener un médico. Este trabajo también es suyo.

Al equipo de Radiofísicos por su indudable labor curativa.

A la Dra. Cordero por cuidar tan bien de sus pacientes y seres queridos. Tu alegría, personalidad arrolladora y empatía es un obsequio de la vida.

A Olvido Sopeña, ella es parte de mi. Gracias por ser un referente, una brújula y luz.

A mis amigos/as, un apoyo fundamental en la vida, tanto por calidad de vida con risas y buenos momentos, como por escuchar y ayudar en los malos tiempos.

VI

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008744e2100035114

CSV

GEISER-29be-44c0-ab8a-4d6c-aab0-51ad-8cd7-82d3

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

14/06/2021 08:44:29 Horario peninsular



A los Egea-Guerrero por hacerme sentir parte de su maravillosa familia.

A mi hermano, por su talento, nobleza y superación diaria.

A mis padres porque por ellos soy lo que soy. A quienes no podré agradecerles jamás lo suficiente su amor, paciencia, apoyo, enseñanza, comprensión, acompañamiento y motivación para sacar adelante todos los proyectos de mi vida. A mi padre por su dedicación, su esfuerzo cotidiano, su bondad y su tiempo, por su ayuda incondicional,... gracias Papá. A mi madre, que ha demostrado, a lo largo de su vida, ser una mujer luchadora y valiente superando, no pocos, obstáculos con fuerza y entereza, y siempre cuidando de manera generosa y positiva a su familia, no he podido tener mejor ejemplo de vida. Y por si fuera poco, son los mejores abus, con esa forma tan bonita de querer a Juanjo y Alba.

A mis fuentes de inspiración, mis hijos. A los que quiero agradecerles cada momento que pasamos juntos. Son el motor y la felicidad de mi vida. El mundo a través de sus grandes y bellos ojos es mucho mejor.

Y como no a Juanjo Egea Guerrero, que apareció, para revolucionarlo todo, con una conexión que trascendió todo lo conocido y que 20 años más tarde solo ha hecho crecer y reforzarse. Gracias mi vida, por tu generosidad sin límites, tu inteligencia, tus risas y apoyo en nuestro camino juntos e individual. Mi hogar, mi mejor amigo, compañero y padre. Gracias por hacerme feliz. Nunca podré estar lo suficientemente agradecida de que te cruzaras en mi camino. Te quiero.

VII

ÁMBITO- PREFIJO

**GEISER**

Nº registro

**00008744e2100035114**

CSV

**GEISER-29be-44c0-ab8a-4d6c-aab0-51ad-8cd7-82d3**

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

**<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>**

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

**14/06/2021 08:44:29 Horario peninsular**



GEISER-29be-44c0-ab8a-4d6c-aab0-51ad-8cd7-82d3

## RESUMEN

**Objetivo.** Conocer la toxicidad de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata tratados con radioterapia (RT) de intensidad modulada con fraccionamiento convencional (FC) y con esquema hipofraccionado moderado (HM).

**Material y métodos.** Estudio longitudinal, analítico, ambispectivo desarrollado en el Servicio de Oncología Radioterápica, del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla, durante el período comprendido entre el 14 de marzo de 2014 hasta el 31 de diciembre de 2020. Concretamente, el estudio se desarrolló de forma retrospectiva entre 2014 y 2017, continuándose de forma prospectiva entre 2018 y 2020. La población objeto de estudio ha comprendido a todos los pacientes con diagnóstico histológico de adenocarcinoma de próstata localizado tratados mediante RT con FC o esquema de HM mediante radioterapia de intensidad modulada, con o sin hormonoterapia (HT).

**Resultados.** Se incluyeron un total de 200 pacientes sometidos a RT durante el período de estudio. Resaltar que se trata de un grupo con una edad superior a 69 años en más de un 60% de los casos. La hipertensión arterial y la dislipemia, fueron los antecedentes más predominantes, con un 54,5% y un 42,0% respectivamente. El índice de Charlson presentó una puntuación mediana de 1,0 (RI:0,0;1,0). La mediana de Antígeno Prostático Específico (PSA) en suero en el momento del diagnóstico fue de 10,2 ng/ml (RI:6,8;16,0). En relación con el estadio clínico, más de un 50% de la muestra presentó una categorización como  $\geq T2$ . Del total de la serie, 82 pacientes recibieron RT con HM, lo que supone el

VIII

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008744e2100035114

CSV

GEISER-29be-44c0-ab8a-4d6c-aab0-51ad-8cd7-82d3

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

14/06/2021 08:44:29 Horario peninsular





41% de la muestra. La HT se usó en más de la mitad de la población. El valor medio de la dosis en el volumen de tratamiento planificado (PTV) expresado en dosis equivalente a 2 Gy (EQD2) sobre la próstata fue de 77,6 (1,6) Gy. Se identificó fallo del tratamiento en el 10,5% de los pacientes y la mortalidad fue del 11%. La duración de la RT fue superior cuando se usaban esquemas de RT con FC que en el de HM, con una duración media de 58(5) y 42(3) días respectivamente. La dosis prescrita mediante PTV a próstata, fue mayor en el grupo de RT con FC, así como la dosis por fracción fue superior en el grupo de HM. Identificamos que la toxicidad vesical fue más frecuente en el grupo de FC (92,4% Vs. 59%;  $p < 0,0001$ ). Si bien, en líneas generales, la tolerancia al tratamiento con RT en el cáncer de próstata fue buena, independientemente del tipo de fraccionamiento que se utilizara. A su vez, la toxicidad fue leve, tanto con el FC como con el HM. Factores como el cumplimiento de las restricciones a los órganos de riesgo, la manipulación de la vía urinaria, bien por sondaje, bien por resección transuretral, el síndrome hemorroidal o la edad superior a 69 años fueron factores predictivos de toxicidad grave. La supervivencia libre de fracaso de tratamiento fue similar para ambos esquemas de RT. Detectamos variables que hipotéticamente incrementaban el riesgo de fallo del tratamiento (puntuación en la escala de Gleason, estadio tumoral, valor del PSA y nadir del PSA). La puntuación en el índice de Charlson, el valor del PSA y la estadificación tumoral, fueron variables predictoras de mortalidad.

**Conclusiones:** La RT con HM en el cáncer de próstata utilizando la técnica de intensidad modulada sin guiado por la imagen, al compararla con dosis



equivalentes de RT con FC, proporciona unos resultados completamente superponibles en términos de seguridad y eficacia.

X

ÁMBITO- PREFIJO

**GEISER**

Nº registro

**00008744e2100035114**

CSV

**GEISER-29be-44c0-ab8a-4d6c-aab0-51ad-8cd7-82d3**

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

**<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>**

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

**14/06/2021 08:44:29 Horario peninsular**



GEISER-29be-44c0-ab8a-4d6c-aab0-51ad-8cd7-82d3

## ÍNDICE

---

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>1.1. EPIDEMIOLOGÍA</b>	<b>1</b>
<b>1.2. ANATOMÍA PROSTÁTICA</b>	<b>2</b>
<b>1.3. HISTOPATOLOGÍA</b>	<b>4</b>
1.3.1. Histología prostática	4
1.3.2. Tipos histológicos	6
1.3.3. Escala de Gleason	8
<b>1.4. ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO</b>	<b>9</b>
1.4.1. Factores genéticos	9
1.4.2. Factores de riesgo	9
<b>1.5. PRESENTACIÓN CLÍNICA: SÍNTOMAS Y SIGNOS</b>	<b>11</b>
<b>1.6. DETECCIÓN PRECOZ</b>	<b>12</b>
1.6.1. Tacto rectal	12
1.6.2. Antígeno prostático específico	12
<b>1.7. DIAGNÓSTICO</b>	<b>14</b>
<b>1.8. ESTUDIO DE EXTENSIÓN</b>	<b>15</b>
1.8.1. Extensión local	15
1.8.2. Evaluación de los ganglios linfáticos regionales	16
1.8.3. Evaluación de metástasis a distancia	18
<b>1.9. ESTADIFICACIÓN</b>	<b>20</b>



<b>1.10. GRUPOS DE RIESGO. RECIDIVA BIOQUÍMICA TRAS TRATAMIENTO LOCAL</b>	<b>21</b>
<b>1.11. TRATAMIENTO LOCO-REGIONAL</b>	<b>22</b>
1.11.1. Vigilancia activa y observación	23
1.11.2. Tratamiento quirúrgico	24
1.11.3. Radioterapia	26
<b>1.12. RADIOTERAPIA CON INTENCIÓN CURATIVA</b>	<b>27</b>
1.12.1. La evolución de las técnicas de radioterapia y su impacto en el manejo del cáncer de próstata	27
1.12.2. Definición y nomenclatura de volúmenes blanco. Evaluación de los planes de tratamiento con radioterapia externa	30
1.12.3. Hormonoterapia asociada a radioterapia	33
1.12.4. Hipofraccionamiento	35
1.12.5. Efectos secundarios del tratamiento radioterápico	43
1.12.6. Seguimiento tras tratamiento con radioterapia externa	50
<b>2. JUSTIFICACIÓN</b>	<b>52</b>
<b>3. OBJETIVOS E HIPÓTESIS</b>	<b>54</b>
<b>3.1. OBJETIVOS</b>	<b>54</b>
<b>3.2. HIPÓTESIS</b>	<b>55</b>
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>57</b>
<b>4.1. DISEÑO, ÁMBITO Y PERÍODO DEL ESTUDIO</b>	<b>57</b>
<b>4.2. POBLACIÓN Y MUESTRA</b>	<b>57</b>
<b>4.3. FUENTE DE INFORMACIÓN</b>	<b>59</b>
<b>4.4. ASPECTOS ÉTICOS</b>	<b>59</b>
<b>4.5. DEFINICIÓN DE VARIABLES</b>	<b>60</b>



<b>4.6. PLANIFICACIÓN DE LA RADIOTERAPIA</b>	<b>66</b>
4.6.1. Realización de la tomografía axial computarizada de simulación	66
4.6.2. Delimitación de volúmenes blanco y de órganos de riesgo	67
4.6.3. Restricciones a los órganos de riesgo	71
4.6.4. Planificación dosimétrica del tratamiento	72
4.6.5. Tratamiento radioterápico, preparación del paciente y verificación del posicionamiento	72
4.6.6. Tratamiento hormonal asociado a la radioterapia	76
4.6.7. Seguimiento durante el tratamiento y tras su finalización	77
<b>4.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b>	<b>78</b>
4.7.1. Análisis exploratorio de datos	78
4.7.2. Análisis descriptivo	78
4.7.3. Análisis inferencial bivariante	79
4.7.4. Análisis de supervivencia	80
4.7.5. Paquete estadístico	82
<b>5. RESULTADOS</b>	<b>83</b>
<b>5.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA OBJETO DE ESTUDIO</b>	<b>83</b>
<b>5.2. DISTRIBUCIÓN DE LAS VARIABLES EN FUNCIÓN DEL TIPO DE RADIOTERAPIA RECIBIDA</b>	<b>101</b>
5.2.1. Análisis bivariado sobre las características generales de la población, parámetros dosimétricos y esquemas de radioterapia aplicada	101
5.2.2. Análisis bivariado sobre la toxicidad secundaria al esquema de radioterapia utilizado	114



5.2.3. Análisis bivariado del pronóstico de los pacientes tras el tratamiento radioterápico	118
<b>5.3. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA SOBRE LA TOXICIDAD SECUNDARIA AL ESQUEMA DE RADIOTERAPIA UTILIZADO Y LAS VARIABLES CLÍNICAS IMPLICADAS</b>	<b>119</b>
5.3.1. Toxicidad rectal	119
5.3.2. Toxicidad vesical	125
<b>5.4. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA SOBRE EL PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES EN FUNCIÓN DEL ESQUEMA DE RADIOTERAPIA UTILIZADO Y LAS VARIABLES CLÍNICAS IMPLICADAS</b>	<b>135</b>
5.4.1. Supervivencia hasta el fallo del tratamiento	135
5.4.2. Supervivencia global	138
<b>6. DISCUSIÓN</b>	<b>141</b>
<b>6.1. LIMITACIONES Y FORTALEZAS</b>	<b>141</b>
<b>6.2. PRINCIPALES HALLAZGOS Y COMPARACIÓN CON LA LITERATURA</b>	<b>150</b>
6.2.1. Datos generales de la población de estudio	150
6.2.2. Empleo de hormonoterapia	152
6.2.3. Técnicas de control de imagen	154
6.2.4. Tratamiento del cáncer de próstata mediante radioterapia	156
6.2.5. Toxicidades tras el tratamiento mediante radioterapia	166
6.2.6. Pronóstico de los pacientes con cáncer de próstata tratados mediante radioterapia	173
<b>6.3. APLICABILIDAD DE LOS RESULTADOS</b>	<b>179</b>
<b>7. CONCLUSIONES</b>	<b>182</b>



<b>8. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>184</b>
<b>9. ANEXOS</b>	<b>219</b>
<b>10. ABREVIATURAS</b>	<b>237</b>
<b>11. ÍNDICE DE FIGURAS</b>	<b>244</b>
<b>12. ÍNDICE DE TABLAS</b>	<b>247</b>

ÁMBITO- PREFIJO

**GEISER**

Nº registro

**00008744e210035114**

CSV

**GEISER-29be-44c0-ab8a-4d6c-aab0-51ad-8cd7-82d3**

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

**<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>**

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

**14/06/2021 08:44:29 Horario peninsular**



## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de próstata (CP) es la segunda neoplasia más común en la población masculina, tras el cáncer de pulmón. Se estima una incidencia de casi 1,4 millones de casos, lo que supone el 7% de los cánceres diagnosticados en hombres a nivel mundial. Aunque la progresión del cáncer de próstata es lenta, continúa siendo responsable de 37.5000 muertes al año a nivel global, siendo la quinta causa de muerte por causas oncológicas entre los hombres en 2020 (1). El riesgo de padecer CP se incrementa progresivamente con la edad, de manera que más del 85% de las personas recién diagnosticadas tienen una edad superior a los 60 años (1–3). Sin embargo, en menores a 50 años, los registros de Globocan de 2020, muestran que no es una enfermedad frecuente. La edad media en el momento del diagnóstico es de 66 años (4). En consecuencia, la incidencia del CP se ha visto incrementada, en los últimos años, en zonas donde la esperanza de vida es mayor y el uso del antígeno prostático específico (PSA) está ampliamente extendido. De esta forma el CP se ha convertido en un problema de salud, nada desdeñable, entre los hombres. Las tasas de incidencia son tres veces más altas en países desarrollados que en aquellos en vías de desarrollo (37,5 y 11,3 por 100.000, respectivamente), siendo más elevadas en Europa del Norte y Occidental, el Caribe, Australia, Nueva Zelanda, América del Norte y África del Sur y más bajas en Asia y África del Norte (1,5). Por último, las tasas de mortalidad son menos variables (8,1 y 5,9 por 100.000, respectivamente) (5).





La *American Cancer Society* considera que, durante 2021 se diagnosticarán 248.530 casos nuevos de CP, con una mortalidad estimada de 34.130 pacientes en EEUU (6).

Recientemente, la Sociedad Española de Oncología Médica ha indicado que el CP será la neoplasia más diagnosticada en el sexo masculino durante el año 2021. Se estima que la incidencia sea de 35.764 casos, y representará, tras el cáncer de pulmón (17.346 fallecimientos; 25,6%) y el cáncer colorrectal (9.640 fallecimientos; 14,2%), la tercera causa de muerte por procesos oncológicos en hombres (5.798 fallecimientos; 8,6%) (7).

## 1.2. ANATOMÍA PROSTÁTICA

La glándula prostática es un órgano accesorio reproductor masculino. Su función principal es contribuir, junto a los testículos y las vesículas seminales (VVSS), a la producción del semen y mantener la viabilidad de los espermatozoides.

La próstata se encuentra alojada en el compartimiento subperitoneal entre el diafragma pélvico y la cavidad peritoneal. Está ubicada detrás de la sínfisis púbica, por delante del recto y por debajo de la vejiga urinaria, rodeando la uretra proximal. Tiene forma cónica y está compuesta por varias regiones anatómicas: la base, el ápex, la cara anterior, posterior e inferolateral. La base está en contacto con el cuello de la vejiga urinaria y el ápex sobre la superficie superior del diafragma urogenital, contactando medialmente con la musculatura



responsable de la elevación del ano. La cara anterior es estrecha y convexa, mientras que la posterior, presenta forma de triángulo y es plana, y descansa sobre la parte anterior del recto. A nivel infero-lateral se apoya sobre la fascia del elevador del ano por encima del diafragma urogenital. Generalmente su volumen oscila alrededor de lo 20 centímetros cúbicos (cc). No obstante, conforme se envejece la próstata incrementa progresivamente su volumen hasta alcanzar entre los 40 y los 100 cc.

Se distinguen tres zonas o áreas prostáticas: la zona periférica (ZP), la zona central (ZC) y la zona de transición (ZT) (8,9) (ver figura 1). Estas zonas tienen diferentes orígenes embrionarios, funciones biológicas y susceptibilidad a los trastornos patológicos. La ZP deriva del seno urogenital, representa más del 70% del tejido glandular prostático en adultos jóvenes y es la zona que tiene una mayor contribución en la función prostática. También es el sitio de origen más común de neoplasias, ya que casi el 80% de los tumores de próstata surgen en esta área. Por el contrario, la ZC, derivada del conducto de Wolff, tiene una incidencia muy baja de neoplasias, tan solo el 5% de los CP tienen su origen en esta región (10). Respecto a la ZT llama la atención que, teniendo un origen embrionario similar a la ZP, el porcentaje de CP es menor, del orden del 25%. Esta discrepancia puede explicarse porque el estroma de la ZT es más fibromuscular. De hecho la hiperplasia benigna de próstata (HBP), que surge predominantemente sobre la ZT, es considerada una enfermedad del estroma fibromuscular (11).



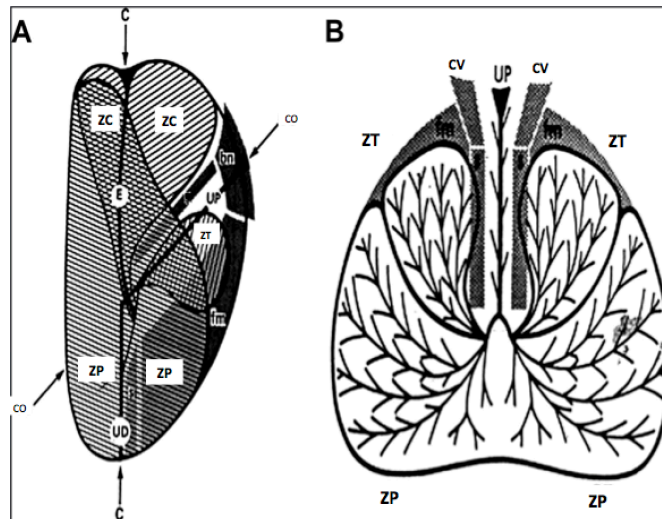


Figura 1. Zonas anatómicas de la próstata. (A) Corte coronal; (B) Corte transversal. Tomado de “*Pathology of the prostate. Contemporary issues in surgical pathology*” (12). ZC: zona central, ZT: zona de transición, ZP: zona periférica, CV: cuello vesical, c: plano coronal, e: conducto eyaculador, fm: capa fibromuscular, CO: corte coronal oblicuo, UD: uretra distal, UP: uretra proximal.

El aporte sanguíneo llega a la próstata mediante la arteria vesical inferior, procedente de la arteria hipogástrica o ilíaca interna. El sistema linfático drena hacia ganglios presacros, ilíacos externos, paraaórticos e hipogástricos.

### 1.3. HISTOPATOLOGÍA

#### 1.3.1. Histología prostática

Histológicamente, la próstata consta de 40-50 estructuras glandulares túbulo-alveolares (13) distribuidas en un estroma, que drenan su contenido en la uretra prostática (14).



Los epitelios de la glándula se disponen en dos capas. Un estrato luminal o secretor constituido por células diferenciadas, que representan el 60% de las células epiteliales. Así como, un estrato basal, situado por debajo de las células secretoras, que presenta células más indiferenciadas y compone el resto del epitelio. En el estrato basal se pueden distinguir tres subtipos celulares: *stem cells*, células en tránsito y células basales comprometidas (15,16) (Figura 2A). A este respecto, el origen de la neoplasia se ha centrado de manera habitual en las células del estrato luminal, no obstante, la teoría que implica su origen en las células del estrato basal, en concreto en las células precursoras *stem cells* que se diferencian a secretoras, va sumando cada vez mayor interés (17) (Figura 2B). La presencia de prostatitis de repetición, apoyan la activación inflamatoria del tumor.

El estroma contiene fundamentalmente células musculares lisas (13), que favorecen la contractilidad y evitan la retención de líquidos (18,19). Sin embargo, los fibroblastos son las células estromales más importantes. Su función es la de sostén de los túbulos en el adulto y participan en procesos fisiológicos como la angiogénesis o la reparación tisular (13). Además parece que los fibroblastos estromales pueden favorecer el desarrollo de tumores mediante la inducción a las células células epiteliales para formar glándulas y favoreciendo señales de supervivencia (20,21).



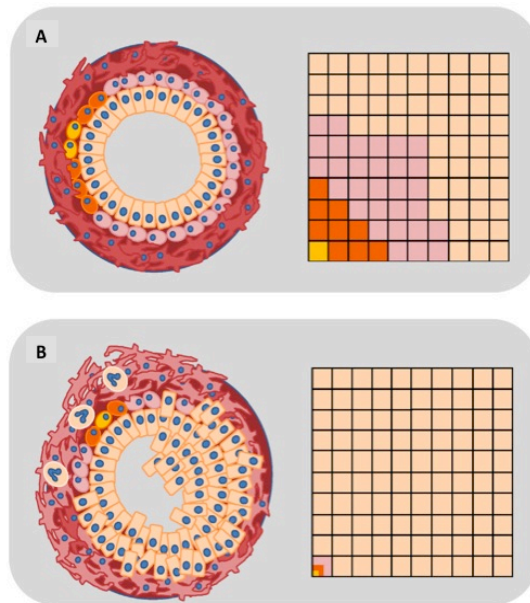


Figura 2. A. Estratos habituales de un acino prostático, así como la matriz de proporción celular. B. Estratos patológicos del cáncer de próstata, en los que se observa el cambio en la proporción de células que integran el acino. Modificado de Packer y Maitland, 2016 (22).

### 1.3.2. Tipos histológicos

Los tumores derivados del epitelio se subdividen en acinar y no acinar. El adenocarcinoma acinar, comprende el 90% de los tumores, y presenta diferentes variantes como microacinar, atrófico, pseudohiperplástico y en anillo de sello (23). El grupo no acinar incluye el carcinoma intraductal, ductal, sarcomatoide, neuroendocrino y urotelial. Los carcinomas indiferenciados neuroendocrinos o de células pequeñas son poco frecuentes (<2% y <1% de todos los pacientes, respectivamente) y están asociados con escasa supervivencia (24,25). Los carcinomas neuroendocrinos *de novo* pueden presentarse a modo de carcinoma de células pequeñas puro o mezclado con adenocarcinoma acinar convencional



y debido a la escasa o nula actividad de receptores de andrógenos (RA) son insensible a la terapia hormonal (26). La inmunotinción con enolasa neuroespecífica, sinaptofisina o cromogranina A en más de la mitad de los casos revela el origen neuroendocrino de los mismos (27). Los carcinomas intraductal y ductal de próstata generalmente se asocian con adenocarcinoma acinar convencional (28). El carcinoma intraductal se caracteriza por la distensión que provoca sobre conductos, acinos y las células basales rodeando al tumor (28). El cáncer ductal es un tumor invasivo caracterizado por formaciones papilares con núcleos fibrovasculares, patrones cribiformes y sólidos y a menudo asociado con una reacción estromal (28). Los casos que asocian estas características histológicas presentan mayor riesgo de fallo bioquímico y una peor supervivencia que aquellos con adenocarcinoma clásico (28,29). Por otro lado son variantes asociadas con alta inestabilidad genética y mutaciones en genes DDR (30,31) y su presencia se ha convertido en un factor importante para el manejo del CP.

Los tumores estromales, no epiteliales, son más raros e incluyen leiomiomas y tumores fibrosos solitarios (32). De igual forma sucede con los derivados de síndromes proliferativos, cuyo diagnóstico es excepcional (33).

La neoplasia intraepitelial prostática (PIN) no es una lesión maligna, aunque tradicionalmente se ha considerado precursora para el CP y se detecta con frecuencia asociada a carcinoma. Además, coexiste con el cáncer en la mayoría de los casos, pero mantiene la capa de células basales intacta o fragmentada, a diferencia del cáncer en el que la capa de células basales se encuentra ausente (34). La discriminación patológica entre PIN y



adenocarcinoma se puede lograr mediante inmunohistoquímica detectando citoqueratinas citoplasmáticas 5 y 14 de células basales (18). Otra modalidad, introducida recientemente, pasa por la detección del núcleo de las células basales mediante el anticuerpo p63. Por otro lado, en el adenocarcinoma prostático están presentes los marcadores de células luminales como son las citoqueratinas 8 y/o 18 y la sobreexpresión de la  $\alpha$ -metilcil-CoA racemasa (18).

### 1.3.3. Escala de Gleason

Este sistema de clasificación anatomopatológica desarrollado entre 1960 y 1974, es recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para su uso sistemático en el CP (35). La Escala de Gleason se basa en la diferenciación glandular del CP y tiene en cuenta cinco patrones, de manera que a mayor gradación mayor agresividad de la enfermedad (Figura 3). La forma en la que se realiza el cálculo y la puntuación viene recogida en el Anexo I.

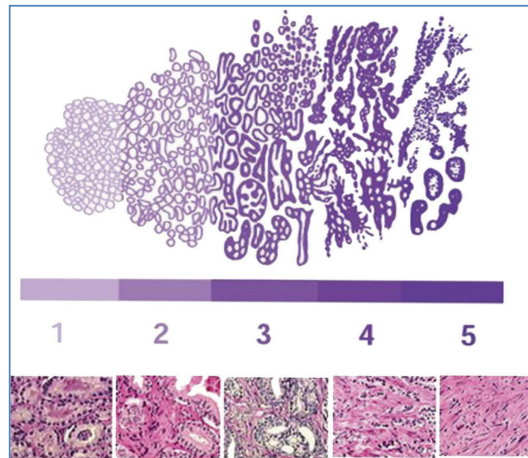


Figura 3. Escala de Gleason. Tomado de Harnden et al., 2007 (36).



## 1.4. ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

### 1.4.1. Factores genéticos

El riesgo de sufrir un CP se encuentra íntimamente influenciado por la historia familiar (37,38). Sin embargo, tan solo un 5-10% de los CP tienen un componente hereditario. Resaltar que estos casos hereditarios suelen presentarse unos seis o siete años antes que los casos espontáneos (39).

Las alteraciones cromosómicas que afectan a la reparación del daño del ADN predisponen a un mayor riesgo de CP de inicio precoz, antes de los 60 años. Las mutaciones genéticas que se han relacionado con el CP hereditario incluyen los genes BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, NBS1 y HOXB13. Por otro lado, encontramos las alteraciones de los genes responsables de subsanar errores en el ADN durante la replicación: MMR, MSH2, MSH6 y PMS2, CHEK2, RAD51D y PALB2 (40–42). El gen BRCA2 es el que se presenta con mayor frecuencia y se relaciona con agresividad tumoral y malos resultados clínicos (43,44).

### 1.4.2. Factores de riesgo

#### 1.4.2.1. Edad

La prevalencia del CP aumenta con la edad, a una velocidad más rápida que otros tipos de cáncer (45).





#### 1.4.2.2. Raza

El CP es más prevalente en hombres de raza negra que en caucásicos o hispanos, probablemente relacionado con una combinación de factores genéticos y alteraciones fenotípicas (46,47).

#### 1.4.2.3. Dieta

La dieta puede influir en el riesgo de desarrollar CP, pero su papel exacto no está claro. Varios estudios indican que dietas ricas en calcio y productos lácteos parecen incrementar el riesgo, aunque se desconoce su mecanismo específico. (48,49). Un metaanálisis basado en datos de 2.579 hombres con CP y 2.277 controles, encontró relación entre la ingesta de alimentos fritos y el riesgo de CP (50). Además, niveles circulantes elevados del factor de crecimiento insulínico tipo I también se asocian a un discreto incremento en el riesgo de padecer CP (49).

#### 1.4.2.4. Obesidad

La obesidad parece estar vinculada a mayor agresividad del tumor, aumento en la mortalidad por CP (51,52), mayor riesgo de fallo bioquímico tras el tratamiento (la definición de fallo bioquímico se indicará posteriormente) (52,53) y con el diagnóstico de CP en estadios avanzados (54).



#### 1.4.2.5. Terapia hormonal

Los inhibidores de la 5-alfa-reductasa (I5AR) tienen el potencial de prevenir o retrasar el desarrollo del CP (55). Este efecto quimiopreventivo debe sopesarse frente a los secundarismos asociados al tratamiento, así como con el posible riesgo de desarrollar un CP más agresivo (56). Cabe resaltar que, en la actualidad, ningún I5AR ha sido aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para esta indicación.

En cuanto al aporte de testosterona como tratamiento para el hipogonadismo no existe evidencia que lo asocie al CP, aunque se sugiere un control estrecho de las posibles anomalías de la próstata en estos pacientes (57).

#### 1.5. PRESENTACIÓN CLÍNICA: SÍNTOMAS Y SIGNOS.

El CP suele ser asintomático, y se detecta generalmente por una elevación del PSA. En el caso de que sea sintomático, generalmente suele manifestarse mediante problemas urinarios, que coinciden con los que están presentes en la HBP. Estos síntomas pueden ser urgencia urinaria, polaquiuria, estranguria, disuria, incontinencia urinaria e incluso hematuria. Los síntomas del CP avanzado o metastásico, pueden ser dolor óseo, con o sin fracturas patológicas, edema de extremidades inferiores, pérdida de peso y apetito o síndrome urémico (58).



## 1.6. DETECCIÓN PRECOZ

La exploración de la próstata mediante el tacto rectal (TR) y la determinación sérica de los niveles de PSA son las dos pruebas que se realizan habitualmente para el cribado de esta patología.

### 1.6.1. Tacto rectal

Permite detectar anomalías (por ejemplo, induración, asimetría o nódulos palpables) en la región postero-lateral de la glándula prostática, donde se localizan la mayoría de los cánceres, cuando el volumen es de 0,2 cc o mayor. Sin embargo, en ocasiones los tumores localizados en otras áreas de la próstata no son alcanzables fácilmente mediante el TR (59).

### 1.6.2. Antígeno prostático específico

El PSA es una serino-proteasa que se origina, casi exclusivamente, en el epitelio prostático y se encarga de la licuefacción del semen. Es un marcador específico del tejido prostático pero no de la presencia de CP. El PSA sérico puede estar elevado en patologías benignas, como la HBP, si bien el tejido tumoral prostático genera una mayor cantidad de PSA (60).



## *Cribado del cáncer de próstata*

La determinación del PSA es la prueba más empleada en el cribado del CP, debido a su facilidad y comodidad. Inicialmente este marcador tumoral se utilizó para detectar la recurrencia o la progresión de la enfermedad después del tratamiento. Posteriormente, a principios de los 90, se comenzó a utilizar ampliamente para el cribado del CP, lo que condujo a un aumento notable de la incidencia del CP. Dado que la mayoría de los tumores detectados mediante la determinación del PSA, son CP clínicamente localizados, esta prueba provocó un incremento de tratamientos agresivos para curar algunos CP en estadios iniciales (61). El principal problema del sobrediagnóstico que conlleva el *screening* del CP, además del impacto psicológico y los efectos adversos derivados de la biopsia prostática, es el sobretratamiento del CP. Dicho tratamiento puede ocasionar eventos adversos como incontinencia urinaria, disfunción eréctil, complicaciones cardiovasculares e incluso la muerte.

Las diferentes sociedades científicas, aunque recomiendan pautas respecto al cribado del CP diferentes (Anexo II), coinciden en los hallazgos más importantes obtenidos de los estudios anteriores:

- 1) El cribado mediante PSA debe ofrecerse cuando la expectativa de vida sea superior a 10-15 años.
- 2) El cribado debe realizarse cada dos años o más para minimizar el sobrediagnóstico.



3) La decisión de realizarse el cribado debe ser consensuada con el paciente tras ser bien informado del beneficio y de los riesgos asociados a la detección temprana y el tratamiento del CP (62).

## 1.7. DIAGNÓSTICO

La sospecha del CP se establece, como acabamos de ver, mediante el TR y la determinación de la concentración de PSA sérico y, en caso de sospecha, se recomienda la realización de biopsia para alcanzar el diagnóstico anatomopatológico.

La biopsia prostática consiste en la toma de muestras bilaterales y de diferentes zonas de la glándula prostática. El número de biopsias recomendado es 10 a 12 (63). Generalmente se realiza por vía transrectal. Una alternativa, para los hombres en los que no se puede realizar un procedimiento transrectal (por ejemplo, estenosis anal grave o resección abdominoperineal previa), es la vía transperineal.

### *Técnicas de imagen para guiar la biopsia prostática*

La ecografía transrectal (ETR) es generalmente la técnica utilizada para dirigir la biopsia prostática. En la ETR se puede visualizar el CP como un área hipocogénica. Además, también permite evaluar el tamaño prostático. La limitación de la ETR es que la mayoría de las lesiones hipocóicas no son CP y entre el 25 y el 50% de los CP pasarían inadvertidos si únicamente se biopsiaran



las áreas hipoecoicas (64). Además, se ha demostrado que la biopsia guiada por resonancia magnética multiparamétrica (RMmp) optimiza la capacidad diagnóstica de la biopsia prostática para el CP, mejorando su detección precoz (65).

## 1.8. ESTUDIO DE EXTENSIÓN

### 1.8.1. Extensión local

#### 1.8.1.1. Tacto rectal

El TR es una prueba muy limitada para definir la extensión de la enfermedad local. La variabilidad interobservador es significativa y aunque la mayoría de los tumores se producen en la porción posterior de la próstata, algunos se localizan anteriormente y no son palpables.

#### 1.8.1.2. Ecografía transrectal

En la ETR se puede visualizar el CP como un área hipoecogénica, como comentamos en el apartado anterior, pero la prueba se usa para guiar la biopsia y no como una modalidad de diagnóstico por su escasa precisión.



### 1.8.1.3. Resonancia magnética multiparamétrica

La RMmp es una prueba especialmente útil en la valoración de la extensión local. Obtiene información anatómica, biológica y funcional mediante secuencias potenciadas en T2 y suplementadas con secuencias funcionales como la difusión, secuencias de contraste dinámico y/o espectroscopía. La RMmp muestra una sensibilidad cercana al 90%, así como una especificidad superior al 70% para identificar CP (66). Su principal inconveniente es la escasa disponibilidad y coste.

### 1.8.2. Evaluación de los ganglios linfáticos regionales

El estudio de la afectación tumoral de los ganglios linfáticos regionales se realiza solo si existen características de mal pronóstico (T3 o T4 o probabilidad de afectación ganglionar, calculada mediante nomogramas, superior al 10%) y si se prevén tratamientos potencialmente curativos (67,68).

#### 1.8.2.1. Tomografía Axial Computarizada y Resonancia Magnética Nuclear

La tomografía axial computarizada (TC) y la RM en las secuencias T1 y T2 tienen una escasa sensibilidad, inferior al 40%, por lo que no son herramientas fiables para el estadiaje ganglionar (69,70). El motivo de este déficit es que se basan en criterios de tamaño y morfología, sin embargo no existe un umbral de tamaño unificado que permita distinguir los ganglios metastásicos de los no metastásico y además la invasión microscópica no provoca



agrandamiento ganglionar (71,72). En este sentido la inclusión en la RM de la secuencia de difusión permite detectar metástasis en ganglios de tamaño normal pero si la prueba es negativa no descarta la afectación tumoral (72,73). Además varios estudios de RMN con pequeñas partículas de óxido de hierro indican una mayor precisión en el diagnóstico de metástasis ganglionares, aunque esta técnica continúa en investigación (74,75).

#### 1.8.2.2. Tomografía por emisión de positrones

La tomografía por emisión de positrones (PET)/TC con 11C y 18F-colina tienen una especificidad alta para el estadiaje ganglionar, del 95% y 96%, pero una sensibilidad baja, del 49% y 40% respectivamente por lo que no están indicadas actualmente en la detección de metástasis ganglionares (76).

Varios estudios han valorado si mejora su precisión al asociar la RM. La combinación de PET con cloruro de colina (11C-colina) y la técnica de difusión por RM han mostrado una escasa sensibilidad (77). Sin embargo, la combinación de PET con cloruro de fluorocolina (18F-colina) y RM puede ayudar a mejorar los resultados, aunque son necesarios más estudios para poder refutar estos resultados (78).

La PET/TC del antígeno de membrana específico de próstata (*prostate-specific membrane antigen*, PSMA) marcado con 68Ga-PSMA o 18F-PSMA proporciona información sobre las concentraciones anormales del PSMA permitiendo una valoración más precisa del CP. EL PSMA es una glicoproteína





que se sobreexpresa en más del 90% de los CP (79,80). No obstante, el PSMA no es específico de la próstata y también se encuentra dentro de otros tejidos además de la próstata y otros tumores (81). En una evaluación para el estadiaje preoperatorio de los ganglios linfáticos, la PET/TC con 68Ga-PSMA mostró una sensibilidad del 75% y especificidad del 96% (82). Un segundo estudio indicó una sensibilidad del 64% y especificidad de 95% para la detección de metástasis ganglionares en el estadiaje inicial del CP (83). En diciembre de 2020, la FDA (*Food and Drug Administration*) aprobó el Ga-68 PSMA-11 para pacientes con sospecha de metástasis de CP, que son potencialmente curables mediante cirugía o radioterapia (RT) (84).

### 1.8.3. Evaluación de metástasis a distancia

#### 1.8.3.1 Gammagrafía ósea

La gammagrafía ósea (GO) con tecnecio 99 (99mTc) es la prueba de imagen habitual para identificar las metástasis óseas, que es la localización más frecuente donde diseminan los CP (90% de las metástasis suelen ser óseas) (85,86).

#### 1.8.3.2. Otras técnicas diagnósticas

En relación a la RM, con la secuencia de difusión, presenta una sensibilidad superior para identificar metástasis respecto a la GO, y la RM de cuerpo completo y mayor especificidad que la GO y la TC abdominopélvica



(87,88). La sensibilidad de la RM también es superior al PET/TC con colina aunque no su especificidad para detectar metástasis óseas (89).

La evidencia disponible muestra superioridad de PET/TC con fluoruro marcado con fluor 18 (18F-NaF) en comparación con la GO para identificar metástasis óseas y similar especificidad (90). Sin embargo, no detecta metástasis ganglionares (91). La PET/TC con colina es más específica que la GO (92,93) y la PET/TC con 68Ga-PSMA, en comparación con la TC, RM y GO, ha mostrado ser superior para la detección de metástasis en la estadificación inicial al diagnóstico (94). Un estudio multicéntrico prospectivo evaluó PET/CT con PSMA, en pacientes con CP de alto riesgo, antes de la cirugía o de la RT con intención radical (proPSMA). El ensayo aleatorizó a 302 pacientes a imágenes convencionales con TC y GO o PET/CT con 68Ga-PSMA. El objetivo primario se centró en la precisión de las pruebas de imagen para la identificación de adenopatías o metástasis, utilizando un estándar de referencia predefinido que incluía histopatología, pruebas de imagen y bioquímicas tras seis meses de seguimiento. La precisión de PET/CT con 68Ga-PSMA fue un 27% (IC del 95%: 23-31) más alta que la de la TC y la GO (92% [88-95] vs. 65% [60-69];p <0,0001). Las imágenes convencionales tuvieron una menor sensibilidad (38% [24-52] frente a 85% [74-96]) y especificidad (91% [85-97] versus 98% [95-100]) que PET/CT con 68Ga-PSMA (95).

Todas estas nuevas modalidades de imagen, con mayor sensibilidad a las pruebas convencionales, pueden ser consideradas en pacientes con CP de alto



riesgo que se someten a una estadificación inicial. Aunque, aún existe poca evidencia que indique una mejoría clara de la supervivencia en este escenario.

## 1.9. ESTADIFICACIÓN

El sistema de clasificación más utilizado es la estadificación de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). La última versión, la octava, es del 2017 (96) y combina información sobre el alcance del tumor (T), su extensión a nivel de ganglios (N) y si se acompaña de metástasis a distancia (M), junto con los valores séricos de PSA y resultado anatomopatológico (basado en la puntuación de Gleason) del tumor primario para clasificar a los hombres en grupos pronósticos de acuerdo con su riesgo de recurrencia (Anexo III).

Las principales diferencias entre la séptima y la octava versión son la eliminación de la subclasificación de pT2 según el grado de afectación o lateralidad, además en esta versión se indica que se debe de especificar el grado histológico Gleason, también el Grupo de Grado pronóstico (GG), y se incluyen en el estadio III casos seleccionados de CP órgano-confinado en función del PSA y Gleason.



## 1.10. GRUPOS DE RIESGO. RECIDIVA BIOQUÍMICA TRAS TRATAMIENTO LOCAL

La combinación de variables pretratamiento como el estadio T, el PSA y la puntuación de la escala de Gleason, permiten distinguir sistemas de estratificación de riesgo de CP pretratamiento con valor pronóstico, así como la probabilidad de fracaso después del tratamiento local. Concretamente, la clasificación propuesta por D'Amico et al. es la más extendida (97). Posteriormente, diferentes organizaciones han propuesto otras definiciones de grupos de riesgo (Anexo IV), incluidas la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), el *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), la *European Society of Medical Oncology* (ESMO), la *American Urological Association* (AUA), la *American Society for Therapeutic Radiology and Oncology* (ASTRO), la *Society of Urologic Oncology* (SUO) and la *European Association of Urology* (EAU) (67,98–101).

A modo orientativo, la supervivencia libre de fracaso bioquímico (SLFb), teniendo en cuenta la clasificación de la NCCN, a los cinco y diez años es del 80–90%, 70–85% y 30–60% para los grupos de bajo, intermedio y alto-muy alto respectivamente, y la supervivencia cáncer específica (SCE) a los cinco y diez años es >95%, 75–90% y 60–80% también para los grupos de bajo, intermedio y alto-muy alto respectivamente (102).

El incremento del PSA, generalmente es el primer signo de recidiva tras el tratamiento radical del CP y antecede en unos años a la recurrencia clínica del



tumor (103–107). Se ha discutido ampliamente sobre el límite de PSA que marca un mayor riesgo de morbilidad o mortalidad (107–109). Actualmente la definición más aceptada de fracaso bioquímico tras PR es el aumento de los niveles de PSA por encima de 0,2 ng/ml con un segundo valor confirmatorio superior a 0,2 ng/ml. En el caso de que el tratamiento primario haya sido la RT, la definición más aceptada de fallo bioquímico es el incremento del PSA por encima de 2 ng/ml sobre el nadir de PSA o valor más bajo alcanzado tras el tratamiento (110). Esta definición fue acordada en el consenso de la ASTRO, publicado por Roach et al., y tiene una sensibilidad del 72–74% y una especificidad de 71–83% para el fracaso clínico y a distancia (109).

### 1.11. TRATAMIENTO LOCO-REGIONAL

Los tratamientos habituales en el manejo del CP localizado son la PR en sus diferentes modalidades y la RT, en todas sus versiones tanto RT externa como braquiterapia (BQT). Además, en el CP se valora la opción de la vigilancia activa (VA) u observación, según las características del tumor, la situación clínica del paciente, así como el riesgo de fallecimiento por otras enfermedades, dado el carácter indolente de algunos CP.

La decisión del tratamiento debe realizarse tras la valoración de los diferentes tratamientos por un equipo multidisciplinar (incluidos urólogos, oncólogos radioterápicos, oncólogos médicos y radiólogos), teniendo en cuenta los beneficios y posibles secundarismos de cada opción terapéutica. Debemos destacar también las opciones y preferencias por parte del paciente (98).



### 1.11.1. Vigilancia activa y observación

#### 1.11.1.1. Vigilancia activa

La VA incluye una serie de pruebas, entre las que encontramos determinaciones de PSA, examen físico, RMmp, biopsias de próstata o su combinación con la finalidad de controlar la progresión y poder ofrecer tratamiento con intención curativa para aquellos casos que progresan a lo largo del seguimiento, mejorándose la supervivencia global (SG) (111–113).

El estudio prospectivo *Prostate Testing for Cancer and Treatment* ( ProtecT) analizó a 1.643 pacientes con CP órgano-confinado que fueron aleatorizados a VA (n=545), PR (n=553), o RT (n = 545). A los 10 años muestra que el 1,5% en VA habían fallecido debido al CP, sin alcanzarse diferencias respecto al 0,9% y 0,7% de fallecimientos, tras PR y RT respectivamente (114). Estos datos apoyan la VA como una opción para los pacientes con enfermedad de bajo riesgo y una expectativa de vida superior a 10 años, así como en casos seleccionados de riesgo intermedio con GG 2 (96,105,106).

#### 1.11.1.2. Observación

La observación consiste en mantener una actitud expectante hasta que progrese la enfermedad, cambios clínicos o bioquímicos que sugieran que la aparición de síntomas es inminente o aparezcan síntomas, momento en el que



suele plantearse un tratamiento paliativo. Durante el período de observación no se incluye la realización de biopsias prostáticas, así como el seguimiento no debe realizarse con una frecuencia superior a seis meses (67).

El fin último de esta modalidad es no perjudicar la calidad de vida del paciente, descartando tratamientos en tumores con muy baja probabilidad de provocar la muerte o morbilidad significativa. Su principal ventaja es evitar efectos secundarios de tratamientos radicales innecesarios o de terapias hormonales.

La observación por tanto es una alternativa para pacientes con un CP y una expectativa de vida limitada, ancianos o pacientes frágiles con una importante comorbilidad (67).

#### 1.11.2. Tratamiento quirúrgico

Consiste en la realización de una prostatectomía radical (PR), que incluye la extirpación de la próstata, parte del tejido que la rodea y las vesículas seminales. En determinadas ocasiones este procedimiento se acompaña de la exéresis de los ganglios regionales que sirven de drenaje linfático a la próstata.

Hay cuatro tipos principales de PR en función del abordaje que se realice: retropúbica, perineal, laparoscópica y mediante asistencia robótica. Las dos primeras se llevan a cabo a cielo abierto, mientras que las otras dos se realizan por vía laparoscópica, por lo que se trata de técnicas mínimamente invasivas.



En cuanto a la PR laparoscópica, actualmente tiene una amplia aceptación. En la última década su viabilidad técnica y eficacia han sido demostradas en muchas series europeas y de EEUU. La aplicación de la asistencia robótica para la PR laparoscópica es práctica recientemente añadida al arsenal del urólogo. Un reciente ensayo aleatorizado fase III, mostró que la PR robótica reduce la pérdida de sangre e implica menor tiempo de hospitalización aunque no ha demostrado mejoría a los tres meses en la situación funcional del paciente y resultado oncológico (117). Además dos metaanálisis de estudios observacionales sugieren mejor función urinaria y sexual al año con la cirugía robótica (118).

#### *Resultados oncológicos de la cirugía en enfermedad órgano-confinada*

En el estudio *Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial* (PIVOT) se incluyeron pacientes con CP localizados y expectativa de vida superior a 10 años aleatorizándose a PR o VA. En los pacientes con un nivel de PSA mayor a 10 ng/ml, tras la cirugía, se detectó menor mortalidad global y se alcanzó menor mortalidad cáncer específica (119).

El estudio *Scandinavian Prostate Cancer Group 4* (SPCG-4) que incluyó 695 pacientes aleatorizados a PR vs. VA. Evidenció que las ventajas de la PR se identificaban a largo plazo, observándose que tras 10-18 años del tratamiento, el número a tratar para evitar una muerte con la cirugía descendió de 20 a 8,32





pacientes. También se objetivó una disminución en el desarrollo de metástasis y menor uso de hormonoterapia (HT) (120).

En el estudio *Prostate Testing for Cancer and Treatment* (Protect) la PR y la RT, en relación con la VA, redujeron el riesgo de progresión y de metástasis (121).

Por tanto la PR es una alternativa adecuada, en CP de bajo riesgo y riesgo intermedio con una expectativa de vida de 10 años o superior, y en casos seleccionados de alto riesgo (67,98).

### 1.11.3. Radioterapia

Actualmente la RT, al igual que la cirugía, es una opción de tratamiento para los grupos de riesgo de D'Amico bajo e intermedio, en este último caso a menudo asociada a HT, y es el tratamiento estándar de los CP de alto riesgo, en combinación con la HT (97).

En el siguiente apartado profundizaremos en el papel de la RT con intención radical en el CP.



## 1.12. RADIOTERAPIA CON INTENCIÓN CURATIVA

1.12.1. La evolución de las técnicas de radioterapia y su impacto en el manejo del cáncer de próstata.

1.12.1.1. Radioterapia tridimensional conformada y radioterapia de intensidad modulada.

La RT persigue concentrar altas dosis sobre la región tumoral, intentando minimizar el impacto sobre el tejido sano circundante. En este sentido, hemos evidenciado un aumento exponencial a nivel tecnológico, que nos permite incrementar la seguridad en estas terapias. Concretamente, la utilización de nuevas modalidades de imágenes, como la TC, y continuos avances de software informático han llevado al desarrollo de una planificación de tratamiento tridimensional y a unidades de tratamiento controladas mediante un ordenador, como es el caso de los aceleradores lineales de electrones (LINAC). Tales sistemas de planificación y administración de dosis han implementado en los servicios de RT, la práctica de la RT tridimensional conformada (RT3DC) (122). A su vez, el uso de imágenes en tres dimensiones ha permitido la implementación de histogramas dosis-volumen (HDV), que resumen las distribuciones de dosis en tres dimensiones en un formato gráfico en dos dimensiones. Representa la dosis de radiación al volumen que se va a irradiar, tanto al volumen que debe ser diana de la RT (volumen blanco), así como a los órganos y tejidos que se encuentran cercanos y en riesgo de recibir RT (123). La forma más avanzada de irradiación conformada es la RT de intensidad



modulada (IMRT). Ambas técnicas, RT3DC e IMRT, usan software e imágenes de cortes axiales para la planificación. Sin embargo, con la IMRT el campo no es solo conformado geoméricamente, sino que además la intensidad de la radiación no es uniforme, variando espacialmente en cada haz dentro de este campo de tratamiento, con el fin de optimizar la distribución de la intensidad de la dosis. De esta manera la irradiación secuencial de todos los haces en IMRT genera una dosis adecuada sobre el tumor, reduciendo la exposición sobre órganos críticos. En la planificación del tratamiento con RT del CP nos enfrentamos a varios problemas clínicos. Por un lado, la proximidad de órganos críticos (vejiga y recto) y por otra parte la forma cóncava del volumen de tratamiento planificado o volumen blanco (*Planning Target Volume*, PTV). En este sentido la IMRT es una técnica especialmente útil para ajustarse a la forma irregular de los órganos, reduciéndose así la radiación a los tejidos circundantes (124,125).

En el CP, aunque no existen estudios aleatorizados que comparen RT3DC con IMRT, los estudios retrospectivos indican que esta última reduce los efectos secundarios con dosis de radiación equivalentes. Las ventajas de la IMRT se traducen, fundamentalmente, en la disminución de las dosis al recto y la posterior reducción de efectos secundarios (126–129). Posteriormente, la IMRT ha evolucionado a la técnica de arcoterapia volumétrica modulada (VMAT). Esta modalidad es una forma de IMRT en que el LINAC administra la dosis de radiación de forma continua a medida que gira alrededor de la zona a irradiar. Las técnicas de VMAT posibilitan realizar tratamientos muy complejos en menor tiempo, facilitando la exactitud de los haces de radiación.



### 1.12.1.2. Radioterapia guiada por la imagen.

Como complemento a la IMRT, se han desarrollado diferentes técnicas y modalidades de imágenes que permiten localizar la próstata, para finalmente corregir su movimiento si fuera preciso. El conjunto de estos dispositivos y su procedimiento constituyen la RT guiada por imagen (IGRT). La IGRT, por tanto, aumenta la exactitud de la administración de la irradiación y consecuentemente permite que tratamientos de alta precisión (IMRT, VMAT) consigan dosis elevadas de RT en el tumor con menor tamaño de margen en el PTV, lo que conlleva menor irradiación de los órganos críticos adyacentes (vejiga y recto fundamentalmente en el caso del CP).

#### 1.12.1.2.1. Motilidad prostática

El conocimiento de los movimientos internos de la glándula prostática es fundamental en la planificación del tratamiento con RT del CP, pues es uno de los aspectos que hay que tener en cuenta en la definición del PTV.

Los movimientos internos de la próstata se deben a la variación del contenido vesical y rectal fundamentalmente. Estos desplazamientos se han estimado en 5,3-9,2 mm, 7,0-14,6 mm y 8,7-11,0 mm en la dimensión lateral, inferosuperior y anteroposterior, respectivamente (130–132).



Una solución para reducir la motilidad prostática es mejorar la preparación del paciente mediante consejos dietéticos y la indicación de laxantes o enemas. Este protocolo debe iniciarse antes de la TC de simulación y durante el tratamiento, antes de cada sesión de RT (133–137). En el caso que se detecte un diámetro rectal grande (generalmente si el diámetro es superior a 4 cm) en la fase de planificación se aconseja repetir la TC de planificación (138).

#### 1.12.1.2.2. Modalidades de IGRT

La verificación de los campos de tratamiento mediante imágenes portales convencionales no permiten visualizar la próstata. Para poder localizar la próstata se deben utilizar otras técnicas como la ecografía transabdominal o sistemas tomográficos integrados en las unidades de tratamiento, kilovoltaje *cone beam* CT (kV-CBCT), el implante de marcadores fiduciales intraprostáticos, la inserción diaria durante el tratamiento con RT de un balón endorrectal o el seguimiento continuo mediante transpondedores electromagnéticos.

#### 1.12.2. Definición y nomenclatura de volúmenes blanco. Evaluación de los planes de tratamiento con radioterapia externa

##### 1.12.2.1. Definición y nomenclatura de volúmenes blanco

La *International Commission of Radiation Units and Measurements* (ICRU) ha creado el documento “Prescripción, Registro y Elaboración de Informes en la Terapia con Haces de Fotones” (ICRU Report 62, ICRU Report



Supplement 50) (139) con recomendaciones para unificar la terminología empleada en el proceso de prescripción, información y registro de los volúmenes blanco y las dosis empleadas durante la RT (139–141). Este documento permite una homogeneización de la terminología, de manera que se facilita el lenguaje entre las diferentes unidades de oncología y entre los propios profesionales. Los volúmenes que se describen son (Figura 4):

- GTV (*Gross Tumor Volumen* o volumen macroscópico tumoral): tumor macroscópico, palpable, visible o demostrable. En el caso del CP, el tumor no suele ser visible mediante pruebas de imagen por lo que no se puede tener en cuenta para la planificación.
- CTV (*Clinical Target Volume* o volumen clínico blanco/diana): GTV más un margen que engloba a la extensión microscópica de la enfermedad. En el CP se considera CTV a toda la glándula prostática. Algunos autores aconsejan añadir un margen extraprostático de 0,8-2,9 mm por posible afectación extracapsular. En pacientes seleccionados se incluirán también las VVSS (142).
- ITV (*Internal Target Volume* o Volumen Blanco/Diana Interno): CTV más el margen interno (IM) que engloba las variaciones en tamaño, forma y posición del CTV en referencia al sistema de coordenadas del paciente.
- PTV: ITV más un margen de colocación (SM o *setup margin*), que se refiere a toda la variabilidad o falta de precisión en el posicionamiento del paciente en las diferentes sesiones, así como la alineación de los haces durante la planificación terapéutica.



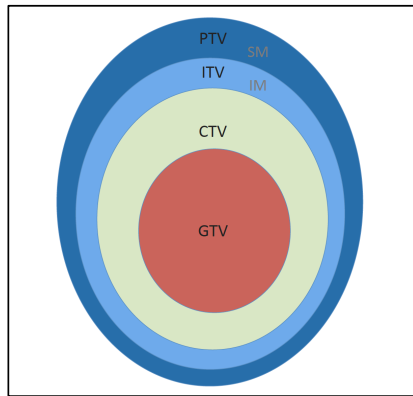


Figura 4. Volumen blanco en radioterapia: *International Commission of Radiation Units and Measurements* (ICRU) 50 y suplemento 62.

#### 1.12.2.2. Evaluación de los planes de tratamiento con radioterapia externa

Para la evaluación del plan de tratamiento con RT se utiliza el HDV. Consiste en una gráfica que representa las curvas del volumen de la estructura, bien PTV, CTV, GTV o bien un órgano que pudiera estar en riesgo, frente la dosis que recibe (Figura 5). Habitualmente se presenta de forma acumulativa y a cada dosis se le asocia el volumen acumulado de cada voxel con dosis igual o superior. En el eje de abscisas se representa la dosis y en el eje de ordenadas el porcentaje de volumen. El HDV nos sirve para analizar si la cobertura del volumen blanco es correcta y si se cumplen las limitaciones dosimétricas para los diferentes órganos críticos. Por tanto, es una herramienta que nos permite comprobar y validar los tratamientos de RT.



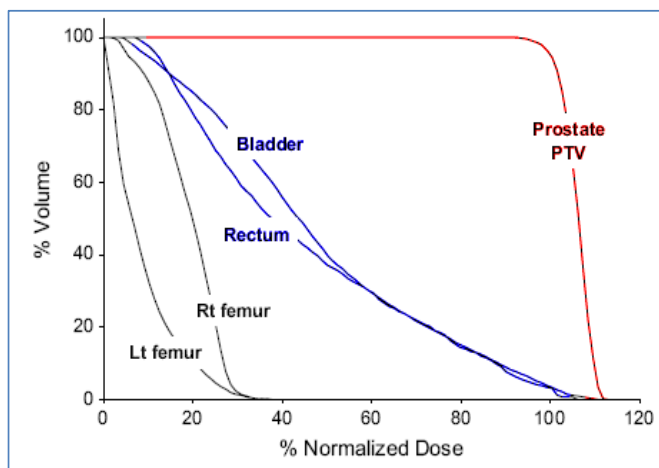


Figura 5. Histograma dosis volumen de un tratamiento con radioterapia externa para carcinoma prostático.

En general, cuanto se habla de la dosis de tolerancia de los órganos en riesgo, se usan las recogidas en el estudio QUANTEC (*Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic*) (143). Dicho trabajo, estaba basado en los registros de información dosimétrica tridimensional recogidos entre los años 1990 y 2009, así como incluyó la descripción de los eventos adversos presentados. Igualmente utilizó el modelo de NTCP. Concretamente, el límite de dosis para los órganos de riesgo en el CP, en base a la revisión QUANTEC, se encuentran recogidos en la sección de Anexos (Anexo V).

### 1.12.3. Hormonoterapia asociada a radioterapia

Desde los estudios de Huggings y Hodges en 1941 es conocido que el CP es de naturaleza andrógeno-dependiente (144). En ellos se observó que la enfermedad regresaba con la orquiectomía bilateral. Posteriormente en 1971, Schally y Guillemin describen la *Luteinizing Hormone Releasing Hormone*,





(LHRH) que permitió el desarrollo de los análogos de la LHRH (aLHRH) como estrategia de castración química o terapia de deprivación androgénica (TDA) (145).

La TDA, realizada generalmente con aLHRH, se utiliza en el CP en prácticamente todos sus estadios. Entre estos análogos podemos destacar la buserelina, la goserelina, la leuprorelina y la triptorelina. Su función principal es la de bloquear la liberación de hormona luteinizante (*Luteinizing hormone*, LH) y folículo estimulante (follicle-stimulating hormone, FSH) a nivel de la hipófisis al saturar los receptores de LHRH. Por su composición química deben administrarse mediante inyección intramuscular o subcutánea. Tras la primera inyección se genera un incremento paradójico de la testosterona, por estimulación directa de la hipófisis, por lo que se pautan de forma concomitante antiandrógenos al inicio de la TDA. De esta forma, se evita el fenómeno conocido como “llamarada” (efecto *flare-up*) secundario al incremento de testosterona (146).

Los antiandrógenos son compuestos orales que, por su estructura química, se clasifican en esteroideos, que incluyen a el acetato de ciproterona, el acetato de megestrol y el acetato de medroxiprogesterona, y no esteroideos, que incluyen la nilutamida, la flutamida y la bicalutamida. Actúan de manera competitiva a nivel del receptor de testosterona presente en la célula prostática. De esta forma desencadenan la apoptosis e inhiben el crecimiento de las células neoplásicas de la próstata. Los antiandrógenos esteroideos, además de esta acción periférica a nivel del receptor prostático, también repercuten a nivel de la



hipófisis. En este sentido, generan una retroalimentación negativa de la glándula, disminuyendo la testosterona circulante, ocasionando una disminución en la libido e impotencia. En este caso, la ginecomastia no suele ser frecuente (147). Otros efectos secundarios habituales suceden a nivel cardiovascular y la afectación hepática. Los antiandrógenos no esteroideos al no suprimir la testosterona permiten preservar el deseo sexual, así como la capacidad física general, sin afectar la densidad mineral ósea (148). Los eventos adversos más habituales son la ginecomastia, disfunción gastrointestinal y posible afectación hepática. El antiandrógeno no esteroideo mejor tolerado es la bicalutamida (149). Los nuevos antiandrógenos, como enzalutamida, no se encuentran aprobados en el CP localmente avanzado. Actualmente están indicados en el contexto de CP resistente a la castración y metastásico (150–152).

#### 1.12.4. Hipofraccionamiento

##### 1.12.4.1. Argumentos radiobiológicos para el empleo de esquemas hipofraccionados en el cáncer de próstata

El fundamento radiobiológico en el que se apoya el fraccionamiento se basa en el comportamiento diferente que presenta el tejido sano y el tumoral frente a la radiación.

El haz de radiación puede depositar la energía en el ADN de la célula (efecto directo) o bien impactar e ionizar otras moléculas, como el agua, de manera que se generan radicales libres que, finalmente, dañan indirectamente el ADN (efecto indirecto). Debido a los fenómenos anteriores, sobre la célula



expuesta a una determinada dosis de radiación ionizante, se puede producir un daño letal, que compromete de forma irreversible la viabilidad celular o un daño subletal, que pueden ser reparado de forma efectiva por los mecanismos de reparación celular, lo que les permite sobrevivir. Esta capacidad reparadora se encuentra más marcada en las células sanas. Por tanto, dividir la dosis protege al tejido normal ya que permite la reparación de daños subletales en el periodo de tiempo comprendido entre sesiones, y además facilita la repoblación de dichos tejidos, mientras que no se compromete la respuesta del tumor. Concretamente, la RT que se aplica mediante un fraccionamiento convencional (FC) consiste en la administración de una dosis de 1,8-2 Gy/día, durante cinco días a la semana, y tiene como objetivo proteger a los tejidos sanos adyacentes al tumor.

El modelo matemático que describe los efectos biológicos de las radiaciones sobre la supervivencia celular, más aceptado tanto a nivel experimental como clínico, es el modelo lineal cuadrático (LQ) (153). En este modelo la curva de supervivencia viene determinada por los dos componentes de daño celular, letal (o irreparable) y subletal (o reparable). El primero es linealmente proporcional a la dosis de radiación y el segundo proporcional al cuadrado de la dosis. Según el modelo LQ la fracción superviviente es:

$$S = e^{-(\alpha D + \beta D^2)}$$

donde  $S$  es la fracción de supervivencia,  $D$  es la dosis y  $\alpha$  y  $\beta$  son constantes características de la población celular estudiada. El componente lineal, la pendiente inicial de la curva de supervivencia celular, representa la muerte



debida a lesiones no reparables ( $\alpha$ ) y el componente cuadrático, la curvatura de la curva de supervivencia, se relaciona con acumulación de lesiones subletales (con una pendiente  $\beta$ ). Esto sucede debido a que un aumento en la dosis, impiden una reparación de todos los daños causados, hasta que finalmente la célula no puede superar todas las aberraciones cromosómicas generadas. Cuando el término lineal ( $\alpha D$ ) iguala al cuadrático ( $\beta D^2$ ), es decir, cuando se equiparan los daños reparables e irreparables, el modelo puede expresarse como sigue:

$$\alpha D = \beta D^2 \leftrightarrow \alpha / \beta = D^2 / D = D$$

es decir, que el coeficiente  $\alpha/\beta$  es igual al valor de la dosis a la que los daños reparables e irreparables tienen el mismo peso relativo (figura 6).

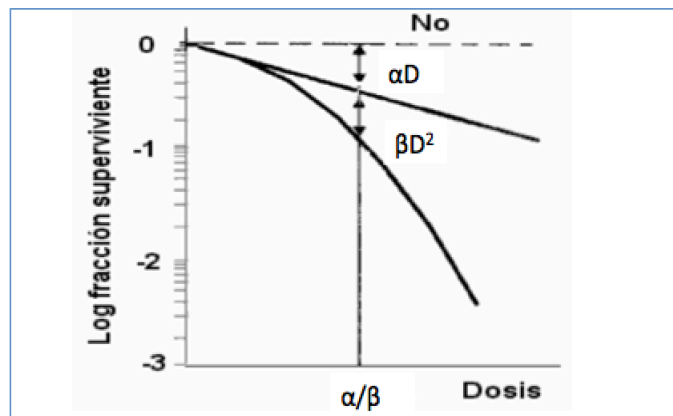


Figura 6. Modelo lineal cuadrático.

El coeficiente  $\alpha/\beta$  es un índice que expresa la sensibilidad de los tejidos a los diferentes fraccionamientos de RT. Los tejidos con relaciones  $\alpha/\beta$  altas (aproximadamente 10 Gy) presentan dificultades para subsanar los problemas derivados a nivel celular, pero presentan una alta capacidad para el recambio



celular. Suelen ser tejidos poco sensibles a los cambios de fraccionamiento y es característico de tumores y tejidos de respuesta aguda. En cambio, los tejidos con relaciones  $\alpha/\beta$  bajas (aproximadamente 3 Gy) presentan una mejor capacidad de restauración tras la lesión subletal, pero expresan una baja capacidad de división celular, y es característico de tejidos de respuesta tardía (154) (Figura 7).



Figura 7. Curvas de supervivencia celular para tejidos con coeficiente  $\alpha/\beta$  alto y bajo.

El modelo LQ permite calcular la dosis biológica efectiva (DBE), es decir la dosis que recibe el tumor o un tejido sano teniendo en cuenta su  $\alpha/\beta$ , el número de sesiones y la dosis por fracción (155):

$$DBE = nd (1 + d / \alpha/\beta)$$

En esta ecuación  $n$  es el número de fracciones y  $d$  es la dosis por fracción. Este valor, que tiene unidades de dosis (Gy), permite comparar diferentes esquemas de fraccionamiento. Si dos fraccionamientos tienen la misma DBE



significa que producirán el mismo daño. Existen versiones de esta fórmula. Por ejemplo, para tener en cuenta el efecto de modificar el tiempo total de tratamiento  $T$ , se incluye un factor de repoblación  $e^{Y(T-T_k)}$ , donde  $T_k$  representa el tiempo que se tarda en iniciar la proliferación tras el tratamiento y  $Y = \ln 2/T_d$ , donde  $T_d$  es el tiempo de duplicación promedio. Si se quiere valorar además el efecto de la reparación incompleta entre fracciones, en el caso de esquemas hiperfraccionados, la dosis por fracción  $d$  se debe multiplicar por  $(1 + h_m)$ , en donde  $h_m$  es la fracción de daño no reparado que va quedando de las fracciones anteriores. Con estos factores incorporados la fracción DBE, queda expresada de la siguiente manera:

$$DBE = nd (1 + d (1 + h_m (\Theta) / \alpha/\beta) - \ln 2/\alpha T_d (T - T_k))$$

Para conocer la equivalencia entre fracciones también se utiliza la dosis equivalente a 2 Gy (EQD2):

$$EQD2 = (\text{Dosis total}) (\alpha/\beta + \text{dosis sesión} / 2 + \alpha/\beta)$$

Aunque de forma habitual la mayoría de los tumores, presentan una relación  $\alpha/\beta$  elevada, varios estudios en los últimos años sugieren que la relación  $\alpha/\beta$  para el CP es baja, aproximadamente de 1,5 Gy. En 1999, un estudio de 367 pacientes calculó un coeficiente  $\alpha/\beta$  de 1,5 Gy (IC 95% 0,8-2,2) (156). Posteriormente un trabajo con 1.020 pacientes tratados con RT externa y BQT



obtuvo el mismo valor de 1,5 Gy (IC del 95% 1,25-1,75) (157). Estos primeros datos han sido apoyados por análisis retrospectivos de 6.000 pacientes tratados con RT externa (158), donde calcularon una relación  $\alpha/\beta$  de 1,4 (IC 95% 0,9-2,2), sin diferencia significativa entre diferentes los grupos de riesgo o con el uso de TDA. Otros estudios han estimado el coeficiente  $\alpha/\beta$  en 1,4-1,9 Gy (159,160). Además, actualmente disponemos de dos ensayos aleatorizados, que posteriormente analizaremos en detalle, que han estimado el coeficiente  $\alpha/\beta$ . Específicamente, hablamos del trabajo *Conventional or Hypofractionated High dose Intensity modulated radiotherapy for Prostate cancer (CHHiP)* y el *Prostate Fractionated Irradiation Trial (PROFIT)* que han estimado el valor de  $\alpha/\beta$  en 1,8 y 1,3 Gy, respectivamente. Por tanto, estos valores están en consonancia con el bajo rango estimado por el resto de los autores (161–163).

Asumiendo esta hipótesis, el CP es relativamente resistente a dosis bajas de RT y por tanto dosis más altas por fracción pueden mejorar el control tumoral. Además, el  $\alpha/\beta$  del CP es inferior al de los tejidos sanos adyacentes, la vejiga y el recto, con un coeficiente  $\alpha/\beta$  de 3-5 Gy. Por tanto, si aplicamos esquemas hipofraccionados, es decir, dosis superiores a las convencionales por fracción y un número total de sesiones inferior, utilizando la misma DBE que con el esquema clásico, la DBE de los órganos de riesgo es menor que con el FC (164,165).



#### 1.12.4.2. Hipofraccionamiento moderado

El hipofraccionamiento moderado (HM) consiste en administrar 2,4-4,0 Gy por fracción, diariamente, durante 4-6 semanas.

Dos revisiones de estudios aleatorizados sobre HM en el CP concluían que no existían pruebas suficientes para demostrar que este esquema terapéutico de menor duración asociara mejores resultados en comparación con el FC (166,167). Además, resultados de estudios aleatorizados publicados posteriormente indican que el HM para el CP localizado es bien tolerado y tan efectivo como el esquema clásico, con ventajas económicas y prácticas derivadas de su menor duración (161–163,168–171).

#### 1.12.4.3. Hipofraccionamiento extremo

El hipofraccionamiento extremo (HE) en el CP localizado se refiere a la administración de radiación sobre la próstata mediante RT estereotáctica corporal (SBRT). La SBRT es una forma de RT en la que se administra un escaso número de fracciones, utilizando una dosis elevada por sesión, a través de técnicas que permiten una alta conformación para minimizar la dosis a los órganos adyacentes en riesgo (Figura 8).





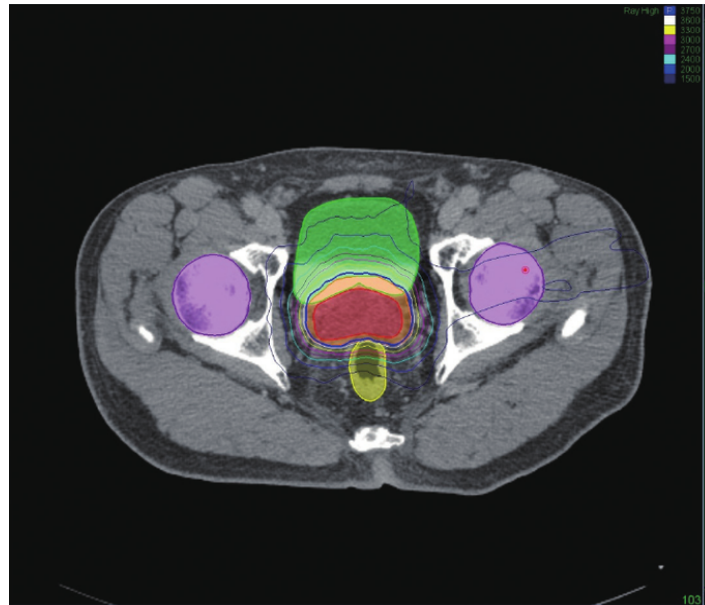


Figura 8. Plan de tratamiento de SBRT en cáncer de próstata con CyberKnife® tomado de Hannan R, et al. 2016 (172).

Como indicamos previamente, el modelo LQ predice una mejor relación terapéutica en el HM. Sin embargo, su aplicabilidad al HE ha sido cuestionada debido a que este modelo matemático no tiene en consideración la lesión del tejido vascular y del estroma que ocurre con esta modalidad terapéutica (173). No obstante, esta crítica se refiere a dosis superiores a 10 Gy por fracción, y en el HE del CP se utilizan dosis inferiores, generalmente en el rango de 6-10 Gy por sesión, en días alternos o semanalmente, hasta alcanzar una dosis total de 35-50 Gy (174). En dosis inferiores a 10 Gy por fracción, el modelo LQ parece predecir bien el control tumoral, sin la necesidad de factores adicionales (175).



### 1.12.5. Efectos secundarios del tratamiento radioterápico

Hemos mencionado que el empleo de radiaciones ionizantes en el tratamiento del cáncer está limitado por el daño que se puede provocar en los tejidos sanos circundantes. El incremento de la dosis suministrada generalmente se asocia con un mejor control tumoral, pero también conlleva una mayor probabilidad de dosis altas en los tejidos de riesgo. Por tanto, es primordial en la planificación de la RT tener en cuenta las restricciones de dosis en estas áreas para evitar complicaciones.

El grado de toxicidad va a estar condicionado por la tolerancia individual a la RT (tratamientos idénticos afectan de manera diferente según el perfil de tolerancia), la modalidad de irradiación (volumen de tratamiento, fraccionamiento), de la zona anatómica tratada o la asociación con otros tratamientos, como la quimioterapia.

La toxicidad radioinducida se puede dividir en aguda y tardía, en función de si su aparición sucede durante el tratamiento o inmediatamente tras su finalización (toxicidad aguda) o tras un periodo de latencia superior (toxicidad tardía). La toxicidad aguda se relaciona con los tejidos con renovación rápida (mucosas, médula ósea) y puede llevar a la interrupción del tratamiento en caso de lesión grave, pero en general es reversible. En el caso de la toxicidad tardía se ven afectados los tejidos con renovación celular lenta (tejido subcutáneo, músculo, parénquima) y es el principal factor limitante de la dosis por su carácter permanente (176–178).



### 1.12.5.1. Clasificación de los eventos adversos tras la radioterapia externa

La clasificación más utilizada es la desarrollada por el *National Cancer Institute* (NCI). La primera versión se publicó en 1984, y en ella solo se contemplaban los efectos agudos. Este problema se solventó en las actualizaciones publicadas en 2006, la escala *Common Terminology Criteria for Adverse Events versión 3.0* (CTCAE v3.0.) así como en la última versión publicada en 2020 (CTCAE v6.0). En la clasificación CTCAE, a partir de la v.3.0. se enumeran los grados de toxicidad, de menor a mayor gravedad, del 1 al 5 (Anexo VI).

En general, los diferentes grados se pueden definir de la siguiente manera:

- Grado 1: evento adverso mínimo, generalmente asintomático, que no requiere de tratamiento o intervención.
- Grado 2: evento adverso moderado, generalmente sintomático, que requiere intervenciones como tratamientos locales. Puede interferir o no en la función, pero sin interferir en las actividades cotidianas.
- Grado 3: evento adverso grave que requiere intervenciones serias, o incluso hospitalización.
- Grado 4: evento adverso que supone un riesgo para la vida o que puede ser incapacitante.
- Grado 5: fallecimiento del paciente con relación a un posible evento adverso.



Resaltar que, se han desarrollado otros sistemas de clasificación con el objetivo de cuantificar la toxicidad relacionada con el tratamiento RT que se muestran en el Anexo VII (176,179–181).

#### 1.12.5.2. Toxicidad gastrointestinal

La toxicidad gastrointestinal (GI) aguda durante la RT se manifiesta fundamentalmente como proctitis, como consecuencia de la inflamación del recto. Los síntomas que provoca son fundamentalmente tenesmo rectal, urgencia y mucosidad rectal. La aparición de sangrado rectal es más rara y se observa si existe ulceración mucosa. Generalmente se produce durante el tratamiento con RT o al poco tiempo de su finalización (a las 2-6 semanas tras el inicio del tratamiento) y se suele resolver en un plazo de 4-6 semanas. La proctitis en su fase aguda se presenta hasta en un 50% de los pacientes (182). Cuando el tratamiento con RT incluye el intestino delgado, se puede producir enteritis que puede provocar dolor abdominal, meteorismo y diarrea. Afortunadamente, la mayor parte de los pacientes que experimentan síntomas agudos se recuperan, pero en un porcentaje reducido pueden persistir o aparecer nuevos eventos adversos tardíos, en forma de rectorragia, hematoquecia o cambios crónicos del hábito intestinal. Las fístulas, estenosis rectal o perforaciones son infrecuentes (< 1%). En cuanto a la proctitis crónica afecta aproximadamente al 5% de los pacientes que reciben RT pélvica (182).



### 1.12.5.3. Toxicidad genitourinaria

La mayoría de las complicaciones genitourinarias (GU) post-RT están relacionadas con síntomas irritativos, especialmente en la fase aguda. Los síntomas inflamatorios (polaquiuria, disuria, nicturia, tenesmo o disminución del chorro miccional) son habituales, aparecen hasta en un 70-80% de los casos (142), aunque la mayoría son leves y desaparecen entre uno y tres meses después de finalizado el tratamiento (142). La toxicidad GU tardía es relativamente infrecuente en series contemporáneas (129,183). Si se emplea la IMRT y la IGRT para la escalada de dosis, la toxicidad GU tardía grave (grado 3 o superior) es aproximadamente del 2-5% (184–186).

### 1.12.5.4. Disfunción sexual

Los estudios retrospectivos sugieren que la RT afecta a la función eréctil en menor grado que la PR (187). Además recientemente se ha publicado el estudio ProtecT que confirma estos hallazgos (114). En este trabajo, en el que se evaluó la calidad de vida de pacientes con CP tras tratamiento local, se observó una mejor función sexual en los pacientes tratados con RT frente a la PR, a los seis años de seguimiento. Asimismo, un metaanálisis indica que la tasa de probabilidades de mantener la función eréctil al cabo de un año es de 0,76 tras BQT, 0,60 después de BQT más RT externa, 0,55 después de RT externa, 0,34 tras PR con preservación nerviosa y 0,25 después de PR convencional (188).



La disfunción eréctil radioinducida probablemente tenga un origen multifactorial, en el que se asocien factores vasculares y neurológicos. En este sentido parece que la reducción de dosis en el bulbo peneano pueden reducir la incidencia de disfunción eréctil (189). A su vez, la asociación de TDA a la RT supone un deterioro de la función sexual, que provoca un cese de la actividad sexual en el 73% de los pacientes (190). El empleo de inhibidores selectivos de la 5-fosfodiesterasa es eficaz en la impotencia post-RT. No obstante, el problema fundamentalmente surge cuando se combina la TDA con la RT, debido a que en este escenario la respuesta al tratamiento es escasa (191).

#### 1.12.5.5. Fracturas óseas por insuficiencia

Las fracturas óseas por insuficiencia son un tipo de fractura por estrés, que se producen por una carga normal o fisiológica aplicado a un hueso previamente debilitado. Los factores subyacentes que disminuyen la resistencia elástica del hueso y lo predisponen a este tipo de fractura incluyen la osteoporosis, la enfermedad de Paget, el hiperparatiroidismo, la artritis reumatoide y las radiaciones ionizantes. La disposición vertical de la fractura en el ala sacra, paralela a la articulación sacroilíaca, es criterio diagnóstico de las fracturas por insuficiencia. Esta distribución particular parece que es producida por el peso, de la parte superior del cuerpo y la columna vertebral, transmitido al sacro (192).



La RT puede provocar daños en los osteoblastos, los osteocitos y los osteoclastos, que son las tres células clave que componen el hueso (193). Los osteoblastos producen matriz ósea, cuyos componentes son esenciales para darles fuerza a los huesos. Por tanto, puede producirse osteopenia tras la irradiación, que dificulta que los huesos soporten cargas normales (193). Además, la disminución en la vascularización del hueso provocada por la RT contribuye a aumentar el riesgo de fractura al privar a las células óseas de nutrientes esenciales e inducir una mayor pérdida ósea (194).

Los pacientes que han recibido RT para el tratamiento de CP pueden tener mayor riesgo de desarrollar fracturas por insuficiencia en la región pélvica, ya que los campos de tratamiento tienden a incluir huesos próximos que soportan peso. Sin embargo, la dosis umbral que puede causar fracturas no está clara (195–197). La incidencia actual de fracturas por insuficiencia tras RT pélvica es desconocida pero si sabemos que es una complicación rara (198–201). A pesar de su escasa incidencia, su conocimiento es esencial para descartar enfermedad metastásica, y prevenir tratamientos innecesarios. La presentación clínica de las fracturas por insuficiencia en la región pélvica es similar a la de las metástasis óseas lo que dificulta su diagnóstico (202). En la GO es buen indicador de fractura por insuficiencia pélvica la captación de radionúclidos en forma de H, aunque aparece solo en el 42% de los casos (203,204). La TC es poco sensible para distinguir las fracturas patológicas de las de insuficiencia, en comparación con otros modos de obtención de imágenes (204). En la RM, los cambios en la médula ósea indicados por áreas hipointensas en T1 e hiperintensas en T2, cerca de las articulaciones sacroilíacas, tras la RT



pélvica, pueden ser causados por metástasis o fracturas por insuficiencia (202,205). En el caso de que las lesiones sean bilaterales, suelen ser fracturas por insuficiencia radioinducidas, ya que es poco común que las metástasis óseas se desarrollen de forma simétrica. Sin embargo, en las lesiones unilaterales se deben considerar otros factores clínicos para hacer el diagnóstico diferencial (202). Por ejemplo, la ausencia de más lesiones metastásicas y la presencia de otras fracturas son indicativos de fractura por insuficiencia (203). El tratamiento generalmente consiste en reposo y analgésicos.

#### 1.12.5.6. Segundas neoplasias

Los estudios que relacionan la RT para el CP con el riesgo de segundas neoplasias son muy heterogéneos. En general apuntan a un mayor riesgo de desarrollar segundos tumores de vejiga y recto en comparación con los pacientes no expuestos a RT. Se trata de trabajos con un seguimiento largo, aunque las tasas absolutas de segundas neoplasias son bajas (206,207). Concretamente, oscilan en el rango de 1 cada 220 a 1 cada 290, con técnicas de RT antiguas, que utilizan campos amplios de tratamiento (208).

Hasta la fecha no hay datos clínicos suficientes para sacar conclusiones firmes sobre el impacto de las técnicas más modernas como la IMRT en el riesgo de desarrollar segundas neoplasias, aunque los resultados sugieren que en la actualidad se trata de situaciones anecdóticas (209–212).





### 1.12.6. Seguimiento tras tratamiento con radioterapia externa

El objetivo del seguimiento tras la RT es poder diagnosticar recaídas de la enfermedad e identificar toxicidades derivadas de la radiación.

Está basado principalmente en la determinación periódica del PSA sérico, y de esta forma, predecir la posible recidiva clínica. Debemos resaltar que la mediana de tiempo, desde que se produce el fallo bioquímico hasta la aparición de metástasis es de ocho años (213). La determinación del PSA se aconseja realizar de manera semestral o anual durante los primeros cinco años de seguimiento (67). Es importante tener en cuenta que el descenso del PSA tras la RT es progresivo (meses), a diferencia de la bajada rápida de PSA que se produce tras la PR. La definición de fallo bioquímico tras RT más aceptada, como ya se comentó, es el incremento del PSA por encima de 2 ng/ml sobre el nadir de PSA (109).

Además del control mediante el seguimiento del PSA, es fundamental la realización de una anamnesis dirigida a detectar signos y síntomas de progresión tumoral. Por otro lado, para el control de las toxicidades ya se ha comentado que actualmente la escala más aceptada, es la de la CTCAE. También se utilizan cuestionarios para valorar aspectos psicológicos asociados al diagnóstico y tratamiento del CP. Podemos enumerar el índice internacional de la función eréctil (IIFE) o la escala internacional de síntomas prostáticos (*international prostate scoring system* (IPSS) o escalas de calidad de vida para pacientes oncológicos, como el índice elaborado por el Eastern Cooperative Oncology



Group (ECOG) conocido como *Performance Status* (PS) y escalas específicas para el CP como el *Quality of Life Questionnaire for patients with prostate cancer* (QLQ-PR25) (Anexo VIII y Anexo IX) (214–216).

En los pacientes que se asocie TDA a la RT se determinará, junto con el PSA, la testosterona sérica para comprobar que se encuentra en niveles de castración y se monitorizará la función eréctil. Generalmente no se solicitan pruebas de imagen si el paciente está asintomático y no presenta signos de recaída bioquímica.

ÁMBITO- PREFIJO

**GEISER**

Nº registro

**00008744e2100035114**

CSV

**GEISER-29be-44c0-ab8a-4d6c-aab0-51ad-8cd7-82d3**

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

**14/06/2021 08:44:29 Horario peninsular**



## 2. JUSTIFICACIÓN

A nivel mundial el CP es el segundo tumor más frecuente en la población adulta masculina (1). Por tanto, alcanzar una mejora en su tratamiento tendría un alto impacto en salud sobre dicho grupo.

En las últimas décadas se ha producido un avance tecnológico sustancial en el campo de la Oncología Radioterápica. En primer lugar, a partir de 1980 se produjo la transición de una RT en dos dimensiones basada en radiografías simples a una RT en tres dimensiones, dando paso a la RT3DC. Posteriormente la técnica de IMRT, implementada en la década de los 90, permitió mejorar la conformación de la irradiación sobre el tumor, con una mayor preservación de los órganos sanos adyacentes. Estos avances han permitido la escalada de dosis en el CP, de forma segura, con dosis superiores a 74 Gy con FC de 1,8-2 Gy por sesión, lo que se ha traducido en un aumento en la SLFb y en el control local (217–222). Recientemente, los LINAC de última generación además consiguen administrar las dosis de irradiación con mayor precisión, verificando, mediante IGRT, la correcta administración de los tratamientos con RT.

En la actualidad se conoce que durante el tratamiento con RT del CP, se pueden reducir el número de sesiones, mediante esquemas de tratamiento hipofraccionados, es decir, administrando una mayor dosis por sesión y disminuyendo el número total de días de terapia, sin comprometer la eficacia, ni los resultados (161,162,169–171,223–228). Esto es debido a que el CP presenta un cociente  $\alpha/\beta$  bajo, en torno a 1,5 Gy, inferior al de los tejidos sanos adyacentes



por lo que si aplicamos esquemas hipofraccionados utilizando la misma DBE que con el esquema convencional, la DBE de los órganos de riesgo es incluso inferior que con el esquema clásico (158–160).

No obstante, una dificultad para aplicar estos nuevos esquemas de tratamiento de menor duración es que la mayoría de estos estudios utilizan para administrar el tratamiento el apoyo de la IGRT. Sin embargo, no todos los servicios de Oncología Radioterápica disponen de esta técnica.

ÁMBITO- PREFIJO

**GEISER**

Nº registro

**00008744e2100035114**

CSV

**GEISER-29be-44c0-ab8a-4d6c-aab0-51ad-8cd7-82d3**

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

**<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>**

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

**14/06/2021 08:44:29 Horario peninsular**



### 3. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

#### 3.1. OBJETIVOS

##### 3.1.1. Objetivo principal

Conocer la toxicidad de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata tratados con radioterapia de intensidad modulada con fraccionamiento convencional y con esquema hipofraccionado moderado en el área del Hospital Universitario Virgen Macarena durante el período 2014-2020.

##### 3.1.2. Objetivos secundarios

1. Caracterizar a los pacientes con cáncer de próstata tratados mediante radioterapia externa en función de sus antecedentes personales, situación clínica, estadio tumoral y el tipo de fraccionamiento utilizado.
2. Identificar variables predictoras de toxicidad, según el tipo de tratamiento teniendo en cuenta las características demográficas, antecedentes personales, características tumorales y dosis de RT administrada.
3. Explorar el resultado tras el tratamiento radioterápico, considerando la supervivencia libre de enfermedad, el fallo bioquímico y el fallo clínico según el esquema de tratamiento aplicado a los pacientes.
4. Valorar la mortalidad en los pacientes con cáncer de próstata tratados con radioterapia mediante fraccionamiento clásico o mediante esquema hipofraccionado moderado.
5. Evaluar que variables pueden ser predictoras de la mortalidad en los pacientes con cáncer de próstata tratados mediante radioterapia.



### 3.2. HIPÓTESIS

- **Hipótesis 1**

- Hipótesis nula:

La toxicidad en los pacientes tratados con radioterapia convencional en el cáncer de próstata con intención radical es igual a la toxicidad en los pacientes tratados con un esquema hipofraccionado sin radioterapia guiada por la imagen, utilizando la escala *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) versión 4.0.

- Hipótesis alternativa:

La toxicidad en los pacientes tratados con radioterapia convencional en el cáncer de próstata con intención radical es diferente a la toxicidad en los pacientes tratados con un esquema hipofraccionado sin radioterapia guiada por la imagen, utilizando la escala *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) versión 4.0.

- **Hipótesis 2**

- Hipótesis nula:

El pronóstico de los pacientes con cáncer de próstata es el mismo en los pacientes tratados con radioterapia con esquema convencional que en aquellos tratados con radioterapia hipofraccionada.

- Hipótesis alternativa:



El pronóstico de los pacientes con cáncer de próstata es diferente en los pacientes tratados con radioterapia con esquema convencional que en aquellos tratados con radioterapia hipofraccionada.

ÁMBITO- PREFIJO

**GEISER**

Nº registro

**00008744e2100035114**

CSV

**GEISER-29be-44c0-ab8a-4d6c-aab0-51ad-8cd7-82d3**

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

**<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>**

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

**14/06/2021 08:44:29 Horario peninsular**



GEISER-29be-44c0-ab8a-4d6c-aab0-51ad-8cd7-82d3

## 4. MATERIAL Y MÉTODOS.

### 4.1. DISEÑO, ÁMBITO Y PERÍODO DEL ESTUDIO

Estudio observacional, analítico, de cohortes ambispectivo desarrollado en el Servicio de Oncología Radioterápica, del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla, durante el período comprendido entre el 14 de marzo de 2014, fecha en la que se inició el tratamiento con RT con HM para el CP mediante IMRT en nuestra Unidad, hasta el 31 de diciembre de 2020. Concretamente, el estudio se desarrolló de forma retrospectiva entre 2014 y 2017, continuándose de forma prospectiva entre 2018 y 2020.

Quisiéramos destacar que la Unidad de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario Virgen Macarena ha sido pionera en el uso de técnicas de IMRT. Esta modalidad se comenzó a utilizar en el año 2002. Su aplicación principal era el tratamiento del CP órgano-confinado, así como algunos tumores de mama y patología oncológica del área de cabeza y cuello.

### 4.2. POBLACIÓN Y MUESTRA

La población objeto de estudio ha comprendido a todos los pacientes con diagnóstico histológico de adenocarcinoma de próstata localizado, tratados en el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario Virgen Macarena





mediante RT externa con FC o esquema HM mediante IMRT, sin IGRT, con o sin HT.

- **Criterios de inclusión**

- Adultos varones con edad superior o igual a 18 años.
- Biopsia con información histológica compatible con adenocarcinoma prostático.
- Haber recibido tratamiento con RT con intención radical, con esquema FC o con HM sin IGRT y utilizando IMRT.
- No haber presentado en el momento del diagnóstico afectación ganglionar, ni metástasis a distancia.

- **Criterios de exclusión**

- Pacientes sometidos previamente a PR.
- Pacientes que hayan abandonado el tratamiento con RT durante el período de estudio.
- Aquellos pacientes en los que no se pudiera garantizar un seguimiento clínico-temporal apropiado.

Tras revisar el cumplimiento de los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, se identificaron a todos los pacientes accesibles mediante los



sistemas de información y medios digitales disponibles. Por tanto, la muestra fue constituida por 200 pacientes.

#### 4.3. FUENTE DE INFORMACIÓN

Los datos de este trabajo han sido obtenidos de la base de datos de registro de pacientes del Servicio de Oncología Radioterápica (GESTION SOR) y la Historia Digital de Salud del Ciudadano (DIRAYA). Esta última base integra toda la información sanitaria de cada usuario tras su paso por el Sistema Sanitario Público de Andalucía.

#### 4.4. ASPECTOS ÉTICOS

Antes de la realización del estudio, el proyecto de investigación fue presentado y aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Universitario Virgen Macarena-Virgen del Rocío (Anexo X).

Este estudio se ha llevado a cabo en cumplimiento y de acuerdo con la última versión completa de la Declaración de Helsinki, de 2016, el Convenio de Oviedo sobre los derechos humanos y biomedicina, así como cualquier norma y/o legislación que le sea de aplicación.

En todo momento se ha respetado la confidencialidad, el honor y la intimidad que exige la ley orgánica 15/1999, del 13 de diciembre, sobre



protección de datos. La información de carácter personal fue tratada conforme al Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas, en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE (Reglamento general de protección de datos), a la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. Asimismo, se adoptaron las medidas necesarias para garantizar la seguridad de los datos personales tratados.

#### 4.5. DEFINICIÓN DE VARIABLES

Las variables recogidas han sido las siguientes:

- **Parámetros demográficos, antecedentes personales, comorbilidad y estadificación:**
  - Edad al inicio del tratamiento (años), variable cuantitativa.
  - Comorbilidad, estimada a través del índice de Charlson (Anexo XI).  
Variable cualitativa.
  - Hipertensión arterial (HTA), variable cualitativa, dicotómica (si/no).
  - Diabetes Mellitus (DM), variable cualitativa, dicotómica (si/no).
  - Dislipemia (DLP), variable cualitativa, dicotómica (si/no).



- Enfermedad cardiovascular, variable cualitativa, dicotómica (si/no).
- Enfermedad respiratoria, variable cualitativa, dicotómica (si/no).
- Enfermedad renal, variable cualitativa, dicotómica (si/no).
- Enfermedad inflamatoria intestinal (EII), variable cualitativa, dicotómica (si/no).
- Tratamiento con anticoagulantes orales, variable cualitativa, dicotómica (si/no).
- Tratamiento con antiagregantes, variable cualitativa, dicotómica (si/no).
- Hemorroides sintomáticas, variable cualitativa, dicotómica (si/no).
- Sondaje vesical, variable cualitativa, dicotómica (si/no).
- Resección transuretral (RTU) de la próstata, variable cualitativa, dicotómica (si/no).
- Calidad de vida, estimada en función de la escala PS (ECOG). Variable cualitativa (Anexo IX).
- PSA (ng/ml), variable cuantitativa continua.
- Volumen de la próstata (cc), variable cuantitativa continua.
- Densidad de PSA: Valor de PSA (en ng/mL) dividido por el volumen prostático (en cc)
- Fecha del diagnóstico histológico del CP: fecha de realización de la biopsia prostática en la que se detectó el CP.



- Diferenciación tumoral objetivada en la biopsia prostática, indicada mediante la puntuación de la escala Gleason. Variable cualitativa.
  - Estadificación del tumor según sistema de estadificación del AJCC (Anexo III). Variable cualitativa.
  - Grupo de riesgo de la NCCN versión 1.2014 (Anexo IV). Variable cualitativa.
  - Valoración de la función urinaria, mediante la escala IPSS (Anexo VIII). Variable cualitativa.
- **Parámetros relacionados con el tratamiento:**
    - HT, variable cualitativa, dicotómica (si/no).
    - Tipo de HT asociada (aLHRH, antiandrógenos o ambos), variable cualitativa.
    - Tipo de control de imagen del tratamiento radioterápico (MV-CBTC o imagen portal), variable cualitativa.
    - Dosis escalada, definida como una dosis igual o superior a 74 Gy con fraccionamiento de 2 Gy por sesión o equivalente. Variable cualitativa, dicotómica (si/no).
    - FC, definido por una dosis de 1,8-2Gy por sesión.
    - HM, definido por el fraccionamiento en el que se emplea una dosis superior a 2 Gy por sesión. Variable cualitativa, dicotómica (si/no).



- Zona anatómica irradiada (1: próstata, 2: próstata + vesículas seminales o 3: próstata + vesículas seminales + ganglios linfáticos pélvicos), variable cualitativa.
- Duración del tratamiento RT (días), variable cuantitativa.
- Parámetros dosimétricos, variables cuantitativas:
  - Dosis prescrita al PTV (Gy).
  - EQD2 prescrita al PTV (Gy).
  - DBE prescrita al PTV (Gy).
  - D95 PTV (Gy): dosis que recibe el 95% del PTV.
  - D95 PTV en EQD2 (Gy): dosis que recibe el 95% del PTV en EQD2.
  - D95 PTV en DBE (Gy): dosis que recibe el 95% del PTV en DBE.
  - Dosis máxima administrada en el PTV (Gy).
  - Dosis máxima administrada en el PTV en EQD2 (Gy).
  - Dosis máxima administrada en el PTV en DBE (Gy).
  - Dosis por fracción administrada en el PTV (Gy).
  - V50 recto (%): volumen de recto que recibe 50 Gy.
  - V60 recto (%): volumen de recto que recibe 60 Gy.
  - V65 recto (%): volumen de recto que recibe 65 Gy.
  - V70 recto (%): volumen de recto que recibe 70 Gy.
  - Dosis máxima administrada en el recto.



- V65 vejiga (%): volumen de vejiga que recibe 65 Gy.
  - V70 vejiga (%): volumen de vejiga que recibe 70 Gy.
  - V75 vejiga (%): volumen de vejiga que recibe 75 Gy.
  - V80 vejiga (%): volumen de vejiga que recibe 80 Gy.
  - V52 cabeza femoral derecha: volumen de cabeza femoral derecha que recibe 52 Gy.
  - V65 cabeza femoral derecha: volumen de cabeza femoral derecha que recibe 65 Gy
  - Dosis máxima administrada en la cabeza femoral derecha.
  - V52 cabeza femoral izquierda: volumen de cabeza femoral izquierda que recibe 52 Gy.
  - V65 cabeza femoral izquierda: volumen de cabeza femoral izquierda que recibe 65 Gy
  - Dosis máxima administrada en la cabeza femoral izquierda.
- Parámetros relacionados con el resultado del tratamiento:
    - Nadir de PSA (ng/ml): valor más bajo de PSA tras el inicio del tratamiento con HT o RT. Variable cuantitativa.
    - Tiempo en alcanzar el nadir de PSA (días), variable cuantitativa.
    - Calidad de vida tras el tratamiento, estimada en función de la PS (ECOG). Variable cualitativa (anexo IX).



- Toxicidad gastrointestinal, valorada mediante la escala CTCAE versión 4.0. Incluye proctitis y rectorragia. Variable cualitativa (Anexo VI).
- Toxicidad genitourinaria, valorada mediante la escala CTCAE v4.0. Incluye cistitis, hematuria, incontinencia y retención urinaria. Variable cualitativa (Anexo VI).
- Fracaso bioquímico, variable cualitativa, dicotómica (si/no).
- Tiempo hasta fracaso bioquímico (días), definido como el tiempo desde el inicio de tratamiento con RT hasta que se detecta fracaso bioquímico según criterio Phoenix (109). Variable cuantitativa.
- Fracaso clínico, variable cualitativa, dicotómica (si/no).
- Tiempo hasta fracaso bioquímico (días), definido como el tiempo desde el inicio de tratamiento con RT hasta que se detecta fracaso clínico.
- Fracaso del tratamiento, definido por la presencia de fracaso bioquímico y/o clínico, variable cualitativa, dicotómica (si/no).
- Tiempo hasta fracaso del tratamiento (días), definido como el tiempo desde el inicio de tratamiento con RT hasta que se detecta fracaso bioquímico y/o clínico.
- Fallecimiento, variable cualitativa, dicotómica (si/no).
- Tiempo hasta el fallecimiento (días), definido como el período de tiempo que transcurre desde la administración del tratamiento





hasta el fallecimiento del paciente por cualquier causa. Variable cuantitativa.

ÁMBITO- PREFIJO

**GEISER**

Nº registro

**00008744e2100035114**

CSV

**GEISER-29be-44c0-ab8a-4d6c-aab0-51ad-8cd7-82d3**

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

**<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>**

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

**14/06/2021 08:44:29 Horario peninsular**



## 4.6. PLANIFICACIÓN DE LA RADIOTERAPIA

### 4.6.1. Realización de la tomografía axial computarizada de simulación

La TC de simulación se realizó con el recto vacío y la vejiga llena de orina para reducir la motilidad prostática y minimizar los eventos adversos. Para conseguir este objetivo el paciente fue instruido el primer día de consulta y se le entregó una hoja con las instrucciones al respecto (Anexo XII). Para la preparación rectal se le recomendó el uso de un laxante suave y unas pautas dietéticas pobres en residuos que debía iniciar la semana previa a la TC de simulación. Las recomendaciones dietéticas estaban basadas en evitar alimentos flatulentos o que favorecieran el estreñimiento. Además, para favorecer el vaciado rectal se indicó el uso de un enema de 5 ml unas dos o tres horas antes de la realización de la TC de simulación. En cuanto a la preparación vesical tenía la finalidad de controlar el llenado y morfología de la vejiga. Consistió en que el paciente, aproximadamente 30 minutos antes de la TC de simulación orinara para vaciar la vejiga y a continuación tomara 500 ml de agua. El paciente no podía volver a orinar hasta que no hubiera finalizado el procedimiento.

Todas las TC de simulación se realizaron en el TC Toshiba Asteion s4. El grosor de los cortes de la TC fue de 5 mm. La posición del paciente en la TC de simulación fue en decúbito supino, con los brazos en el pecho y una almohada debajo de la cabeza. El sistema de inmovilización utilizado fue el fijador Pro Step® de Lorca Marin que es indexado a la mesa de la TC de simulación y



posteriormente a la mesa de tratamiento. El límite craneal, de los cortes de la TC, fue la segunda vértebra lumbar (L2) y el límite caudal se situó unos 10 cm por debajo de los trocánteres femorales. En todos los pacientes se colocaron tres marcas radio-opacas: una infraumbilical en línea media y dos laterales en el mismo plano axial. Para considerar la TC válida el diámetro de la luz rectal debía ser inferior a cinco cm. En caso contrario se valoró si era por un defecto en la preparación o por una situación anatómicamente estable y permanente. En el primer caso se repitió la TC de simulación tras la colocación de un laxante de tipo osmótico y en el segundo se utilizó la TC original para la planificación. Una vez concluida la TC se realizaron en cada paciente tres tatuajes en la localización de las marcas radio-opacas para caracterizar el isocentro del TC y se tomaron fotografías digitales para la posterior localización de los tatuajes y la identificación del paciente. Por último, las imágenes fueron exportadas al sistema de planificación Philips Pinnacle® versión 9.10.

#### 4.6.2. Delimitación de volúmenes blanco y de órganos de riesgo

El facultativo responsable se encargaba de la delimitación de los diferentes volúmenes que van a recibir radiación. Este trabajo de planificación de la RT se realizó en el sistema Philips Pinnacle®.

La delimitación de todos los volúmenes de tratamiento y de los órganos de riesgo se realizó según la normativa de los informes ICRU (139–141).



#### 4.6.2.1. Definición de los volúmenes blanco

El volumen blanco que se delimitó fue el siguiente:

- GTV: no se delimitó el GTV dado que el CP, como se ha comentado previamente, no es visible mediante la TC.
- CTV: se incluyó a la próstata con o sin las vesículas seminales en función del grupo de riesgo, de la siguiente manera:

- Muy bajo/bajo riesgo:

CTV=próstata

- Riesgo intermedio:

CTV1=próstata

CTV2= CTV1 + vesículas seminales (el primer centímetro)

- Riesgo alto:

CTV1=próstata

CTV2= CTV1 + vesículas seminales (los dos primeros centímetros)

- Riesgo muy alto:

- Para CP con estadio clínico T3b

CTV=próstata+vesículas seminales



➤ Para CP con estadio clínico T4

CTV1=próstata + extensión extracapsular

CTV2=CTV1 + vesículas seminales (los dos primeros centímetros)

- PTV: los márgenes que se aplicaron a cada CTV para la elaboración de este volumen fueron de 10 mm en todas las direcciones, excepto en dirección posterior fue de 6 mm. Los márgenes se generaron de manera automática. De esta manera los PTVs en los distintos grupos de riesgo fueron los siguientes:

– Bajo riesgo:

PTV=CTV + 10 mm (6 mm posterior)

– Riesgo intermedio:

PTV1=CTV1 + 10 mm (6 mm posterior)

PTV2= CTV2 + 10 mm (6 mm posterior)

– Riesgo alto:

PTV1=CTV1 + 10 mm (6 mm posterior)

PTV2= CTV2 + 10 mm (6 mm posterior)

– Riesgo muy alto:

➤ Para CP con estadio clínico T3b

PTV=CTV + 10 mm (6 mm posterior)



- Para CP con estadio clínico T4

PTV1=CTV1 + 10 mm (6 mm posterior)

PTV2= CTV2 + 10 mm (6 mm posterior)

En general en nuestro servicio no se realizaba irradiación sistemática de las cadenas ganglionares pélvicas. Caso que a criterio del médico responsable se considerara necesario, se delimitó un CTV3 siguiendo las recomendaciones de las Guías de Consenso de la RTOG (229). En este volumen se incluían los ilíacos comunes desde la mitad de la quinta vértebra lumbar (L5), los presacros hasta la altura de la tercera vértebra sacra (S3), los ilíacos internos y externos (hasta la altura de las cabezas femorales) y los obturadores (hasta la parte superior de la sínfisis púbica). Para la creación del PTV3 se añadió un margen de 7 mm.

#### 4.6.2.1. Definición de los órganos de riesgo

- Recto: fue delimitado desde el primer corte de TC por encima del canal anal hasta el nivel en el que la unión rectosigmoidea inflexiona hacia el sigma, incluyendo la pared visible por la TC.
- Vejiga: se delimitó el órgano en toda su circunferencia, siguiendo el límite exterior de su pared.



- Cabezas femorales: se delimitaron desde su polo más craneal, en la articulación coxofemoral, hasta el fin de las tuberosidades isquiáticas, incluyendo la cabeza femoral, el cuello anatómico y las zonas de los trocánteres. La delimitación de las dos cabezas femorales se realizó de forma independiente.

#### 4.6.3. Restricciones a los órganos de riesgo

Las dosis de tolerancia de los órganos de riesgo se establecieron siguiendo, fundamentalmente, la escala QUANTEC (143) (Anexo 5).

Estas restricciones se encontraban diseñadas para el FC. En los casos en los que se indicó un esquema de tratamiento hipofraccionado, dado que el hipofraccionamiento utilizado se encuentra dentro del espectro de aplicación del modelo LQ, se realizó la conversión de las mismas al hipofraccionamiento a través de la fórmula:

$$DBE = nd (1 + d / \alpha/\beta),$$

En este modelo se consideró un cociente  $\alpha/\beta$  de tres para el recto y la vejiga, así como de 0,9 para las cabezas femorales según las indicaciones de Fowler et al. (153).



#### 4.6.4. Planificación dosimétrica del tratamiento

La planificación del tratamiento mediante RT se realizó mediante el sistema *Philips Pinnacle*® versión 9.10. Por otro lado, la técnica de planificación empleada fue la IMRT, de manera directa (“*forward planning*”) o inversa (“*inverse planning*”). La primera técnica se realizó mediante la selección directa de los haces de RT en el espacio, de manera que finalmente se objetivaba si la dosis alcanzada sobre el tumor y los órganos de riesgo era la apropiada. La segunda consistía en la determinación del cálculo de la dosis objetivo que debía alcanzar el tumor, así como las restricciones sobre los órganos de riesgo, para que posteriormente y de manera automática se calcularan la disposición y la intensidad de los haces de RT. Señalar que, en aquellos pacientes que se trataron con HM en los que se incluyeron las VVSS a dosis profiláctica, la planificación de la RT se llevó a cabo mediante la técnica del *boost* integrado simultaneo (SIB). Un objetivo de la planificación era que la dosis al 95% del PTV fuera la de la dosis de prescripción. Finalmente, una vez se confirmaba el plan de tratamiento, este era reevaluado y validado por el médico responsable.

#### 4.6.5. Tratamiento radioterápico, preparación del paciente y verificación del posicionamiento

Los tratamientos fueron administrados en tres LINAC *Siemens*® del Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario Virgen Macarena. En concreto, dos *Siemens Primus*® y un *Siemens Onco*® *Impresion Plus*®. Los





LINAC *Siemens Primus*<sup>®</sup> disponían de un dispositivo de control de posicionamiento mediante una pantalla fluoroscópica activada ante la llegada de la radiación, y posteriormente una cámara recogía esta imagen que era digitalizada. En cambio, el LINAC *Siemens Onco*<sup>®</sup> permitía utilizar un sistema tomográfico integrado, megavoltaje CBTC (MV-CBTC) para verificar el tratamiento. El LINAC *Siemens Primus*<sup>®</sup> estaba dotado de un colimador multiláminas (CLM) de 29 pares de láminas doblemente focalizadas, con una anchura de lámina proyectada sobre el isocentro de 1 cm en las 27 láminas centrales y 6,5 cm en los dos pares periféricos. El LINAC *Siemens Onco*<sup>®</sup> estaba equipado con un CML de 80 pares de láminas, con una anchura proyectada sobre el isocentro de 5 mm para todos los pares de láminas. Los dos dispositivos eran capaces de generar haces de fotones de energía de 6 y 15 MV.

#### 4.6.5.1. Preparación del paciente durante el tratamiento

Durante el tratamiento con RT el paciente continuó con las mismas recomendaciones, sobre preparación rectal y vesical, que se dieron para la realización de la TC de simulación con el fin de reproducir la inmovilización interna del paquete pélvico (Anexo XII). Además, para asegurar la preparación vesical, antes de cada sesión de tratamiento, el técnico especialista en RT (TER) le indicaba al paciente, aproximadamente 30 minutos antes de pasar a la sala de tratamiento, que debía orinar y a continuación beber 500 ml de agua, sin volver a vaciar la vejiga hasta que no hubiera terminado la sesión de tratamiento.



#### 4.6.5.2. Verificación del posicionamiento durante el tratamiento

Durante la primera sesión de tratamiento el paciente era posicionado por los TER junto con un radiofísico y un médico. Posteriormente los TER eran los encargados de esta tarea en las sesiones posteriores.

El posicionamiento del paciente se realizó antes de cada sesión de RT, utilizando el mismo inmovilizador que durante la TC, y mediante el centrado de los tatuajes en los láseres del sistema de referencia del búnker. Posteriormente, se realizaron movimientos de la camilla para centrar el isocentro del tratamiento.

La verificación del posicionamiento se llevó a cabo a través de MV-CBCT o imagen portal. La realización de una u otra técnica de imagen dependió de diferentes razones. En primer lugar, dependía de si el paciente, por motivos de gestión de la lista de espera, era tratado en el LINAC *Siemens Primus*<sup>®</sup> o en el *Siemens Onco*<sup>®</sup>. Segundo, los pacientes con mayor dificultad para cumplir los objetivos del tratamiento, de forma general eran tratados en el LINAC *Siemens Onco*<sup>®</sup>. Este dispositivo disponía de láminas de menor anchura lo que permitía un mejor ajuste de la dosis. El protocolo de verificación y corrección del posicionamiento, para minimizar el número de errores, tanto sistemáticos como aleatorios, que se siguió estuvo basado en el protocolo local de nuestra unidad. Consistiendo en:



- Primeros cuatro días de tratamiento: control de imagen (MV-CBCT o imagen portal) y comparación con las imágenes enviadas desde el planificador, con radiografías reconstruidas digitalmente (DRR) o con imágenes tomográficas.

Las variaciones observadas en los tres ejes del espacio eran anotadas y corregidas si se superaba el umbral de acción de 2 mm, antes del tratamiento. Posteriormente, se calculaba el error sistemático con estas variaciones y se corregían los desplazamientos de mesa iniciales para situarse en el isocentro del tratamiento.

- Quinto día de tratamiento: se realizaba control de imagen (MV-CBCT o imagen portal) con los desplazamientos corregidos.

Si las nuevas variaciones objetivadas respecto a las DRR o imágenes tomográficas superaban el umbral de acción (2 mm), en cualquiera de los ejes, se realizaban las correcciones pertinentes antes del tratamiento. En los casos en los que las diferencias fueran superiores a 5 mm, en cualquiera de los ejes, se repetía al día siguiente la verificación y en caso de que se mantuviera el error, se comenzaba de nuevo el protocolo. Por último, si se superaba el error grosero, considerado en 10 mm, se reposicionaba al paciente y se realizaba nuevo control de imagen. Si se mantenía el error grosero tras reposicionar, o en otras circunstancias especiales, se valoraba tanto por el médico, como por el radiofísico responsable.



- Semanalmente: se practicaba control de imagen (MV-CBCT o imagen portal).

Si las nuevas variaciones objetivadas respecto a las DRR o imágenes tomográficas superaban el umbral de acción (2 mm), en cualquiera de los ejes, se realizaba el desplazamiento necesario para su corrección antes del tratamiento. En los casos en los que las diferencias fueran superiores a 5 mm, en cualquiera de los ejes, se repetía al día siguiente la verificación y en caso de que se mantuviera el error, se comenzaba de nuevo el protocolo. Por último, si se superaba el error grosero, considerado en 10 mm, se reposicionaba al paciente y se realizaba nuevo control de imagen. Si se mantenía el error grosero tras reposicionar, o en otras circunstancias especiales, se valoraba tanto por el médico, como por el radiofísico responsable.

#### 4.6.6. Tratamiento hormonal asociado a la radioterapia

El tratamiento hormonal consistió, de forma habitual, en la administración de aLHRH. Diez días antes, se indicó el uso de bicalutamida 50 mg/día para evitar el efecto *Flare*, secundario al inicio del tratamiento con la TDA.

La indicación del tratamiento hormonal se realizó siguiendo el protocolo del Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario Virgen



Macarena. Si bien, hay que tener en consideración que hubo pacientes que a su llegada a nuestra unidad habían iniciado la HT por prescripción de otro facultativo de otra área sanitaria.

En líneas generales debemos comentar que en el caso del CP de muy bajo y bajo riesgo no se indicó HT. En el CP de riesgo intermedio se valoró, según las características tumorales y la comorbilidad asociada, el uso de TDA durante 6 meses (iniciando aproximadamente 2-3 meses antes del inicio de la RT). Por último, en el CP de alto y muy alto riesgo, se prescribió TDA durante 24-36 meses (iniciando aproximadamente 2-3 meses antes del inicio de la RT).

#### 4.6.7. Seguimiento durante el tratamiento y tras su finalización

El primer día de tratamiento el paciente se valoró en la consulta de enfermería, donde se le dieron recomendaciones higiénico-dietéticas y se repasaron junto con el paciente las pautas de preparación rectal y vesical. Posteriormente, durante el tratamiento con RT, se realizaron revisiones semanales del paciente por parte de enfermería y en caso de identificar síntomas derivados de la RT, se realizó una revisión clínica por parte del facultativo responsable. El último día de tratamiento la revisión del paciente era efectuada por el facultativo de Oncología Radioterápica.

La primera revisión tras finalizar el tratamiento radioterápico se realizó aproximadamente tras uno o dos meses. Las revisiones posteriores se realizaron



generalmente cada seis meses, en función de la respuesta al tratamiento y la sintomatología que presentó el paciente.

En todas las revisiones clínicas se recogió la situación clínica, así como las distintas toxicidades presentadas por el paciente.

## 4.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

### 4.7.1. Análisis exploratorio de datos

En primer lugar, se realizó una exploración de datos, generando estadísticos de resumen y representaciones gráficas tanto para todos los casos, como para grupos de casos. Este procedimiento se utilizó para identificar valores atípicos y caracterizar diferencias entre subgrupos (tratamiento mediante RT con FC o HM), e identificar la existencia de valores inusuales o extremos en las observaciones.

### 4.7.2. Análisis descriptivo

Para el análisis de las variables de tipo cualitativo (comorbilidad, HTA, DM, DLP, entre otras) se realizaron tablas de distribución de frecuencias y porcentajes. Para las variables cuantitativas (edad, valor de PSA, parámetros dosimétricos, entre otras) se calcularon las medidas de centralización y de



dispersión. En aquellas variables, cuya distribución se identificó simétrica, se calculó la media y la desviación estándar (DE) y, aquellas que presentaron asimetría, la mediana y el rango intercuartílico (RI) mediante los  $P_{25}$  y  $P_{75}$ . Estas medidas se determinaron globalmente y para grupos de casos. Se obtuvieron estimadores puntuales e intervalos de confianza (IC) al 95% para promedios y porcentajes. La descripción de la muestra se completó con distintas representaciones gráficas, según el tipo de información (numérica/no numérica) obtenida.

#### 4.7.3. Análisis inferencial bivariante

Para valorar la relación entre dos variables de tipo cualitativo (ejemplo: tipo de tratamiento administrado y toxicidad), se realizaron tablas de contingencia y se aplicó el test de la Ji-cuadrado, Ji-cuadrado con corrección de continuidad o test exacto de Fisher (para tablas 2x2 poco pobladas), según criterios. Los resultados significativos de estas pruebas de hipótesis se complementaron con IC al 95% para diferencias de proporciones.

Con el fin de analizar la relación entre una variable cualitativa dicotómica (tipo de esquema de fraccionamiento durante el tratamiento con RT) y una variable cuantitativa (Edad, Valor de PSA, SLFb, entre otras) se realizó el test de la t de Student, una vez validados los requisitos de aleatoriedad, independencia, normalidad e igualdad de varianzas. En el caso de no cumplirse el requisito de igualdad de varianzas (test de Levene) se realizó la t de Student con la corrección



de Welch. Caso de no cumplirse el requisito de normalidad (prueba de Shapiro-Wilks) se realizó la prueba U de Mann-Withney. En el caso de detectarse diferencias significativas, se determinó el IC para diferencias de medias al 95% para cuantificar dichas diferencias.

Para la comparación de variables numéricas entre más de dos grupos (variable cualitativa policotómica), una vez comprobados los supuestos de aleatoriedad, independencia de las observaciones, normalidad de las distribuciones y homocedasticidad se realizó la prueba ANOVA (análisis de la varianza). Caso de no cumplirse el requisito de igualdad de varianzas, se realizó la prueba ANOVA con la corrección de Welch. De no verificarse la normalidad de las distribuciones, la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis. En caso de encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes subgrupos comparados se efectuaron pruebas de comparaciones múltiples “*a posteriori*” (prueba de Bonferroni o U de Mann-Withney, según criterios de aplicación) con el nivel de significación corregido.

#### 4.7.4. Análisis de supervivencia

Se efectuó un análisis de supervivencia univariado mediante curvas de Kaplan-Meier, en el que la variable dependiente (toxicidad, fallo de tratamiento o mortalidad) tratará de predecir la variable independiente principal del estudio (esquema de RT recibida). Se obtuvieron las probabilidades de supervivencia, la mediana de supervivencia y los cuartiles. Se generaron estadísticos separados





por grupos de estudio y se representaron las funciones de supervivencia para cada uno de estos grupos.

El test Log-Rank se utilizó para comparar la igualdad de las distribuciones del tiempo hasta que se detectó la presencia de toxicidad entre los pacientes que recibieron, o no, RT hipofraccionada.

La regresión de Cox (riesgo proporcional) se utilizó para crear modelos de tiempo de supervivencia incluyendo hipotéticas variables predictoras (covariables) tanto categóricas (escala de Gleason, TNM, HT, entre otras) como continuas (edad, valor del PSA, entre otras). Para las variables seleccionadas por el mismo se calculó el hazard ratio (HR) y el IC al 95%, una vez validados los requisitos de aplicación. Caso de no verificarse dichos requisitos se realizó un modelo de Cox tiempo-dependiente.

En el análisis univariado, previo al análisis multivariante, al igual que se explicó en el apartado de regresión logística, se consideró un nivel de significación de 0,15. Para las variables seleccionadas por el mismo se calculó el HR y el IC al 95%, una vez validados los requisitos de aplicación.

Tras el análisis univariante previo se identificaron aquellas variables relacionadas con el tiempo hasta que se detectó la toxicidad. Con esta información se desarrolló un análisis multivariante para la selección del modelo final. De esta forma, se examinó la relación entre el tiempo desde el inicio del



tratamiento hasta que se produjo el evento (toxicidad) y cada variable, controlando por el resto de las variables incluidas en el modelo. En el análisis univariado previo al análisis multivariante se consideró un nivel de significación de 0,15. Para las variables seleccionadas por el mismo se calcularon el HR y el IC al 95%.

En todos los contrastes de hipótesis se consideró un nivel de significación  $\alpha$  del 5% ( $p < 0,05$ ).

#### 4.7.5. Paquete estadístico

El análisis se llevó a cabo mediante el software estadístico: *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) (versión 26.0, Chicago, IL, USA).



## 5. RESULTADOS

### 5.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA OBJETO DE ESTUDIO

Se incluyeron un total de 200 pacientes que habían recibido RT durante el período de estudio.

La tabla 1 muestra las características de la población analizada. Resaltar que se trata de un grupo con una edad superior a 69 años en más de un 60% de los casos. La HTA y la dislipemia, son los antecedentes más predominantes, con un 54,5% y un 42,0% respectivamente. A pesar de toda esta carga de antecedentes personales, el PS fue inferior a dos en casi un 90% de la serie, así como el índice de Charlson presentó una puntuación mediana de 1,0 (RI: 0,0;1,0) (ver tablas 1 y 2).

Al analizar las características relacionadas con la próstata, objetivamos que la mediana de PSA en el momento del diagnóstico fue 10,2 ng/ml (RI 6,8;16,0). El resto de las variables de interés, tales como el volumen prostático, la densidad del PSA, así como la puntuación en la escala de Gleason primario, secundario y combinado se reflejan en la tabla 2. Hay que destacar de esta última que el Gleason combinado presentó una media de 6,9 (0,9). El IPSS alcanzó una mediana de 9,5 (RI 5,0;16,5). No obstante, consideramos llamativo que existía una infracodificación en relación con el número de registros del IPSS en la historia clínica digital de los pacientes con CP.



Variable	n (%)	IC 95%	
		Inferior	Superior
<b>Edad&gt;69 años</b>	127(63,8)	57,0	70,3
<b>Raza Caucásica</b>	200 (100)	100	100
<b>Hipertensión</b>	109 (54,5)	47,6	61,3
<b>Diabetes</b>	49 (24,5)	18,9	30,8
<b>Dislipemia</b>	84 (42,0)	35,3	48,9
<b>Enfermedad cardiovascular</b>	46 (23,1)	17,7	29,3
<b>Enfermedad respiratoria</b>	42 (21)	15,8	27,0
<b>Enfermedad renal</b>	5 (2,5)	1,0	5,4
<b>Anticoagulación</b>	9 (4,5)	2,2	8,1
<b>Antiagregación</b>	30 (15,2)	10,7	20,6
<b>Síndrome hemorroidal</b>	27 (13,5)	9,3	18,7
<b>Fístula anal</b>	7 (3,5)	1,6	6,7
<b>Sondaje pretratamiento</b>	2 (1)	0,2	3,2
<b>Resección Transuretral</b>	13 (6,5)	3,7	10,6
<b>Performance Status</b>			
0	99 (49,5)	42,6	56,4
1	88 (44,0)	37,2	50,9
2	12 (6,0)	3,3	9,9
3	1 (0,1)	0,1	2,3
4	0	0,0	0,0
5	0	0,0	0,0
<b>Performance Status Sintomático (&gt;2)</b>	13 (11,6)	6,7	18,5

Tabla 1. Características generales de la población de estudio. Parámetros demográficos, antecedentes personales. IC: intervalo de confianza.



Variable	n	Mínimo	Máximo	Media	DE	IC 95% media		Mediana	Percentil		IC 95% mediana	
						Inferior	Superior		25	75	Inferior	Superior
<b>Índice de Charlson</b>	200	0,0	4,0	0,8	1,0	0,7	1,0	1,0	0,0	1,0	1,0	2,0
<b>PSA (ng/ml)</b>	199	2,6	177,0	15,5	18,7	12,9	18,1	10,2	6,8	16,0	9,2	11,7
<b>Volumen próstata (cc)</b>	184	12,0	150,0	38,3	21,1	35,2	41,3	32,0	25,0	45,0	30,0	35,0
<b>Densidad PSA</b>	184	1,5	8,0	2,5	0,8	1,4	3,2	2,3	2,0	3,5	2,1	3,3
<b>Puntuación Escala de Gleason</b>												
<b>Primario</b>	195	3,0	5,0	3,4	0,6	3,33	3,49	3,0	3,0	4,0	3,0	4,0
<b>Secundario</b>	195	2,0	5,0	3,5	0,7	3,4	3,6	3,0	3,0	4,0	3,0	4,0
<b>Combinado</b>	196	5,0	10,0	6,9	0,9	6,	7,1	7,0	6,0	7,0	7,0	8,0
<b>IPSS*</b>	86	0,0	30,0	10,7	7,1	9,2	12,2	9,5	5,0	16,0	8,0	11,0

Tabla 2. Características clínicas y bioquímicas relacionadas con la próstata. IC: intervalo de confianza, PSA: antígeno prostático específico, IPSS: *International Prostate Symptom Score*. \* Puntuación en la primera visita. IC: intervalo de confianza, DE: desviación estándar.



En relación con el estadio clínico, más de un 50% de la muestra presentó en la TNM una categorización como  $\geq T2$ . A su vez, si consideramos los grupos de riesgo, según la NCCN, identificamos que más de un 60% de los pacientes presentaban un riesgo bajo-intermedio tal y como se refleja en la tabla 3.

Nombre de la variable	n (%)	IC 95%	
		Inferior	Superior
<b>Estadio clínico</b>			
T1a	0 (0)	0,0	0,0
T1b	4 (2)	0,7	4,7
T1c	95 (47,5)	40,7	54,4
T2a	34 (17)	12,3	22,7
T2b	21 (10,5)	6,8	15,3
T2c	21 (10,5)	6,8	15,3
T3a	11 (5,5)	3,0	9,3
T3b	11 (5,5)	3,0	9,3
T4	3 (1,5)	0,4	3,9
<b>Estadio clínico <math>\geq T2</math></b>	<b>101 (50,5)</b>	<b>43,6</b>	<b>57,4</b>
<b>Grupo riesgo NCCN</b>			
Muy bajo	4 (2)	0,7	4,8
Bajo	40 (20,3)	15,1	26,3
Intermedio	78 (39,6)	33,0	46,5
Alto	63 (32)	25,8	38,7
Muy alto	12 (6,1)	3,4	10,1
Metastásico	0 (0)	0,0	0,0
<b>Grupo riesgo NCCN agrupado</b>			
Bajo (0-2)	122(61,9)	55,0	68,5
Alto (3-5)	75(38,1)	31,5	45,0

Tabla 3. Estadificación clínica tumoral de la próstata. IC: intervalo de confianza, NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*.



Del total de la serie, 82 pacientes recibieron RT con HM, lo que supone el 41% de la muestra. La tabla 4 refleja la información relacionada con la terapia aplicada. Hay que destacar que la HT se usó en más de la mitad de la población, con un uso casi sistemático de los aLHRH. La dosis escalada fue usada en un 98% de los casos y se cumplieron las restricciones al recto y vejiga en prácticamente un 90% de los casos.

Variable	n (%)	IC 95%	
		Inferior	Superior
<b>Hipofraccionamiento</b>	82(41)	34,4	47,9
<b>Hormonoterapia asociada</b>	105 (52,5)	45,6	59,3
<b>Tipo de Hormonoterapia</b>			
aLHRH	101 (96,2)	91,2	98,7
Bicalutamida	1 (1)	0,1	4,4
aLHRH + Bicalutamida	3 (2,9)	0,8	7,4
<b>Control de imagen</b>			
<i>MV-CBCT</i>	122 (61)	54,1	67,6
<i>Imagen Portal</i>	78 (39)	32,4	45,9
<b>Dosis escalada</b>	196 (98)	95,3	99,3
<b>Lugar irradiado</b>			
Próstata	80 (40)	33,4	46,9
Próstata+VVSS	116 (58)	51,1	64,7
Próstata+VVSS+GLs	4 (2)	0,7	4,7
<b>Cumple restricciones</b>			
Recto	176 (88,9)	84,0	92,7
Vejiga	180 (90)	85,3	93,6

Tabla 4. Variables relacionadas con el tratamiento radioterápico IC: intervalo de confianza, aLHRH: análogos *Luteinizing Hormone Releasing Hormone*, VVSS: vesículas seminales, GLs: ganglios.



Variable	n	Mínimo	Máximo	Media	DE	IC 95% media		Mediana	Percentil		IC 95% mediana	
						Inferior	Superior		25	75	Inferior	Superior
<b>Edad al diagnóstico (años)</b>	197	49,9	82,1	69,6	6,1	68,7	70,4	70,3	65,9	74,1	69,5	71,1
<b>Edad inicio RT (años)</b>	199	50,3	95,7	70,2	6,4	69,3	71,1	70,9	66,3	74,9	69,9	72,0
<b>Edad inicio HT (años)</b>	104	50,2	82,5	68,6	6,6	67,3	69,9	69,3	63,5	73,9	67,5	70,6
<b>Duración RT (días)</b>	199	35,0	69,0	52,0	9,0	51,0	53,0	56,0	43,0	59,0	56,0	58,0
<b>Duración HT (meses)</b>	97	3,0	36,0	22,8	12,3	20,3	25,3	24,0	6,0	36,0	24,0	36,0
<b>Duración del seguimiento*</b>	200	118,0	2430,0	1754,0	415,0	1696,0	1812,0	1820,0	1548,0	2024,0	1715,0	1908,0

Tabla 5. Tiempos relacionados con el tratamiento y el seguimiento de los pacientes. IC: intervalo de confianza, RT: radioterapia, HT: hormonoterapia.





La edad media en el momento del diagnóstico del CP fue de 69,6 (6,1) años (ver tabla 5). La mediana de seguimiento fue de 1.820 días (RI 1.548,0;2.024,0).

La descripción del PTV se refleja en la tabla 6, con un valor medio en EQD2 sobre la próstata de 77,6 (1,6) Gy. En relación con las VVSS se alcanzaron una dosis estimada en EQD2 de 57,1 (4,4) Gy. La dosis que corresponde al 95% del PTV sobre próstata y VVSS en EQD2, se muestra en la tabla 7. La media en la próstata fue de 77,9 (1,9) Gy y la mediana en VVSS de 58,0 con un RI (54,9;62,0) Gy.

La dosis máxima administrada de RT sobre próstata y VVSS en EQD2 fue de 83,1 (2,4) Gy y 77,6 (5,2) Gy respectivamente (ver tabla 8).

Las tablas 9 y 10 reflejan el porcentaje de dosis recibido tanto por el recto como por la vejiga. En ambos casos se identifica que el porcentaje es decreciente, es decir, de forma homogénea se identifica que, a mayor dosis, menos porcentaje de recto y de vejiga es irradiado.

Por último, la dosis recibida en ambas cabezas femorales se recoge en la tabla 11.



Planning Treatment Volume												
Variable	n	Mínimo	Máximo	Media	DE	IC 95% media		Mediana	Percentil		IC 95% mediana	
						Inferior	Superior		25	75	Inferior	Superior
<b>Próstata</b>												
<b>Total</b>	200	62,4	78,0	74,3	4,0	73,7	74,8	76,0	69,9	78,0	76,0	78,0
<b>EQD2</b>	200	62,0	78,6	77,6	1,6	77,4	77,8	78,0	78,0	78,1	78,0	78,1
<b>DBE</b>	200	144,7	183,4	181,2	3,8	180,6	181,7	182,0	182,0	182,2	182,0	182,2
<b>Por fracción</b>	200	2,0	2,5	2,2	0,2	2,1	2,2	2,0	2,0	2,4	2,0	2,0
<b>Vesículas Seminales</b>												
<b>Total</b>	122	54,0	78,0	57,1	3,8	56,5	57,8	56,0	56,0	58,0	56,0	56,3
<b>EQD2</b>	122	51,9	78,0	57,1	4,4	56,3	57,9	56,0	55,4	58,0	56,0	58,0
<b>DBE</b>	122	121,8	182,0	133,3	10,1	131,5	135,1	130,7	130,7	135,3	130,7	135,3
<b>Por fracción</b>	122	1,8	2,4	2,0	0,1	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,4

Tabla 6. Descripción del *Planning Treatment Volume* (Gy). DE: desviación estándar, IC: intervalo de confianza, EQD2: *equivalent dose in 2Gy*, DBE: dosis biológica efectiva.



Dosis que recibe el 95% del PTV												
Variable	n	Mínimo	Máximo	Media	DE	IC 95% media		Mediana	Percentil		IC 95% mediana	
						Inferior	Superior		25	75	Inferior	Superior
<b>Próstata</b>												
<b>Total</b>	197	63,0	80,0	74,2	3,8	73,6	74,7	76,0	70,0	78,0	76,0	77,0
<b>EQD2</b>	197	70,0	80,9	77,9	1,9	77,7	78,2	78,0	77,0	79,6	78,0	79,0
<b>DBE</b>	197	163,8	186,7	181,0	3,3	180,5	181,5	182,0	179,7	182,5	182,0	182,5
<b>Vesículas Seminales</b>												
<b>Total</b>	111	52,0	77,0	60,8	5,6	59,8	61,9	60,0	56,0	63,0	58,0	62,0
<b>EQD2</b>	111	52,4	77,3	61,2	8,5	46,0	54,9	61,0	58,9	62,0	58,0	61,0
<b>DBE</b>	50	118,2	177,3	145,1	14,9	140,9	149,3	144,7	135,3	154,0	144,7	154,0

Tabla 7. Dosis que recibe el 95% del *Planning Treatment Volume* (Gy). PTV: *Planning Treatment Volume*, DE: desviación estándar, IC: intervalo de confianza, EQD2: *equivalent dose in 2Gy*, DBE: dosis biológica efectiva.



Dosis Máxima												
Variable	n	Mínimo	Máximo	Media	DE	IC 95% media		Mediana	Percentil		IC 95% mediana	
						Inferior	Superior		25	75	Inferior	Superior
<b>Próstata</b>												
<b>Total</b>	198	67,6	86,7	79,1	4,7	78,4	79,7	80,6	74,2	83,1	79,6	81,8
<b>EQD2</b>	198	71,5	89,0	83,1	2,4	82,8	83,4	83,3	82,3	84,5	83,1	83,5
<b>DBE</b>	198	166,8	207,7	193,1	5,0	192,4	193,8	193,5	190,6	196,4	192,8	194,2
<b>Vesículas Seminales</b>												
<b>Total</b>	110	66,1	85,8	77,8	5,0	76,8	78,8	76,3	73,1	82,3	75,1	81,1
<b>EQD2</b>	110	66,1	85,8	77,6	5,2	76,6	78,6	76,5	72,9	82,5	73,9	81,1
<b>DBE</b>	110	154,1	200,3	180,9	12,2	178,6	183,2	177,9	170,0	192,2	172,6	188,7

Tabla 8. Dosis Máxima administrada de Radioterapia (Gy). DE: desviación estándar, IC: intervalo de confianza, EQD2: *equivalent dose in 2Gy*, DBE: dosis biológica efectiva.



Porcentaje de dosis recibida en EQD2 en recto												
Variable	n	Mínimo	Máximo	Media	DE	IC 95% media		Mediana	Percentil		IC 95% mediana	
						Inferior	Superior		25	75	Inferior	Superior
<b>50 Gy</b>	199	6,0	80,0	35,2	12,0	33,6	36,9	33,0	27,0	43,0	31,0	38,0
<b>60 Gy</b>	199	8,0	40,0	20,6	5,4	19,6	21,7	20,0	15,0	27,0	20,0	22,0
<b>65 Gy</b>	199	2,0	31,0	15,5	4,9	14,6	16,5	16,0	10,0	20,0	15,0	18,0
<b>70 Gy</b>	198	1,0	24,0	19,9	8,2	18,2	21,6	19,0	10,0	30,0	17,0	21,0
<b>75 Gy</b>	199	0,0	18,0	4,7	4,2	4,1	5,3	3,0	1,0	8,0	3,0	5,0
<b>Dosis máxima</b>	198	60,4	84,5	78,6	2,8	78,1	79,0	78,7	77,4	80,3	78,3	79,0

Tabla 9. Dosis recibida de radioterapia en EQD2 sobre el recto. EQD2: *equivalent dose in 2Gy*, DE: desviación estándar, IC: intervalo de confianza.



Porcentaje de dosis recibida en EQD2 en vejiga												
Variable	n	Mínimo	Máximo	Media	DE	IC 95% media		Mediana	Percentil		IC 95% mediana	
						Inferior	Superior		25	75	Inferior	Superior
<b>65 Gy</b>	198	2,0	68,0	25,6	13,7	23,7	27,5	25,0	14,0	36,0	22,0	28,0
<b>70 Gy</b>	198	1,0	59,0	19,9	12,2	18,2	21,6	19,0	10,0	30,0	17,0	21,0
<b>75 Gy</b>	198	0,0	45,0	13,16	10,8	11,6	14,7	11,0	3,0	21,0	9,0	14,0
<b>80 Gy</b>	198	0,0	26,0	4,0	6,0	3,2	4,8	1,0	0,0	5,0	1,0	3,0
<b>Dosis máxima</b>	192	61,6	85,2	80,6	2,8	80,2	81,0	81,0	78,8	82,3	80,7	81,3

Tabla 10. Dosis recibida de radioterapia en EQD2 sobre la vejiga. EQD2: *equivalent dose in 2Gy*, DE: desviación estándar, IC: intervalo de confianza.



Dosis recibida por volumen en cabezas femorales												
Variable	n	Mínimo	Máximo	Media	DE	IC 95% media		Mediana	Percentil		IC 95% mediana	
						Inferior	Superior		25	75	Inferior	Superior
<b>Cabeza femoral derecha</b>												
<b>52 Gy</b>	200	0,0	30,0	1,5	3,9	0,9	2,1	1,0	0,0	1,0	1,0	2,0
<b>65 Gy</b>	200	0,0	9,0	0,1	0,7	0,0	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>Dosis máxima</b>	200	30,2	62,3	49,9	6,2	49,1	50,8	50,8	46,2	54,1	49,7	51,8
<b>Cabeza femoral izquierda</b>												
<b>52 Gy</b>	200	0,0	40,0	1,5	4,3	0,9	2,1	1,0	0,0	1,0	1,0	2,0
<b>65 Gy.</b>	200	0,0	9,0	0,1	0,7	0,0	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>Dosis máxima</b>	200	24,6	69,3	50,1	6,6	49,2	51,1	50,6	46,3	53,9	49,4	51,3

Tabla 11. Dosis recibida por volumen en cabezas femorales. DE: desviación estándar, IC: intervalo de confianza.



Cuando se evaluó la toxicidad rectal y vesical, pudimos identificar que esta última era muy frecuente en nuestra población, concretamente afectaba al 83% de los pacientes, tal y como se refleja en la tabla 12.

Variable	n (%)	IC 95%	
		Inferior	Superior
Rectal	75(37,5)	31,0	44,3
Vesical	166(83,0)	77,3	87,7

Tabla 12. Toxicidad Órgano Específica secundaria a la radioterapia. IC: intervalo de confianza.

La tabla 13 describe las toxicidades desglosadas tras el tratamiento, así como el grado que presentaron en los pacientes a lo largo del seguimiento. No se identificaron pacientes con toxicidad relacionada con rectorragia, hematuria, incontinencia y retención urinaria, en un porcentaje que osciló entre el 80 y el 91%. De forma habitual, las toxicidades se identificaron como de tipo G1 y G2. Concretamente, la cistitis, fue la toxicidad que presentó un mayor número de pacientes en dichos grupos, con casi un 80%. Hay que destacar que solo se identificó un caso de toxicidad catalogado como G4, en un paciente con rectorragia.

Cuando se analizó el momento de presentación de las toxicidades, se objetivó que la toxicidad vesical aparecía de manera temprana con una mediana de días de 56,0 (RI38,0;142,0) (ver tabla 14). Por otro lado, al revisar las toxicidades graves (CTCAE  $\geq$  2) desglosadas, se muestra en la tabla 15, que de forma característica se identificaban a partir de los 1.500 días de seguimiento.





Variable	Grado de Toxicidad	n (%)	IC 95%	
			Inferior	Superior
Rectorragia	No	163 (81,5)	75,7	86,4
	G1	17 (8,5)	5,2	13,0
	G2	15 (7,5)	4,4	11,8
	G3	4 (2,0)	0,7	4,7
	G4	1 (0,5)	0,1	2,3
Proctitis	No	127 (63,5)	56,7	69,9
	G1	33 (16,5)	11,9	22,1
	G2	36 (18,0)	13,2	23,8
	G3	4 (2,0)	0,7	4,7
	G4	0 (0,0)	0,0	0,0
Hematuria	No	160 (80,0)	74,0	85,1
	G1	27 (13,5)	9,3	18,7
	G2	11 (5,5)	3,0	9,3
	G3	2 (1,0)	0,2	3,2
	G4	0 (0,0)	0,0	0,0
Cistitis	No	39 (19,5)	14,5	25,4
	G1	78 (39,0)	32,4	45,9
	G2	80 (40,0)	33,4	46,9
	G3	3 (1,5)	0,4	3,9
	G4	0 (0,0)	0,0	0,0
Incontinencia Urinaria	No	172 (86,0)	80,7	90,3
	G1	18 (9,0)	5,6	13,6
	G2	9 (4,5)	2,2	8,1
	G3	1 (0,5)	0,1	2,3
	G4	0 (0,0)	0,0	0,0
Retención Urinaria	No	182 (91,0)	86,4	94,4
	G1	4 (2,0)	0,7	4,7
	G2	11 (5,5)	3,0	9,3
	G3	3 (1,5)	0,4	3,9
	G4	0 (0,0)	0,0	0,0

Tabla 13. Toxicidad secundaria tras la radioterapia. IC: intervalo de confianza.



Variable	n	Mínimo	Máximo	Media	DE	IC 95% media		Mediana	Percentil		IC 95% mediana	
						Inferior	Superior		25	75	Inferior	Superior
<b>Rectal</b>	199	14,0	2438,0	557,3	384,5	503,5	611,0	559,0	160,0	847,0	486,0	652,0
<b>Vesical</b>	200	7,0	2438,0	429,1	739,0	326,0	532,0	56,0	38,0	142,0	53,0	60,0

Tabla 14. Tiempo hasta toxicidad rectal o vesical. DE: desviación estándar, IC: intervalo de confianza.



Variable	n	Mínimo	Máximo	Media	DE	IC 95% media		Mediana	Percentil		IC 95% mediana	
						Inferior	Superior		25	75	Inferior	Superior
<b>Rectorragia</b>	200	14	2438	1844	555	1767	1922	1966	1693	2234	1933	2004
<b>Proctitis</b>	200	14	2438	1681	733	1579	1784	1948	1632	2172	1841	1982
<b>Cistitis</b>	200	9	2428	1144	947	1012	1276	1609	53	1993	717	1680
<b>Hematuria</b>	200	42	2438	1945	420	1887	2004	2003	1723	2277	1949	2039
<b>Incontinencia urinaria</b>	200	28	2438	1976	365	1925	2027	2004	1738	2273	1954	2044
<b>Retención urinaria</b>	200	7	2438	1919	462	1855	1984	1982	1713	2250	1948	2018

Tabla 15. Tiempo hasta toxicidad sintomática grave (días) (CTCAE  $\geq 2$ ). DE: desviación estándar, IC: intervalo de confianza.



Se identificaron un total de 21 pacientes que presentaron fallo de tratamiento (10,5%). Al analizarlo de forma independiente, el fallo bioquímico fue mayor que el fallo clínico, con un 10% frente a un 5%, respectivamente. A lo largo del tiempo hubo 22 fallecimientos, la mayoría de ellos por causas ajenas al proceso neoplásico (90,5%). La información pormenorizada viene recogida en la tabla 16.

Variable	n (%)	IC 95%	
		Inferior	Superior
<b>Fallo de Tratamiento*</b>	21 (10,5)	6,8	15,3
<b>Fallo Bioquímico</b>	20(10,0)	6,4	14,7
<b>Fallo Clínico</b>	11 (5,0)	2,6%	8,7%
<b>Tipo de Fallo clínico</b>			
<b>Local</b>	4 (36,4)	13,7	65,2
<b>Metástasis</b>	7 (63,6)	34,8	86,3
<b>Fallecimiento</b>	22 (11,0)	7,2	15,9
<b>Causas de Fallecimiento</b>			
<b>Cáncer</b>	2 (9,5)	2,0	27,2
<b>Otras</b>	20 (90,5)	72,8	98,0

Tabla 16. Resultado tras el tratamiento del cáncer de próstata. IC: intervalo de confianza.

\*Fallo de Tratamiento (bioquímico y/o clínico)



## 5.2. DISTRIBUCIÓN DE LAS VARIABLES EN FUNCIÓN DEL TIPO DE RADIOTERAPIA RECIBIDA

5.2.1. Análisis bivariado sobre las características generales de la población, parámetros dosiméticos y esquemas de radioterapia aplicada

La tabla 17 muestra la distribución de las características generales de la población en función de si los pacientes recibieron RT con FC o HM. Destacar que, a pesar de la ausencia de aleatorización, no encontramos diferencias entre los grupos. A su vez, al analizar la puntuación del índice de Charlson, pudimos constatar que no se alcanzaron diferencias entre los grupos de pacientes.

En relación con las características intrínsecas a la próstata, la tabla 18 recoge el desglose según se prescribiera o no hipofraccionamiento. Hay que destacar que el volumen prostático fue significativamente mayor en el grupo de RT con FC. A su vez, la densidad del PSA también se distribuyó de manera diferente entre los grupos. No obstante, como ya se indicó previamente, debemos poner en valor que se tratan de parámetros íntimamente ligados entre sí, dado que uno deriva e influye por el valor del otro. Por último, hacer constar que persiste la infracodificación del IPSS en los registros clínicos de los pacientes en ambos grupos.

Basándonos en la escala TNM, evidenciamos que el análisis del estadiaje tumoral entre los pacientes que recibieron RT con FC o HM, no arrojó diferencias. Por otro lado, al evaluar los grupos de riesgo según la NCCN, evidenciamos una tendencia, sin llegar a ser significativa, entre los grupos (ver tabla 19).



Variable	HIPOFRACCIONAMIENTO								p
	NO				SI				
	n	(%)	IC 95%		n	(%)	IC 95%		
Inferior			Superior	Inferior			Superior		
Edad>69	78	66,7	57,8	74,7	49	59,8	49,0	69,9	0,396
Hipertensión	68	57,6	48,6	66,3	41	50,0	39,3	60,7	0,357
Diabetes Mellitus	29	24,6	17,5	32,9	20	24,4	16,1	34,5	1,000
Dislipemia	51	43,2	34,5	52,2	33	40,2	30,1	51,0	0,784
Enfermedad cardiovascular	30	25,4	18,2	33,8	16	19,8	12,2	29,4	0,447
Enfermedad respiratoria	27	22,9	16,0	31,1	15	18,3	11,1	27,7	0,544
Enfermedad renal	3	2,5	,7	6,6	2	2,4	,5	7,6	1,000
Anticoagulación	5	4,2	1,6	9,0	4	4,9	1,7	11,2	1,000
Antiagregación	22	18,8	12,5	26,6	8	9,9	4,8	17,8	0,128
Síndrome hemorroidal	17	25,0	15,9	36,2	10	20,8	11,2	33,8	0,810
Fístula Anal	6	5,1	2,1	10,2	1	1,2	,1	5,6	0,284
Sondaje pretratamiento	2	1,7	0,4	5,3	0	0,0	0,0	0,0	0,644
Resección Transuretral	10	8,5	4,4	14,5	3,0	3,7	1,0	9,4	0,286
Performance Status >2	8	14,3	7,0	25,2	5	8,9	3,5	18,5	0,555

Tabla 17. Características generales de la población según se administrara radioterapia hipofraccionada o no. IC: intervalo de confianza.



HIPOFRACCIONAMIENTO																								
NO												SI												p
n	Mínimo	Máximo	Media	DE	IC 95% Media		Mediana	Percentil		IC 95% Mediana		n	Mínimo	Máximo	Media	DE	IC 95% Media		Mediana	Percentil		IC 95% Mediana		
					Inf	Sup		25	75	Inf	Sup						Inf	Sup		25	75	Inf	Sup	
<b>Índice de Charlson</b>																								
118	0,0	3,0	0,9	0,9	0,7	1,0	1,0	0,0	1,0	1,0	2,0	82	0,0	4,0	0,8	1,1	0,6	1,0	0,0	0,0	1,0	0,0	1,0	0,327
<b>PSA (ng/ml)</b>																								
117	4,0	96,0	15,3	17,0	12,2	18,4	9,7	6,4	16,1	8,1	11,7	82	2,7	177	15,7	21,0	11,1	20,3	10,9	7,6	15,0	9,6	13,0	0,332
<b>Volumen próstata (cc)</b>																								
110	12,0	150	40,3	21,9	36,2	44,4	35,0	26	46,5	32	40	74	13,6	137	35,3	19,7	30,7	39,8	29,0	25,0	39,0	26,6	33,0	<b>0,029</b>
<b>Densidad PSA</b>																								
110	0,1	4,4	0,4	0,6	0,3	0,6	0,3	0,2	0,5	0,2	0,3	74	0,1	8,0	0,5	0,9	0,3	0,8	0,4	0,2	0,6	0,3	0,5	<b>0,007</b>
<b>Gleason Primario</b>																								
116	3,0	5	3,4 ()	0,6	3,3	3,5	3,0	3,0	4,0	3,0	4,0	79	3,0	5,0	3,5	0,7	3,4	3,7	3,0	3,0	4,0	3,0	4,0	0,197
<b>Gleason Secundario</b>																								
116	2,0	5,0	3,5	0,7	3,4	3,7	3,0	3,0	4,0	3,0	4,0	79	3,0	5,0	3,5	0,7	3,4	3,7	3,0	3,0	4,0	3,0	4,0	0,716
<b>Gleason Combinado</b>																								
116	5,0	9,0	6,9	0,9	6,7	7,1	7,0	6,0	7,0	7,0	8,0	80	6,0	10,0	7,0	1,0	6,8	7,2	7,0	6,0	8,0	7,0	8,0	0,535
<b>International Prostate Symptom Score **</b>																								
64	0,0	30,0	11,0	7,0	9,0	13,0	9,0	5,0	16,0	8,0	11,0	22	2,0	22,0	10,0	6,0	8,0	13	11,0	5,0	17,0	6,0	12,0	0,960

Tabla 18. Características clínicas, bioquímicas e histológicas de la próstata según tipo de tratamiento. DE: desviación estándar, IC: intervalo de confianza, Inf: inferior, Sup: superior, PSA: antígeno prostático específico. \*\* Puntuación en la primera visita



HIPOFRACCIONAMIENTO									
Variable	NO				SI				p
	n	(%)	IC 95%		n	(%)	IC 95%		
			Inf.	Sup.			Inf.	Sup.	
<b>Clasificación TNM</b>									0,648
<b>T1</b>	60	50,9	40,6	63,4	39	47,5	35,2	63,5	
<b>T1a</b>	0	0,0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0,0	
<b>T1b</b>	2	1,7	0,4	5,3	2	2,4	0,5	7,6	
<b>T1c</b>	58	49,2	40,2	58,1	37	45,1	34,7	55,9	
<b>≥ T2</b>	58	49,2	40,2	58,1	43	52,4	41,7	63,0	
<b>T2a</b>	18	15,3	9,6	22,5	16	19,5	12,1	29,1	
<b>T2b</b>	12	10,2	5,7	16,6	9	11,0	5,6	19,1	
<b>T2c</b>	13	11,0	6,3	17,6	8	9,8	4,7	17,6	
<b>T3a</b>	5	4,2	1,6	9,0	6	7,3	3,1	14,5	
<b>T3b</b>	8	6,8	3,3	12,4	3	3,7	1,0	9,4	
<b>T4</b>	2	1,7	,4	5,3	1	1,2	,1	5,6	
<b>Grupo de riesgo NCCN</b>									0,067
<b>Bajo-Intermedio</b>	78	67,2	58,4	75,3	44	54,3	43,5	64,9	
<b>Muy Bajo</b>	4	3,4	1,2	8,0	0	0,0	0,0	0,0	
<b>Bajo</b>	24	20,7	14,1	28,7	16	19,8	12,2	29,4	
<b>Intermedio</b>	50	43,1	34,4	52,2	28	34,6	24,9	45,3	
<b>Alto</b>	38	32,8	24,7	41,6	37	45,7	35,1	56,5	
<b>Alto</b>	29	25,0	17,8	33,4	34	42,0	31,7	52,8	
<b>Muy alto</b>	9	7,8	3,9	13,7	3	3,7	1,1	9,6	
<b>Metastásico</b>	0	0,0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0,0	

Tabla 19. Estadificación clínica tumoral de la próstata según grupo de tratamiento. IC: intervalo de confianza, Inf: inferior, Sup: superior, NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*.





La tabla 20 muestra la distribución entre los grupos de diferentes variables relacionadas con el esquema de tratamiento. Resaltar que únicamente hubo diferencias en el cumplimiento de restricciones sobre la vejiga, siendo más frecuente en el grupo que se realizó hipofraccionamiento.

Variable	HIPOFRACCIONAMIENTO								p
	NO				SI				
	n	(%)	IC 95%		n	(%)	IC 95%		
Inf.			Sup.	Inf.			Sup.		
<b>Hormonoterapia asociada</b>									0,481
	59	50,0	41,1	58,9	46	56,1	45,3	66,5	
<b>Tipo de Hormonoterapia</b>									0,409
<b>aLHRH</b>	57	96,6	89,6	99,3	44	95,7	86,8	99,1	
<b>Bicalutamida o aLHRH+bical utamida</b>	2	3,4	,7	10,4	2	4,4	0,4	19,4	
<b>Tipo de control de imagen</b>									0,663
<b>MV-CBCT</b>	70	59,3	50,3	67,9	52	63,4	52,7	73,2	
<b>Imagen Portal</b>	48	40,7	32,1	49,7	30	36,6	26,8	47,3	
<b>Dosis Escalada</b>									0,646
	115	97,5	93,4	99,3	81,0	98,8	94,4	99,9	
<b>Lugar irradiado</b>									0,064
<b>Próstata</b>	54	45,8	37,0	54,8	26,0	31,7	22,4	42,3	
<b>Próstata+VVS S+GLs</b>	64	54,2	44,0	66,7	56,0	68,3	55,7	83,0	
<b>Cumple restricciones</b>									
<b>Recto</b>	108	92,3	86,4	96,1	68,0	84,0	74,8	90,7	0,107
<b>Vejiga</b>	100	84,7	77,5	90,4	80,0	97,6	92,4	99,5	0,006

Tabla 20. Variables relacionadas con el tratamiento radioterápico según grupo. IC: intervalo de confianza, Inf: inferior, Sup: superior, aLHRH: análogos *Luteinizing Hormone Releasing Hormone*, MV-CBCT. Megavoltaje *cone beam computed tomography*. VVSS: vesículas seminales, GLs: ganglios linfáticos.



No se identificaron diferencias en la edad a la que fue diagnosticado el CP entre los grupos de estudio. Debemos resaltar que la duración de la RT fue superior cuando se usaban esquemas de RT con FC que en el de HM, con una duración media de 58 (5) y 42 (3) días, respectivamente. Sin embargo, la duración del tratamiento con HT, encontramos que fue más prolongado en el grupo de HM (ver tabla 21). Por último, debemos comentar que no encontramos diferencias en el seguimiento clínico realizado a los pacientes según grupo de tratamiento.

La dosis prescrita mediante PTV a próstata, fue mayor en el grupo de RT con FC y, como se muestra en la tabla 22, la dosis por fracción fue superior en el grupo de HM, siendo estos hechos inherentes a la planificación del tratamiento. Las características del esquema de tratamiento de RT, así como el resto de información dosimétrica sobre el porcentaje de dosis recibida en próstata y VVSS, junto con la dosis máxima alcanzada, se muestra en las tablas 23 y 24.

Cuando se evaluó el porcentaje de dosis que recibió, en EQD2, 50 Gy, 60 Gy, 65 Gy, 70 Gy y 75 Gy en el caso del recto y 65 Gy, 70 Gy y 75 Gy en la vejiga, así como la dosis máxima administrada sobre recto y vejiga, pudimos objetivar que el esquema con FC siempre alcanzaba una mayor dosis, independientemente del parámetro analizado, tal y como se muestra en las tablas 25 y 26. En relación a la dosis recibida en las cabezas femorales, con el HM se administraba una mayor dosis que con el fraccionamiento convencional (ver tabla 27).



HIPOFRACCIONAMIENTO																								
NO												SI												
n	Mínimo	Máximo	Media	DE	IC 95% Media		Mediana	Percentil		IC 95% Mediana		n	Mínimo	Máximo	Media	DE	IC 95% Media		Mediana	Percentil		IC 95% Mediana		p
					Inf	Sup		25	75	Inf	Sup						Inf	Sup		25	75	Inf	Sup	
					Edad al Diagnóstico (años)																			
117	49,9	82,1	69,8	6,0	68,7	70,9	70,8	66,4	74,6	69,7	2,1	80	60,0	80,0	69,2	6,1	67,9	70,6	70,0	65,7	73,8	67,8	70,7	0,497
Edad inicio Radioterapia (años)																								
117	50,3	95,7	70,6	6,5	69,4	71,8	71,8	66,8	75,2	70,1	73,0	82	51,6	80,7	69,7	6,1	68,3	71,0	70,4	66,0	74,4	68,3	71,2	0,294
Edad inicio Hormonoterapia (años)																								
57	50,2	82,5	68,9	6,9	67,1	70,7	69,6	63,4	74,5	68,2	72,3	47	55,4	80,5	68,3	6,4	66,4	70,1	67,5	64,7	73,6	66,01	70,7	0,631
Duración Radioterapia(días)																								
117	36,0	69,0	58,0	5,0	58,0	59,0	59,0	56	62	59	61	82	35,0	57,0	42,0	3,0	42,0	43,0	43,0	41,0	43,0	43,0	44,0	<0,0001
Duración Hormonoterapia (meses)																								
51	3,0	36,0	19,7	12,6	16,2	23,3	24,0	6,0	36,0	12,0	24,0	46	5,9	36,0	26,3	11,2	23,0	29,6	25,5	24,0	36,0	24,0	36,0	0,025
Duración del seguimiento* (días)																								
118	118	2430	1734	409	1660	1809	1785	1548	2002	1684	1870	82	121	2389	1783	424	1690	1876	1903	1548	2072	1702	1949	0,503

Tabla 21. Tiempos relacionados con la radioterapia y seguimiento de los pacientes según tipo de tratamiento administrado. IC: intervalo de confianza,

DE: desviación estándar. Inf: inferior, Sup: superior.



HIPOFRACCIONAMIENTO																								
NO												SI												
n	Mínimo	Máximo	Media	DE	IC 95% Media		Mediana	Percentil		IC 95% Mediana		n	Mínimo	Máximo	Media	DE	IC 95% Media		Mediana	Percentil		IC 95% Mediana		p
					Inf	Sup		25	75	Inf	Sup						Inf	Sup		25	75	Inf	Sup	
<b>Dosis prescrita PTV próstata (Gy)</b>																								
118	62,0	78,0	77,3	1,9	77,0	77,7	78,0	78,0	78,0	78,0	78,0	82	62,4	73,3	69,7	1,09	69,5	69,9	69,9	69,9	70,2	69,9	70,2	<0,0001
<b>Dosis prescrita PTV próstata en EQD2 (Gy)</b>																								
118	62,0	78,0	77,3	1,9	76,9	77,7	78,0	78,0	78,0	78,0	78,0	82	69,5	78,6	78,1	1,01	77,8	78,3	78,1	78,1	78,6	78,1	78,6	<0,0001
<b>Dosis prescrita PTV próstata en DBE (Gy)</b>																								
118	144,6	182	180,4	4,5	179,6	181,2	182,0	182,0	182,0	182,0	182,0	82	162,2	183,4	182,2	2,35	181,7	182,7	182,2	182,2	183,4	182,2	183,4	<0,0001
<b>Dosis prescrita por fracción en PTV próstata (Gy)</b>																								
118	2,0	2,0	2,0	0,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	82	2,2	2,5	2,4	,04	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	<0,0001
<b>Dosis prescrita PTV vesículas seminales (Gy)</b>																								
65	54,0	78,0	57,3	4,5	56,2	58,5	56,0	56,0	56,0	58,0	58,0	57	54,0	68,0	56,9	2,71	56,2	57,6	56,3	54,6	58,0	56,3	58,0	0,020
<b>Dosis prescrita PTV vesículas seminales en EQD2 (Gy)</b>																								
65	54,0	78,0	57,3	4,5	56,2	58,5	56,0	56,0	56,0	58,0	58,0	57	51,9	77,3	56,8	4,3	55,7	58,0	56,0	55,1	58,0	55,1	58,0	0,280
<b>Dosis prescrita PTV vesículas seminales en DBE (Gy)</b>																								
65	126,0	182	133,8	10,5	131,2	136,4	130,7	130,7	130,7	135,3	135,3	57	121,8	177,3	132,7	9,5	130,2	135,3	131,0	129,0	135,3	129,0	135,3	0,411
<b>Dosis prescrita por fracción en PTV vesículas seminales (Gy)</b>																								
65	2,0	2,0	2,0	0,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	57	1,8	2,4	2,0	0,1	2,0	2,0	2,0	1,9	2,0	2,0	2,4	0,001

Tabla 22. Descripción del *Planning Treatment Volume* (Gy) según el esquema de radioterapia usado. DE: desviación estándar, IC: intervalo de confianza, inf: inferior, sup: superior, PTV: *Planning Treatment Volume*, EQD2: *equivalent dose in 2Gy*, DBE: dosis biológica efectiva. Inf: inferior, Sup: superior.



HIPOFRACCIONAMIENTO																								
NO													SI											
n	Mínimo	Máximo	Media	DE	IC 95% Media		Mediana	Percentil		IC 95% Mediana		n	Mínimo	Máximo	Media	DE	IC 95% Media		Mediana	Percentil		IC 95% Mediana		P
					Inf	Sup		25	75	Inf	Sup						Inf.	Sup		25	75	Inf	Sup	
<b>Dosis que recibe el 95% del PTV próstata (Gy)</b>																								
116	71	80	77,1	1,3	76,8	77,3	78,0	76,0	78,0	78,0	80,0	81	63,0	74,0	69,9	1,2	69,6	70,2	70,0	70,0	71,0	70,0	71,0	<0,0001
<b>Dosis que recibe el 95% del PTV próstata en EQD2 (Gy)</b>																								
116	71	80	77,1	1,4	76,8	77,4	78,0	76,0	78,0	78,0	80,0	81	70,0	80,9	79,0	1,87	78,7	79,5	79,6	78,9	80,0	79,6	79,9	<0,0001
<b>Dosis que recibe el 95% del PTV próstata en DBE (Gy)</b>																								
116	165,7	186,7	179,9	3,2	179,3	180,5	182,0	177,3	182,0	182,0	186,7	81	163,8	185,5	182,6	2,8	181,9	183,2	182,5	182,5	184,9	182,4	183,3	<0,0001
<b>Dosis que recibe el 95% del PTV vesículas seminales (Gy)</b>																								
58	52,0	77,0	63,4	5,9	61,8	64,9	62,0	58,0	67,0	62,0	66,0	53	54,0	68,0	58,1	3,7	57,0	59,1	57,0	56,0	61,0	56,0	59,0	<0,0001
<b>Dosis que recibe el 95% del PTV vesículas seminales en EQD2 (Gy)</b>																								
59	52,0	77,0	60,2	6,4	50,3	67,1	60,0	56,0	66,0	58,0	62,0	52	52,0	77,3	60,7	9,9	55,2	63,2	59,0	54,4	61,5	57,1	62,0	0,007
<b>Dosis que recibe el 95% del PTV vesículas seminales en DBE (Gy)</b>																								
23	133,0	177,3	151,7	14,8	145,2	158,1	144,6	140,0	165,7	144,7	165,7	27	118,2	177,2	139,5	12,7	134,5	144,6	137,7	130,7	147,0	135,3	144,7	0,008

Tabla 23. Dosis que recibe el 95% del Planning Treatment Volume (Gy) según tipo de tratamiento. DE: desviación estándar, IC: intervalo de confianza, inf: inferior, sup: superior, PTV: *Planning Treatment Volume*, EQD2: *equivalent dose in 2Gy*, DBE: dosis biológica efectiva. Inf: inferior, Sup: superior.



HIPOFRACCIONAMIENTO																								
NO												SI												P
n	Mínimo	Máximo	Media	DE	IC 95% Media		Mediana	Percentil		IC 95% Mediana		n	Mínimo	Máximo	Media	DE	IC 95% Media		Mediana	Percentil		IC 95% Mediana		
					Inf	Sup		25	75	Inf	Sup						Inf	Sup		25	75	Inf	Sup	
<b>Dosis máxima próstata (Gy)</b>																								
116	71,5	86,7	82,6	2,3	82,2	83,0	82,9	81,8	84,0	82,6	83,2	82	67,6	81,6	74,1	1,8	73,7	74,5	73,9	72,9	75,4	73,4	74,3	<0,0001
<b>Dosis máxima próstata en EQD2 (Gy)</b>																								
116	71,5	86,7	82,6	2,3	82,2	83,0	82,9	81,8	83,9	82,6	83,3	82	72,5	89,0	83,9	2,3	83,4	84,4	84,0	82,9	85,6	83,4	84,5	<0,0001
<b>Dosis máxima próstata en DBE (Gy)</b>																								
116	166,8	202,2	192,6	5,3	191,7	193,6	193,5	190,7	195,8	192,8	194,2	82	175,7	207,7	193,7	4,5	192,7	194,7	193,7	190,5	196,9	192,2	195,8	0,400
<b>Dosis máxima vesículas seminales (Gy)</b>																								
58	70,4	85,8	81,8	3,0	81,1	82,6	82,3	81,1	83,7	81,8	82,9	52	66,1	76,6	73,3	1,9	72,8	73,8	73,1	72,5	74,6	72,8	73,5	<0,0001
<b>Dosis máxima vesículas seminales en EQD2 (Gy)</b>																								
58	70,4	85,8	81,8	3,0	81,0	82,6	82,3	81,1	83,7	81,8	82,9	52	66,1	83,5	72,9	2,5	72,2	73,6	72,9	72,1	73,9	72,6	73,2	<0,0001
<b>Dosis máxima vesículas seminales en DBE (Gy)</b>																								
58	164,3	200,3	190,6	7,3	188,7	192,6	192,0	188,7	195,4	190,6	193,5	52	154,2	191,2	170,0	5,3	168,6	171,6	170,0	168,3	172,1	169,3	170,5	<0,0001

Tabla 24. Dosis Máxima administrada de Radioterapia según tipo de tratamiento. DE: desviación estándar, IC: intervalo de confianza, inf:

inferior, sup: superior, EQD2: *equivalent dose in 2Gy*, DBE: dosis biológica efectiva. Inf: inferior, Sup: superior.



HIPOFRACCIONAMIENTO																								
NO												SI												
n	Mínimo	Máximo	Media	DE	IC 95% media		Mediana	Percentil		IC 95% mediana		n	Mínimo	Máximo	Media	DE	IC 95% media		Mediana	Percentil		IC 95% mediana		p
					Inf	Sup		25	75	Inf	Sup						Inf	Sup		25	75	Inf	Sup	
<b>50 Gy</b>																								
117	3,0	61,0	17,4	7,1	16,1	18,7	18,0	12,0	21,0	17,0	20,0	82	2,0	28,0	12,9	5,7	11,7	14,2	12,0	8,0	18,0	11,0	16,0	0,070
<b>60 Gy</b>																								
116	3,0	59,0	25,5	11,3	23,5	27,6	27,5	18,0	32,0	22,0	30,0	82	1,0	38,0	11,9	8,4	10,1	13,7	10,0	6,0	17,0	9,0	12,0	<0,0001
<b>65 Gy</b>																								
117	0,0	18,0	6,0	4,5	5,2	6,8	5,0	2,0	9,0	4,0	7,0	82	0,0	10,0	2,8	2,7	2,2	3,4	1,5	1,0	3,0	1,0	2,0	<0,0001
<b>70 Gy</b>																								
117	60,4	83,2	79,1	3,2	78,5	79,6	79,6	78,1	80,7	79,0	80,1	81	68,7	84,5	77,9	2,1	77,4	78,3	77,9	77,3	78,7	77,7	78,2	<0,0001
<b>75 Gy</b>																								
117	3,0	61,0	17,4	7,1	16,1	18,7	18,0	12,0	21,0	17,0	20,0	82	2,0	28,0	12,9	5,7	11,7	14,2	12,0	8,0	18,0	11,0	16,0	<0,0001
<b>Dosis máxima a recto (Gy)</b>																								
116	3,0	59,0	25,5	11,3	23,5	27,6	27,5	18,0	32,0	22,0	30,0	82	1,0	38,0	11,9	8,4	10,1	13,7	10,0	6,0	17,0	9,0	12,0	<0,0001

Tabla 25. Porcentaje de recto que recibe una determinada dosis de radioterapia expresada en EQD2 según tipo de tratamiento. DE: desviación estándar, IC: intervalo de confianza, inf: inferior, sup: superior, EQD2: *equivalent dose in 2Gy*. Inf: inferior, Sup: superior.



HIPOFRACCIONAMIENTO																								
NO												SI												
n	Mínimo	Máximo	Media	DE	IC 95% media		Mediana	Percentil		IC 95% mediana		n	Mínimo	Máximo	Media	DE	IC 95% media		Mediana	Percentil		IC 95% mediana		p
					Inf	Sup		25	75	Inf	Sup						Inf	Sup		25	75	Inf	Sup	
<b>65 Gy</b>																								
116	6,0	68,0	31,1	12,6	28,8	33,4	32,0	21,5	39,0	28,0	35,0	82	2,0	52,0	17,8	11,3	15,3	20,3	16,0	9,0	25,0	12,0	19,0	<0,0001
<b>70 Gy</b>																								
116	3,0	59,0	25,5	11,3	23,5	27,6	27,5	18,0	32,0	22,0	30,0	82	1,0	38,0	11,9	8,4	10,1	13,7	10,0	6,0	17,0	9,0	12,0	<0,0001
<b>75 Gy</b>																								
116	0,0	45,0	18,8	10,1	16,9	20,6	20,0	11,0	26,0	19,0	22,0	82	0,0	26,0	5,2	5,3	4,0	6,4	2,0	1,0	8,0	2,0	5,0	<0,0001
<b>80 Gy</b>																								
116	0,0	26,0	6,5	6,7	5,3	7,7	4,0	1,0	10,0	3,0	8,0	82	0,0	7,0	0,5	0,9	0,3	0,7	0,0	0,0	1,0	0,0	1,0	<0,0001
<b>Dosis máxima a Vejiga (Gy)</b>																								
115	61,6	85,2	81,6	2,7	81,2	82,2	81,8	80,8	83,3	81,5	82,3	77	72,4	84,4	78,9	2,0	78,5	79,4	78,7	77,6	80,4	78,3	79,4	<0,0001

Tabla 26. Porcentaje de vejiga que recibe una determinada dosis de radioterapia expresada en EQD2 según tipo de tratamiento. DE: desviación estándar, IC: intervalo de confianza, inf: inferior, sup: superior, EQD2: *equivalent dose in 2Gy*. Inf: inferior, Sup: superior.





HIPOFRACCIONAMIENTO																								
NO												SI												P
n	Mínimo	Máximo	Media	DE	IC 95% media		Mediana	Percentil		IC 95% mediana		n	Mínimo	Máximo	Media	DE	IC 95% media		Mediana	Percentil		IC 95% mediana		
					Inf	Sup		25	75	Inf	Sup						Inf	Sup		25	75	Inf	Sup	
					Volumen de Cabeza Femoral Derecha que recibe 52 Gy (cc)																			
114	0,0	10,0	0,8	1,8	0,5	1,2	0,0	0,0	1,0	0,0	0,0	81	0,0	30,0	2,4	5,5	1,2	3,6	1,0	0,0	1,0	1,0	3,0	<0,0001
Volumen de Cabeza Femoral Derecha que recibe 65 Gy (cc)																								
114	0,0	9,0	0,1	0,9	0,1	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	81	0,0	1,00	0,1	0,3	0,0	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	<0,001
Dosis máxima Cabeza Femoral Derecha (Gy)																								
114	30,2	62,3	49,6	6,0	48,5	50,7	51,3	46,9	53,2	49,7	52,0	80	33,9	61,8	50,4	6,4	49,0	51,9	50,0	45,8	56,6	48,5	51,9	0,627
Volumen de Cabeza Femoral Izquierda que recibe 52 Gy (cc)																								
114	0,0	12,0	0,9	2,0	0,6	1,3	0,0	0,0	1,0	0,0	1,0	81	0,0	40,0	2,2	6,2	0,9	3,6	1,0	0,0	1,00	1,00	3,00	<0,004
Volumen de Cabeza Femoral Izquierda que recibe 65 Gy (cc)																								
118	0,0	9,0	0,1	0,8	0,1	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	82	0,0	2,0	0,1	0,35	0,03	0,19	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,012
Dosis máxima Cabeza Femoral Izquierda (Gy)																								
114	24,6	65,6	49,9	6,3	48,7	51,1	51,2	46,2	53,8	49,7	52,6	80	35,5	69,3	50,4	6,9	48,8	51,9	49,5	46,7	55,4	48,7	51,2	0,886

Tabla 27. Porcentaje de cabezas femorales que reciben una determinada dosis de radioterapia (EQD2) según tipo de tratamiento. DE: desviación estándar, IC: intervalo de confianza, inf: inferior, sup: superior, EQD2: *equivalent dose in 2Gy*. Inf: inferior, Sup: superior.



5.2.2. Análisis bivariado sobre la toxicidad secundaria al esquema de radioterapia utilizado

Realizamos un análisis para estudiar si el esquema de RT con FC o el HM presentaban diferencias en la toxicidad. En este sentido, la tabla 28 muestra que la toxicidad rectal fue similar entre ambos grupos, si bien, la terapia con HM presentó un 69,5% de toxicidad vesical, comparada con el 92,4% que albergó la RT con FC.

Variable	HIPOFRACCIONAMIENTO						p
	NO			SI			
	n (%)	IC 95%		n (%)	IC 95%		
Inferior		Superior	Inferior		Superior		
<b>Rectal</b>	46(39,0)	30,5	48,0	28(35,4)	25,7	46,1	0,710
<b>Vesical</b>	109(92,4)	86,5	96,2	57(69,5)	59,0	78,7	<0,0001

Tabla 28. Toxicidad Órgano Específica según el tipo de radioterapia administrada. IC: intervalo de confianza.

El momento de presentación de las toxicidad rectal o vesical entre los grupos, no alcanzó diferencias a lo largo del seguimiento, tanto en el grupo de RT con FC, como en el grupo con HM (ver tabla 29).



HIPOFRACCIONAMIENTO																								
NO												SI												
n	Mínimo	Máximo	Media	DE	IC 95% Media		Mediana	Percentil		IC 95% Mediana		n	Mínimo	Máximo	Media	DE	IC 95% Media		Mediana	Percentil		IC 95% Mediana		p
					Inf.	Sup.		25	75	Inf.	Sup.						Inf.	Sup.		25	75	Inf.	Sup.	
<b>Toxicidad rectal</b>																								
117	14	1316	546,1	372,9	477,8	614,4	557	160	833	483	652	82	7	1274	573,3	402,1	484,9	661,6	594,5	204	904	436	770	0,775
<b>Toxicidad vesical</b>																								
118	7	2369	260	568	156	363	57	36	64	55	59	82	13	2389	672	880	479	865	47	42	1634	43	112	0,236

Tabla 29. Tiempo hasta toxicidad rectal o vesical según tipo de tratamiento. DE: desviación estándar, IC: intervalo de confianza, Inf: Inferior, Sup: Superior.



Aunque se identificó una tendencia a un menor porcentaje de rectorragia grave en el grupo de pacientes tratados con HM, no se llegaron a alcanzar diferencias significativas. Algo similar sucedió con la incontinencia y la retención urinaria. Sin embargo, cuando se evaluó la proctitis y la cistitis grave, esta fue más frecuente en el grupo de RT con un FC con un porcentaje del 25,4 Vs. 17,8 ( $p=0,009$ ) y 58,5 Vs. 32,9% ( $p<0,001$ ), respectivamente (ver tabla 30).

Variable	HIPOFRACCIONAMIENTO						p
	NO			SI			
	n (%)	IC 95%		n (%)	IC 95%		
Inferior		Superior	Inferior		Superior		
<b>Rectorragia <math>\geq 2</math></b>	16(14,4)	9,0	21,6	9 (10,9)	8,7	11,2	0,054
<b>Proctitis <math>\geq 2</math></b>	30(25,4)	18,2	33,8	19(17,8)	14,7	20,6	0,009
<b>Cistitis <math>\geq 2</math></b>	69(58,5)	49,5	67,1	27(32,9)	23,5	43,6	0,001
<b>Hematuria <math>\geq 2</math></b>	10(8,5)	4,4	14,5	6(7,3)	3,1	14,5	0,975
<b>Incontinencia Urinaria <math>\geq 2</math></b>	7(5,9)	2,7	11,3	0 (0,0)	0,0	0,0	0,064
<b>Retención Urinaria <math>\geq 2</math></b>	12(10,2)	5,7	16,6	2(2,4)	0,5	7,6	0,068

Tabla 30. Toxicidad desglosada según grupo de tratamiento radioterápico administrado según clasificación CTCAE. IC: intervalo de confianza.

La tabla 31, presenta el inicio de la toxicidad grave a lo largo del tiempo de seguimiento. En este caso, tanto la proctitis grave como la cistitis grave, aunque se presentaban en menor proporción, se identificaban de una forma más tardía en el grupo tratado con RT con HM.



HIPOFRACCIONAMIENTO																								
NO												SI												
n	Mínimo	Máximo	Media	DE	IC 95% Media		Mediana	Percentil		IC 95% Mediana		n	Mínimo	Máximo	Media	DE	IC 95% Media		Mediana	Percentil		IC 95% Mediana		p
					Inf	Sup		25	75	Inf	Sup						Inf	Sup		25	75	Inf	Sup	
<b>Rectorragia ≥ 2</b>																								
118	14	2438	1761	623	1647	1875	1942	1668	2158	1788	1996	82	223	2410	1964	413	1874	2055	2007	1773	2283	1949	2103	0,060
<b>Proctitis ≥ 2</b>																								
118	14	2438	1550	807	1403	1697	1829	1427	2110	1710	1974	82	22	2410	1871	562	1748	1994	1986	1701	2277	1934	2074	0,017
<b>Cistitis ≥ 2</b>																								
118	9	2428	940	941	769	1112	446	45	1785	62	1636	82	13	2400	1438	881	1244	1631	1822	371	2147	1596	1937	0,002
<b>Hematuria ≥ 2</b>																								
118	83	2438	1915	439	1835	1995	1981	1703	2233	1883	2044	82	42	2410	1988	390	1903	2074	2012	1834	2291	1949	2157	0,367
<b>Incontinencia ≥ 2</b>																								
118	28	2438	1931	416	1855	2007	1981	1715	2184	1933	2044	82	1515	2410	2042	265	1984	2100	2015	1913	2296	1954	2164	0,181
<b>Retención ≥ 2</b>																								
118	7	2438	1859	525	1764	1955	1965	1702	2172	1841	2012	82	194	2410	2006	336	1932	2080	2011	1849	2291	1953	2123	0,156

Tabla 31. Tiempo hasta toxicidad sintomática grave (CTCAE≥2) según tipo de tratamiento. DE: desviación estándar, IC: intervalo de confianza, Inf: inferior, Sup: superior.



### 5.2.3. Análisis bivariado del pronóstico de los pacientes tras el tratamiento radioterápico

La tabla 32 muestra el resultado final de los pacientes en función de si hubo fallo en el tratamiento de algún tipo (bioquímico y/o clínico), así como su análisis desglosado. No se identificaron diferencias en este sentido entre el grupo de RT con FC y el grupo de RT con HM. Al realizar el mismo análisis sobre la mortalidad sucedida en la serie, tampoco se encontraron diferencias entre ambos tratamientos.

Variable	HIPOFRACCIONAMIENTO								p
	NO				SI				
	n	(%)	IC 95%		n	(%)	IC 95%		
		Inf.	Sup.			Inf.	Sup.		
<b>Fallo de Tratamiento *</b>	15	12,7	7,6	19,6	6	7,3	3,1	14,5	0,322
Fallo Bioquímico	14	11,9	7,0	18,6	6	7,3	3,1	14,5	0,415
Fallo Clínico	9	6,8	3,3	12,4	2	2,4	0,5	7,6	0,291
<b>Tipo de Fallo clínico</b>									0,491
Local	4	44,4	17,3	74,6	0,0	0,0	-	-	
Metástasis	5	55,6	25,4	82,7	2	100	-	-	
<b>Fallecimiento</b>	16	12,7	7,6	19,6	6	8,5	3,9	16,0	0,485
<b>Causas de Fallecimiento</b>									0,999
Cáncer	2	13,3	2,9	36,3	0	0,0	-	-	
Otras	14	86,7	63,7	97,1	6	100	-	-	

Tabla 32. Resultado tras el tratamiento radioterápico según grupo. \* Bioquímico y/o clínico. IC: intervalo de confianza, inf: inferior, sup: superior.



### 5.3. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA SOBRE LA TOXICIDAD SECUNDARIA AL ESQUEMA DE RADIOTERAPIA UTILIZADO Y LAS VARIABLES CLÍNICAS IMPLICADAS

Para evaluar la toxicidad detectada a lo largo del tiempo a nivel global, en primer lugar, realizamos un análisis órgano-específico para evaluar el posible impacto del HM a nivel rectal y vesical, junto con otras variables clínicas. Posteriormente, desarrollamos el estudio pormenorizado de las toxicidades, según afectaran al recto o a la vejiga.

#### 5.3.1. Toxicidad rectal

Cuando evaluamos la presencia en el tiempo de toxicidad rectal según el tipo de tratamiento, pudimos objetivar que el tipo de fraccionamiento no mostraba una presentación diferente entre ambos grupos (Log-Rank 0,158; p=0,691) (Ver Figura 9)

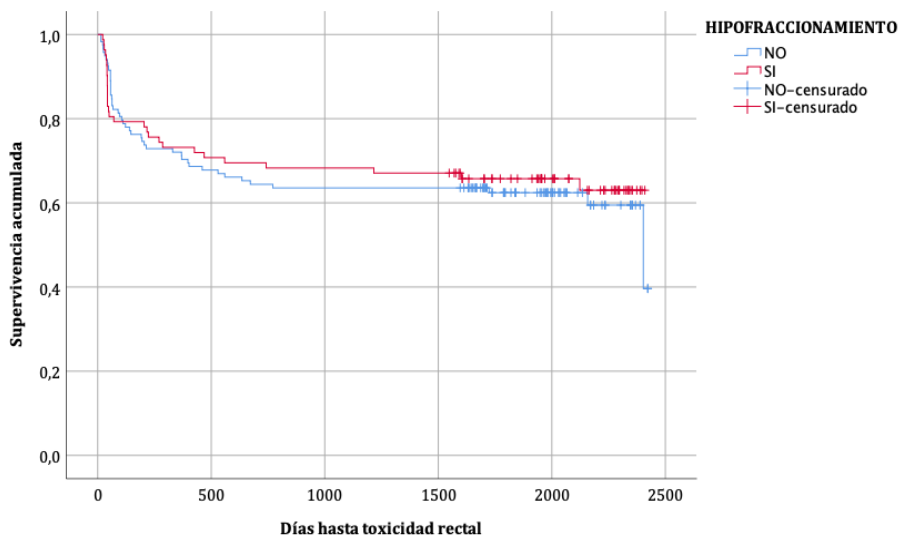


Figura 9. Curvas de Kaplan-Meier para la presentación de toxicidad rectal a lo largo del tiempo según el esquema de radioterapia empleado.

Mediante análisis univariado pudimos objetivar que la presencia de síndrome hemorroidal previa al inicio de la RT, así como el uso del MV-CBCT, incrementaban más de dos veces el riesgo de presentar toxicidad rectal en cualquier instante del seguimiento. Por contra, cuando las VVSS recibían una menor dosis total en EQD2 de RT, disminuían las probabilidades de presentar toxicidad a nivel rectal (ver tabla 33).

Toxicidad Rectal	HR	IC 95%		p
		Inferior	Superior	
Hipofraccionamiento	0,91	0,5	1,44	0,671
Edad>69	1,12	0,69	1,82	0,635
Diabetes	0,78	0,45	1,36	0,388
Anticoagulación	1,26	0,46	3,45	0,652
Antiagregación	0,78	0,38	1,57	0,490
Fístula	1,60	0,58	4,38	0,361
Síndrome hemorroidal	2,50	1,36	4,60	0,003
Control de imagen	2,37	1,38	4,07	0,002
Dosis escalada	1,48	0,20	10,66	0,696
Lugar irradiado	0,75	0,48	1,20	0,240
Cumple restricciones a recto	1,18	0,54	2,58	0,671
Volumen próstata (cc)	1,01	0,99	1,01	0,232
Densidad PSA	0,8	0,59	1,32	0,563
Dosis total PTV EQD2	1,06	0,87	1,15	0,929
Dosis total PTV DBE	1,02	0,94	1,06	0,936
Dosis Fracción próstata	0,81	0,27	2,44	0,721
Dosis total PTV EQD2 VVSS	0,85	0,72	1,01	0,052
Dosis total PTV DBE VVSS	0,93	0,86	1,01	0,049
Dosis Fracción VVSS	0,07	0,01	25,02	0,383
D95% Próstata EQD2	1,08	0,88	1,14	0,897
D95% Próstata DBE	0,98	0,92	1,05	0,689
D95% VVSS EQD2	1,03	0,98	1,01	0,682
D95% VVSS DBE	1,01	0,97	1,02	0,976
Dosis máxima próstata EQD2	1,01	0,95	1,05	0,969
Dosis máxima próstata DBE	0,98	0,93	1,02	0,372
Dosis máxima VVSS EQD2	0,96	0,90	1,02	0,195
Dosis máxima VVSS DBE	0,98	0,95	1,01	0,159
Porcentaje recto 50	1,05	0,98	1,02	0,584
Porcentaje recto 60	1,01	0,98	1,04	0,446
Porcentaje recto 65	1,01	0,98	1,04	0,240
Porcentaje recto 70	1,03	0,98	1,07	0,187
Porcentaje recto 75	0,99	0,94	1,05	0,935
Dosis Máxima Recto	1,02	0,93	1,11	0,667





Tabla 33. Análisis univariante mediante Regresión de Cox para evaluar la posible toxicidad rectal durante el seguimiento. HR: hazard ratio, IC: intervalo de confianza, PSA: antígeno prostático específico, EQD2: equivalent dose *in 2Gy*, DBE: dosis biológica efectiva, VVSS: vesículas seminales.

### 5.3.1.1. Rectorragia grave

A lo largo del tiempo, la presencia de rectorragia grave (CTCAE $\geq$ 2) tuvo una manifestación diferente según el grupo de tratamiento, tal y como se muestra en la figura 10 (Log-Rank 4,710; p=0,030)

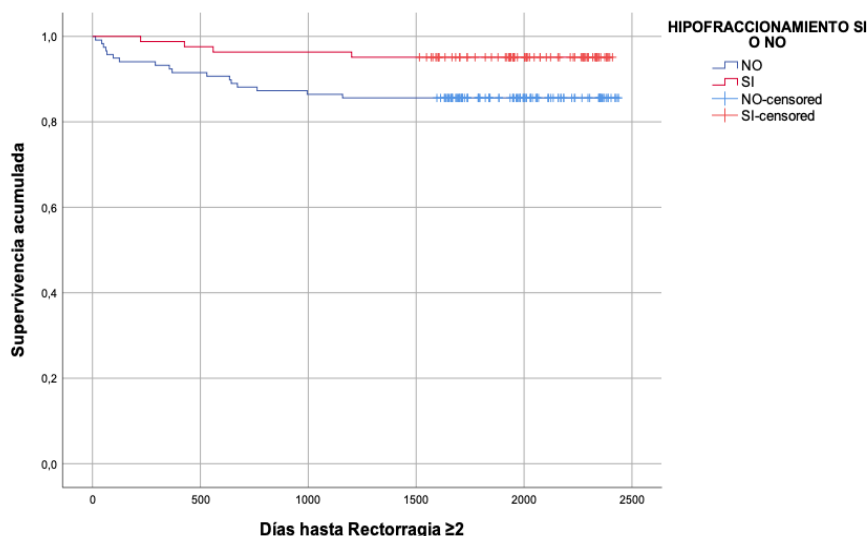


Figura 10. Curvas de Kaplan-Meier para la aparición de rectorragia grave (CTCAE $\geq$ 2) según el esquema de radioterapia utilizado.

Mediante regresión de Cox, identificamos una serie de hipotéticos factores protectores a lo largo del tiempo, como el HM, la irradiación de próstata, junto con vesículas seminales y ganglios, y una menor dosis por fracción administrada sobre la próstata. Si bien, se pudo identificar que la presencia de fístula, Síndrome hemorroidal, el uso del MV-CBCT para el control de imagen, un mayor



volumen de la próstata al inicio del tratamiento, y una mayor radiación sobre el recto, suponía un incremento en el riesgo a lo largo del tiempo para el desarrollo de rectorragia (ver tabla 34).

Rectorragia	HR	IC95%		p
		Inferior	Superior	
<b>Hipofraccionamiento</b>	0,31	0,10	0,94	0,040
<b>Edad&gt;69</b>	0,84	0,34	2,06	0,707
<b>Diabetes</b>	0,72	0,24	2,15	0,564
<b>Anticoagulación</b>	0,04	0,01	350,77	0,500
<b>Antiagregación</b>	0,59	,13	2,54	0,480
<b>Fístula</b>	3,37	0,78	14,52	0,102
<b>Síndrome hemorroidal</b>	3,78	1,32	10,80	0,013
<b>Control de imagen</b>	2,88	0,97	8,58	0,056
<b>Lugar irradiado</b>	0,39	0,16	0,94	0,037
<b>Cumple restricciones recto</b>	1,17	0,27	5,05	0,827
<b>Volumen próstata</b>	1,01	1,00	1,03	0,049
<b>Densidad PSA</b>	0,15	0,01	1,51	0,108
<b>Dosis total PTV EQD2 próstata</b>	1,04	0,77	1,30	0,975
<b>Dosis total PTV DBE próstata</b>	1,01	0,89	1,11	0,979
<b>Dosis Fracción próstata</b>	0,07	0,06	0,98	0,048
<b>Dosis total PTV EQD2 VVSS</b>	0,91	0,71	1,18	0,512
<b>Dosis total PTV DBE VVSS</b>	0,96	0,85	1,07	0,495
<b>Dosis Fracción VVSS</b>	1,87	0,01	15105,34	0,891
<b>D95% Próstata EQD2</b>	0,87	0,72	1,04	0,137
<b>D95% Próstata DBE</b>	0,94	0,85	1,05	0,308
<b>D95% VVSS EQD2</b>	0,99	0,97	1,02	0,892
<b>D95% VVSS DBE</b>	0,99	0,93	1,06	0,945
<b>Dosis Máxima próstata EQD2</b>	0,94	0,81	1,10	0,490
<b>Dosis Máxima próstata DBE</b>	0,99	0,91	1,08	0,935
<b>Dosis Máxima VVSS EQD2</b>	1,01	0,89	1,15	0,804
<b>Dosis Máxima VVSS DBE</b>	1,08	0,95	1,06	0,758
<b>Porcentaje recto 50</b>	1,01	0,98	1,05	0,303
<b>Porcentaje recto 60</b>	1,06	1,01	1,12	0,047
<b>Porcentaje recto 65</b>	1,04	1,06	1,09	0,031
<b>Porcentaje recto 70</b>	1,13	1,04	1,23	0,003
<b>Porcentaje recto 75</b>	1,06	0,96	1,16	0,219
<b>Dosis Máxima Recto</b>	1,13	0,93	1,38	0,206



Tabla 34. Análisis Univariado mediante Regresión de Cox para el desarrollo de Rectorragia grave (CTCAE  $\geq 2$ ). HR: hazard ratio, IC: intervalo de confianza, PSA: antígeno prostático específico, EQD2: equivalent dose *in 2Gy*, DBE: dosis biológica efectiva, VVSS: vesículas seminales.

### 5.3.1.2. Proctitis grave

En relación con la proctitis, objetivamos que su presentación a lo largo de los días fue diferente entre el grupo que recibió hipofraccionamiento y el que no (Log-rank 7,641;  $p=0,006$ ) (Ver figura 11)

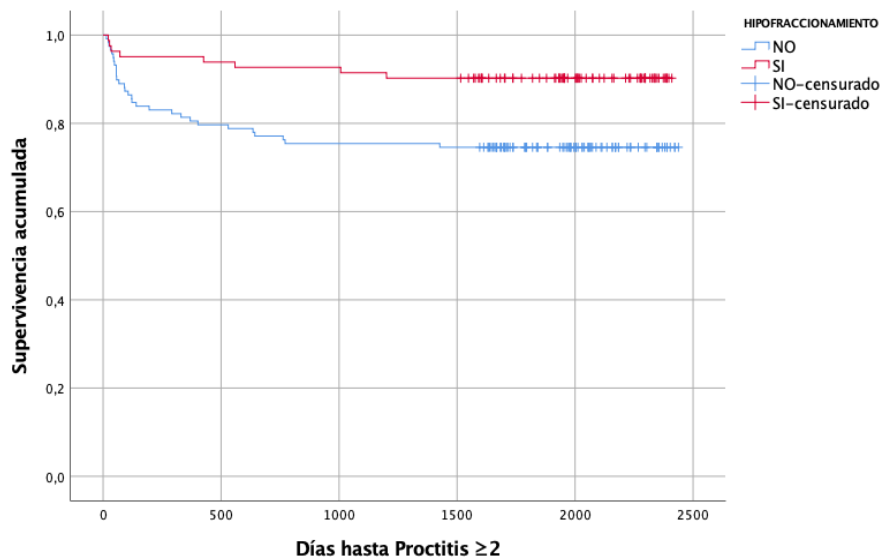


Figura 11. Curvas de Kaplan-Meier para la aparición de proctitis grave (CTCAE $\geq 2$ ) según el esquema de radioterapia utilizado.

La tabla 35 muestra que la presencia de Síndrome hemorroidal suponía 2,637 veces más probabilidades de desarrollar proctitis grave a lo largo del tiempo. Por contra, se identificaron una serie de variables protectoras para dicha toxicidad, entre las que destacamos el HM, una menor dosis por fracción, así como una menor dosis máxima en EQD2 sobre la próstata.



Proctitis Grave	HR	IC 95%		p
		Inferior	Superior	
Hipofraccionamiento	0,35	0,16	0,76	0,008
Edad>69	1,22	0,60	2,39	0,601
Diabetes	0,68	0,31	1,55	0,366
Anticoagulación	0,04	0,01	30,31	0,353
Antiagregación	1,34	0,59	3,04	0,483
Fístula	1,59	0,38	6,63	0,519
Síndrome hemorroidal	2,63	1,17	5,94	0,019
Control de imagen	1,45	0,73	2,88	0,284
Lugar irradiado	0,70	0,37	1,33	0,279
Cumple restric.recto	1,03	0,36	2,90	0,956
Volumen	1,06	0,99	1,02	0,425
Densidad PSA	1,23	0,74	2,02	0,414
Dosis total PTV EQD2 próstata	1,01	0,83	1,23	0,895
Dosis total PTV DBE próstata	1,05	0,92	1,09	0,901
Dosis Fracción próstata	0,08	0,01	0,55	0,010
Dosis total PTV EQD2 VVSS	0,93	0,79	1,09	0,373
Dosis total PTV DBE VVSS	0,96	0,89	1,03	0,353
Dosis Fracción VVSS	1,87	0,04	797,82	0,839
D95% Próstata EQD2	0,92	0,79	1,07	0,286
D95% Próstata DBE	0,97	0,89	1,06	0,539
D95% VVSS EQD2	1,05	0,98	1,02	0,616
D95% VVSS DBE	1,02	0,97	1,06	0,340
Dosis Máxima próstata EQD2	0,88	0,79	0,98	0,019
Dosis Máxima próstata DBE	0,95	0,90	1,02	0,061
Dosis Máxima VVSS EQD2	1,05	0,96	1,14	0,265
Dosis Máxima VVSS DBE	1,01	0,97	1,05	0,424
Porcentaje recto 50	1,01	0,99	1,04	0,179
Porcentaje recto 60	1,03	0,98	1,07	0,145
Porcentaje recto 65	1,02	0,98	1,06	0,230
Porcentaje recto 70	1,05	0,98	1,11	0,115
Porcentaje recto 75	1,02	0,94	1,09	0,597
Dosis Máxima Recto	1,05	0,92	1,20	0,388

Tabla 35. Análisis Univariado mediante Regresión de Cox para el desarrollo de Proctitis grave (CTCAE  $\geq 2$ ). HR: hazard ratio, IC: intervalo de confianza, PSA: antígeno prostático específico, EQD2: *equivalent dose in 2Gy*, DBE: dosis biológica efectiva, VVSS: vesículas seminales.



### 5.3.2. Toxicidad vesical

Durante el seguimiento, pudimos objetivar que el desarrollo de toxicidad vesical se mostraba de manera diferente en el tiempo según los pacientes hubieran sido tratados con un esquema hipofraccionado o no (Log-Rank 8,040;  $p=0,005$ ). La Figura 12, muestra el curso temporal de dicha toxicidad

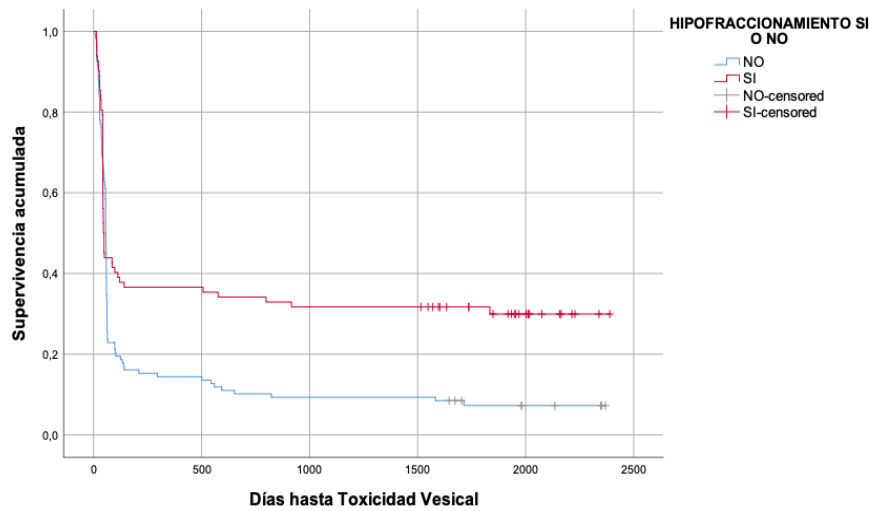


Figura 12. Curvas de Kaplan-Meier para la presentación de toxicidad vesical a lo largo del tiempo según el esquema de radioterapia empleado.

En relación con el desarrollo de toxicidad vesical, hemos identificado que tanto el HM, cumplir las restricciones a la vejiga, una menor dosis por fracción sobre la próstata y las VVSS, son hipotéticos factores protectores a lo largo del tiempo para desarrollar toxicidad vesical. Por contra, tal y como se refleja en la tabla 36, una mayor dosis máxima sobre vejiga y VVSS, junto con un mayor porcentaje de irradiación de la vejiga, incrementaban las probabilidades de desarrollar toxicidad en este órgano a lo largo del tiempo.



Toxicidad Vesical	HR	IC 95%		p
		Inferior	Superior	
<b>Hipofraccionamiento</b>	0,63	0,45	0,87	0,006
<b>Edad&gt;69</b>	1,05	0,76	1,44	0,765
<b>Diabetes</b>	1,30	0,92	1,84	0,136
<b>Anticoagulación</b>	1,03	0,48	2,21	0,925
<b>Antiagregación</b>	1,20	0,80	1,81	0,369
<b>Sondaje</b>	1,39	0,34	5,63	0,643
<b>RTU vesical</b>	1,34	0,75	2,36	0,312
<b>Control de imagen</b>	0,94	0,69	1,28	0,708
<b>Dosis escalada</b>	1,58	0,50	4,96	0,431
<b>Lugar irradiado (2 niveles)</b>	0,86	0,63	1,18	0,375
<b>Cumple restric.vejiga</b>	0,63	0,39	1,02	0,062
<b>Volumen</b>	1,00	0,99	1,08	0,742
<b>Densidad PSA</b>	0,93	0,75	1,16	0,538
<b>Dosis total PTV EQD2 próstata</b>	1,01	0,93	1,10	0,731
<b>Dosis total PTV DBE próstata</b>	1,01	0,97	1,04	0,740
<b>Dosis Fracción próstata</b>	0,32	0,14	0,69	0,004
<b>Dosis total PTV EQD2 VVSS</b>	0,99	0,95	1,03	0,669
<b>Dosis total PTV DBE VVSS</b>	0,99	0,97	1,01	0,715
<b>Dosis Fracción VVSS</b>	0,08	0,04	2,05	0,130
<b>D95% Próstata EQD2</b>	0,97	0,90	1,05	0,544
<b>D95% Próstata DBE</b>	0,99	0,95	1,04	0,958
<b>D95% VVSS EQD2</b>	0,99	0,99	1,07	0,752
<b>D95% VVSS DBE</b>	1,05	0,98	1,02	0,539
<b>Dosis Máxima próstata EQD2</b>	0,95	0,90	1,01	0,170
<b>Dosis Máxima próstata DBE</b>	0,98	0,95	1,01	0,335
<b>Dosis Máxima VVSS EQD2</b>	1,03	0,99	1,07	0,074
<b>Dosis Máxima VVSS DBE</b>	1,01	0,99	1,03	0,076
<b>Porcentaje vejiga 65</b>	1,01	1,00	1,02	0,055
<b>Porcentaje vejiga 70</b>	1,01	1,03	1,02	0,018
<b>Porcentaje vejiga 75</b>	1,01	1,01	1,03	0,037
<b>Porcentaje vejiga 80</b>	1,02	0,99	1,04	0,117
<b>Dosis Máxima Vejiga</b>	1,05	0,98	1,12	0,144

Tabla 36. Análisis univariante mediante Regresión de Cox para evaluar la posible toxicidad vesical durante el seguimiento. HR: hazard ratio, IC: intervalo de confianza, PSA: antígeno prostático específico, EQD2: *equivalent dose in 2Gy*, DBE: dosis biológica efectiva, VVSS: vesículas seminales.



Posteriormente, realizamos un análisis pormenorizado de las diferentes toxicidades que afectaron a la vejiga urinaria.

### 5.3.2.1. Cistitis grave

Al realizar el análisis temporal sobre la presentación de cistitis grave a lo largo del tiempo evidenció diferencias entre los pacientes que habían recibido RT con FC e HM (Log-rank 12,434;  $p < 0,0001$ ) (Ver figura 13).

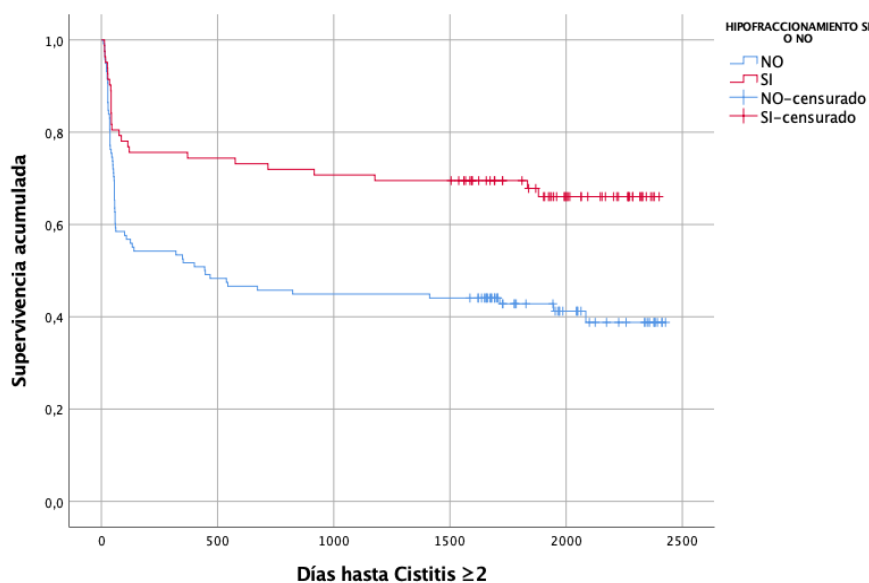


Figura 13. Curvas de Kaplan-Meier para la aparición de cistitis grave (CTCAE $\geq$ 2) según el esquema de radioterapia utilizado.

Se identificaron mediante regresión de Cox que existían una serie de hipotéticas variables predictoras para el desarrollo de cistitis grave, entre las que destacamos ser mayor de 69 años, la presencia de sondaje urinario previo al tratamiento, el volumen de la próstata, así como el porcentaje de dosis recibida por la vejiga (ver tabla 37).



Cistitis Grave	HR	IC 95%		p
		Inferior	Superior	
Hipofraccionamiento	0,45	0,29	0,71	<0,0001
Edad>69	1,47	0,95	2,29	0,082
Diabetes	1,08	0,68	1,72	0,727
Anticoagulación	1,07	0,37	2,74	0,989
Antiagregación	1,26	0,74	2,17	0,385
Sondaje urinario previo	3,19	0,78	13,09	0,106
RTU vesical	1,45	0,70	2,99	0,313
Control de imagen	0,69	0,46	1,04	0,082
Dosis escalada	2,46	0,34	17,68	0,370
Lugar irradiado (2 niveles)	0,72	0,48	1,09	0,124
Cumple restric.vejiga	0,42	0,24	0,74	0,003
Volumen	1,09	1,01	1,01	0,026
Densidad PSA	0,91	0,66	1,24	0,569
Dosis total PTV EQD2 próstata	0,99	0,89	1,10	0,846
Dosis total PTV DBE próstata	0,99	0,95	1,04	0,837
Dosis Fracción próstata	0,14	0,05	0,42	0,000
Dosis total PTV EQD2 VVSS	0,99	0,93	1,05	0,837
Dosis total PTV DBE VVSS	0,99	0,97	1,02	0,883
Dosis Fracción VVSS	0,15	0,01	18,19	0,444
D95% Próstata EQD2	0,94	0,86	1,04	0,266
D95% Próstata DBE	0,96	0,92	1,02	0,243
D95% VVSS EQD2	0,99	0,98	1,08	0,607
D95% VVSS DBE	1,07	0,98	1,03	0,569
Dosis Máxima próstata EQD2	0,96	0,89	1,04	0,383
Dosis Máxima próstata DBE	0,98	0,95	1,02	0,553
Dosis Máxima VVSS EQD2	1,06	1,01	1,12	0,017
Dosis Máxima VVSS DBE	1,02	1,04	1,05	0,020
Porcentaje vejiga 65	1,02	1,01	1,04	<0,0001
Porcentaje vejiga 70	1,03	1,02	1,05	<0,0001
Porcentaje vejiga 75	1,04	1,02	1,06	<0,0001
Porcentaje vejiga 80	1,04	1,01	1,07	0,002
Dosis Máxima Vejiga	1,13	1,03	1,23	0,007

Tabla 37. Análisis Univariado mediante Regresión de Cox para el desarrollo de cistitis grave (CTCAE  $\geq 2$ ). HR: hazard ratio, IC: intervalo de confianza, RTU: resección transuretral de la próstata, EQD2: *equivalent dose in 2Gy*, DBE: dosis biológica efectiva, VVSS: vesículas seminales.





### 5.3.2.2. Hematuria grave

A diferencia de las anteriores, no encontramos diferencias en la aparición a lo largo del tiempo de hematuria grave, según el esquema de fraccionamiento aplicado (Log-rank 0,106;  $p=0,745$ ) (ver figura 14).

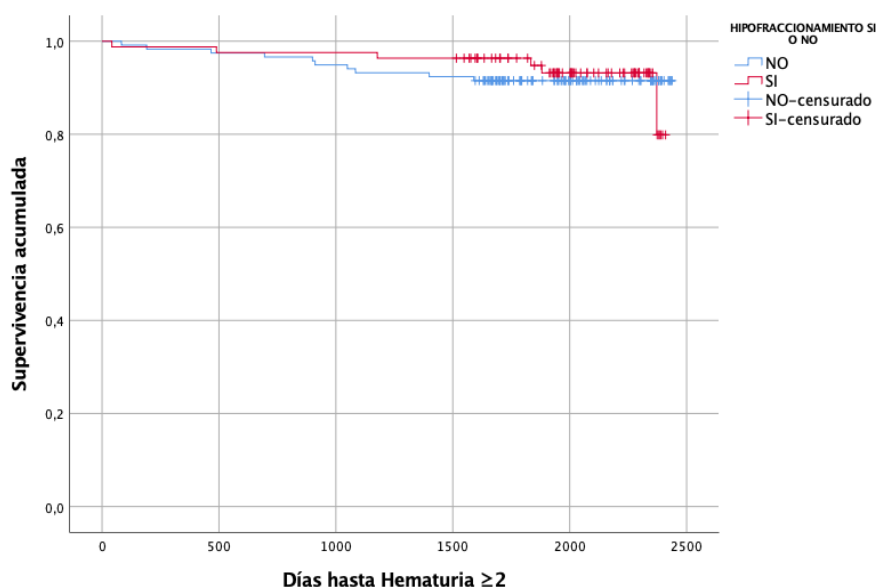


Figura 14. Curvas de Kaplan-Meier para la aparición de hematuria grave (CTCAE $\geq$ 2) según el esquema de radioterapia utilizado.

El estudio de las hipotéticas variables predictoras para el desarrollo de hematuria grave mostró que la manipulación de la vía urinaria, bien por sondaje, bien por RTU así como determinados parámetros relacionados con la irradiación de vejiga y VVSS, suponían un factor de riesgo para el desarrollo de hematuria grave, tal y como se muestra en la tabla 38. Sin embargo, el uso del MV-CBCT se mostró que reducía la posibilidad de esta toxicidad a lo largo del tiempo.



Hematuria grave	HR	IC 95%		p
		Inferior	Superior	
<b>Hipofraccionamiento</b>	0,84	0,307	2,32	0,745
<b>Edad&gt;69</b>	0,76	0,26	1,92	0,508
<b>Diabetes</b>	1,40	0,48	4,03	0,533
<b>Anticoagulación</b>	1,53	0,19	11,46	0,694
<b>Antiagregación</b>	1,48	0,41	5,28	0,540
<b>Sondaje Urinario</b>	11,57	1,51	88,48	0,018
<b>Resección transuretral</b>	3,92	1,10	13,93	0,035
<b>Control de imagen</b>	0,49	0,16	1,24	0,126
<b>Lugar irradiado</b>	1,51	0,52	4,36	0,442
<b>Cumple restric.vejiga</b>	0,75	0,17	3,34	0,714
<b>Volumen</b>	0,99	0,97	1,02	0,871
<b>Densidad PSA</b>	1,13	0,66	1,94	0,650
<b>Dosis total PTV EQD2 próstata</b>	0,96	0,74	1,23	0,754
<b>Dosis total PTV DBE próstata</b>	0,98	0,88	1,09	0,757
<b>Dosis Fracción próstata</b>	0,62	0,05	6,87	0,697
<b>Dosis total PTV EQD2 VVSS</b>	1,11	1,02	1,19	0,008
<b>Dosis total PTV DBE VVSS</b>	1,04	1,01	1,08	0,006
<b>D95% Próstata EQD2</b>	0,87	0,69	1,11	0,278
<b>D95% Próstata DBE</b>	0,91	0,81	1,03	0,157
<b>D95% VVSS EQD2</b>	1,01	0,97	1,04	0,538
<b>D95% VVSS DBE</b>	1,06	0,99	1,12	0,062
<b>Dosis Máxima próstata EQD2</b>	0,95	0,78	1,17	0,676
<b>Dosis Máxima próstata DBE</b>	0,97	0,89	1,07	0,632
<b>Dosis Máxima VVSS EQD2</b>	1,05	0,89	1,12	0,929
<b>Dosis Máxima VVSS DBE</b>	1,04	0,95	1,05	0,874
<b>Porcentaje vejiga 65</b>	1,02	0,98	1,05	0,202
<b>Porcentaje vejiga 70</b>	1,03	0,99	1,07	0,099
<b>Porcentaje vejiga 75</b>	1,02	0,98	1,06	0,256
<b>Porcentaje vejiga 80</b>	1,03	0,96	1,11	0,342
<b>Dosis Máxima Vejiga</b>	1,08	0,87	1,33	0,463

Tabla 38. Análisis Univariado mediante Regresión de Cox para el desarrollo de hematuria grave (CTCAE  $\geq 2$ ). HR: hazard ratio, IC: intervalo de confianza, PSA: antígeno prostático específico, EQD2: *equivalent dose in 2Gy*, DBE: dosis biológica efectiva, VVSS: vesículas seminales.



### 5.3.2.3. Incontinencia urinaria grave

La figura 15 muestra que el uso de radioterapia convencional presentó a lo largo del tiempo una mayor tendencia a presentar toxicidad relacionada con la incontinencia urinaria grave (Log-rank 5,099; p=0,024).

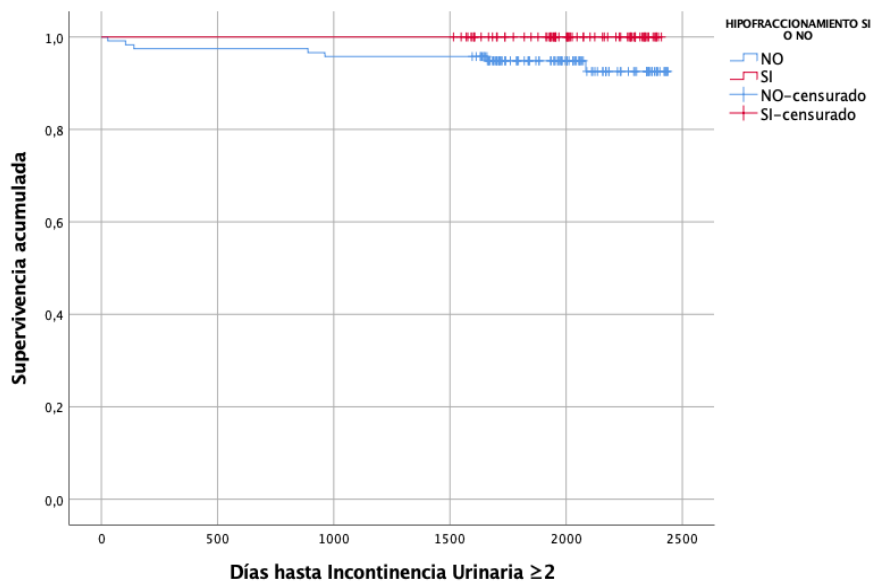


Figura 15. Curvas de Kaplan-Meier para la aparición de incontinencia urinaria grave (CTCAE≥2) según el esquema de radioterapia utilizado.

La tabla 39 muestra que la presencia de sondaje vesical aumentaba hasta 21 veces el riesgo de desarrollar incontinencia urinaria grave como expresión de la toxicidad derivada del tratamiento con RT.



Incontinencia Urinaria Grave	HR	IC95%		p
		Inferior	Superior	
Hipofraccionamiento	0,02	0,01	9,88	0,217
Edad>69	1,42	0,44	4,54	0,548
Diabetes	0,50	0,06	4,16	0,522
Antiagregación	0,03	0,01	567,63	0,507
Sondaje vesical	21,26	2,47	183,06	0,005
Control de imagen	0,78	0,17	3,53	0,754
Lugar irradiado	4,15	0,49	34,11	0,191
Cumple restricción sobre vejiga	0,66	0,08	5,54	0,709
Volumen	0,98	0,94	1,03	0,614
Densidad PSA	1,17	0,66	2,27	0,634
Dosis total PTV EQD2 próstata	1,02	0,62	1,68	0,928
Dosis total PTV DBE próstata	1,01	0,81	1,25	0,929
Dosis total PTV EQD2 VVSS	0,99	0,81	1,21	0,932
Dosis total PTV DBE VVSS	0,99	0,91	1,08	0,926
D95% Próstata EQD2	0,82	0,59	1,14	,261
D95% Próstata DBE	0,93	0,75	1,12	,462
D95% VVSS EQD2	1,02	0,95	1,13	,428
D95% VVSS DBE	1,06	0,93	1,08	,866
Dosis Máxima próstata EQD2	0,88	0,68	1,13	,332
Dosis Máx. próstata DBE	0,96	0,84	1,12	,601
Dosis Máxima VVSS EQD2	1,23	0,96	1,57	0,092
Dosis Máxima VVSS DBE	1,09	0,98	1,22	0,082
Porcentaje vejiga 65	1,01	0,96	1,07	0,534
Porcentaje vejiga 70	1,02	0,97	1,09	0,335
Porcentaje vejiga 75	1,03	0,96	1,10	0,330
Porcentaje vejiga 80	0,98	0,86	1,13	0,865
Dosis Máxima Vejiga	1,20	0,85	1,68	0,292

Tabla 39. Análisis Univariado mediante Regresión de Cox para el desarrollo de incontinencia urinaria grave (CTCAE  $\geq 2$ ). HR: hazard ratio, IC: intervalo de confianza, EQD2: *equivalent dose in 2Gy*, DBE: dosis biológica efectiva, VVSS: vesículas seminales.



### 5.3.2.4. Retención urinaria grave

Cuando se estudió el esquema de RT utilizado, se evidenció que había diferencias a lo largo del tiempo en la presentación de retención urinaria grave en nuestra serie, tal y como se muestra en la figura 16 (Log-rank 4,468; p=0,035)

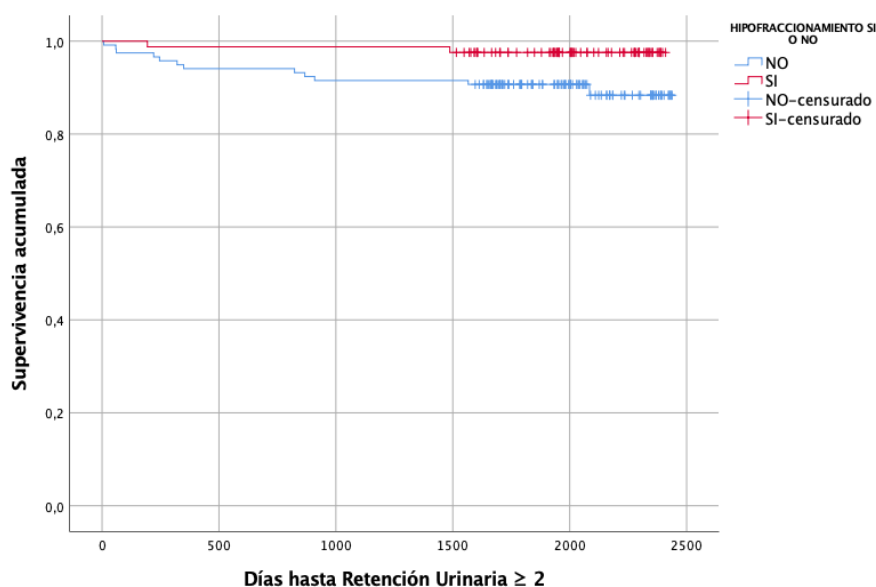


Figura 16. Curvas de Kaplan-Meier para la aparición de retención urinaria grave (CTCAE $\geq$ 2) según el esquema de radioterapia utilizado.

El análisis mediante regresión de Cox mostraba que las manipulaciones urinarias previas, como el sondaje o la RTU, incrementaban el riesgo de retención urinaria grave a lo largo del seguimiento. A su vez, las dosis máximas recibidas en las VVSS, así como el porcentaje de dosis sobre la próstata, suponían hipotéticas variables de riesgo para dicha toxicidad (ver tabla 40).



Retención Urinaria grave	HR	IC 95%		p
		Inferior	Superior	
<b>Hipofraccionamiento</b>	0,22	0,05	1,02	0,053
<b>Edad&gt;69</b>	1,42	0,44	4,54	0,548
<b>Diabetes</b>	1,78	0,57	5,09	0,337
<b>Anticoagulación</b>	1,79	0,23	13,76	0,573
<b>Antiagregación</b>	0,46	0,06	3,54	0,456
<b>Sondaje vesical</b>	76,61	13,74	427,11	<0,0001
<b>Resección transuretral</b>	4,56	1,26	16,02	0,020
<b>Control de imagen</b>	0,62	0,21	1,71	0,343
<b>Lugar irradiado</b>	1,26	0,40	3,59	0,737
<b>Cumple restric.vejiga</b>	0,65	0,14	2,90	0,572
<b>Volumen</b>	0,99	0,96	1,02	0,787
<b>Densidad PSA</b>	1,25	0,85	1,85	0,253
<b>Dosis total PTV EQD2 próstata</b>	1,03	0,71	1,48	0,863
<b>Dosis total PTV DBE próstata</b>	1,01	0,86	1,18	0,867
<b>Dosis Fracción próstata</b>	0,02	0,01	1,03	0,052
<b>Dosis total PTV EQD2 VVSS</b>	1,08	0,99	1,17	0,077
<b>Dosis total PTV DBE VVSS</b>	1,03	0,99	1,07	0,069
<b>D95% Próstata EQD2</b>	0,91	0,79	1,16	0,458
<b>D95% Próstata DBE</b>	0,96	0,83	1,12	0,674
<b>D95% VVSS EQD2</b>	1,01	0,97	1,06	0,428
<b>D95% VVSS DBE</b>	1,05	0,99	1,15	0,055
<b>Dosis Máxima próstata EQD2</b>	0,88	0,74	1,05	0,174
<b>Dosis Máxima próstata DBE</b>	0,95	0,87	1,04	0,341
<b>Dosis Máxima VVSS EQD2</b>	1,30	1,03	1,63	0,024
<b>Dosis Máxima VVSS DBE</b>	1,12	1,01	1,24	0,021
<b>Porcentaje vejiga 65</b>	1,03	0,99	1,07	0,076
<b>Porcentaje vejiga 70</b>	1,05	1,01	1,12	0,015
<b>Porcentaje vejiga 75</b>	1,05	1,05	1,13	0,029
<b>Porcentaje vejiga 80</b>	1,05	0,98	1,13	0,160
<b>Dosis Máxima Vejiga</b>	1,17	0,92	1,49	0,198

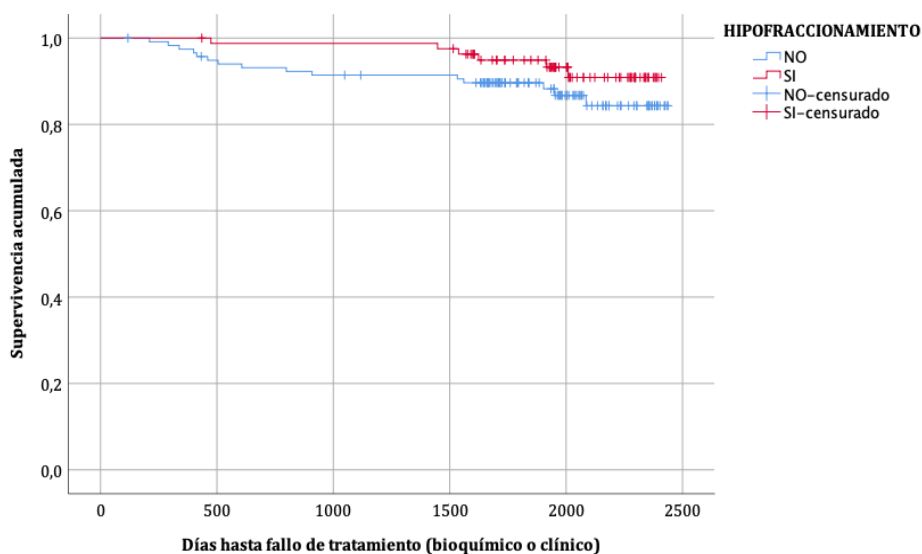
Tabla 40. Análisis Univariado mediante Regresión de Cox para el desarrollo de retención urinaria grave (CTCAE  $\geq 2$ ). HR: hazard ratio, IC: intervalo de confianza, PSA: antígeno prostático específico, EQD2: *equivalent dose in 2Gy*, DBE: dosis biológica efectiva, VVSS: vesículas seminales.



## 5.4. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA SOBRE EL PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES EN FUNCIÓN DEL ESQUEMA DE RADIOTERAPIA UTILIZADO Y LAS VARIABLES CLÍNICAS IMPLICADAS

### 5.4.1. Supervivencia hasta el fallo del tratamiento

Quando estudiamos si el tipo de fraccionamiento influía en el fallo del tratamiento, bien por criterios bioquímicos y/o clínicos, pudimos objetivar que no se identificaron diferencias a lo largo del tiempo (log-rank 1,859;  $p=0,173$ ), tal y como se representa en la figura 17 y la tabla 41. De hecho, el esquema de tratamiento administrado a los pacientes presentó un HR de 0,52 (IC95% 0,23;1,34);  $p=0,180$ .



Días	0	500	1000	1500	2000	2500
Eventos	81(0)	80(1)	79(2)	78(2)	42(5)	0(6)
Censurados	0	0	0	2	32	41

Figura 17 y Tabla 41. Supervivencia libre de fallo de tratamiento (bioquímico y/o clínico) según esquema de tratamiento.



Realizamos análisis univariante mediante regresión de Cox para intentar identificar hipotéticas variables predictoras del fallo del tratamiento a lo largo del tiempo (ver tabla 42).

Variables	HR	IC 95%		p
		Inf.	Sup.	
Hipofraccionamiento	0,52	0,23	1,34	0,180
Edad	0,98	0,91	1,05	0,615
Edad >69	0,95	0,39	2,29	0,914
Gleason combinado	1,78	1,21	2,68	0,003
TNM*	3,23	1,18	8,82	0,022
PSA inicial	1,02	1,01	1,03	<0,0001
PSA>20ng/ml	7,39	2,36	22,96	0,001
Nadir PSA (<0,5g/ml)	2,19	0,97	5,39	0,081

Tabla 42. Análisis univariante para fallo del tratamiento bioquímico y/o clínico. HR: hazard ratio, IC: intervalo de confianza, PSA: antígeno prostático específico. \* T1 Vs. T2-T4.

La representación gráfica de dicho análisis se muestra en la figura 18, en la que podemos destacar que un valor de PSA superior a 20ng/ml en el momento del diagnóstico, así como un estadio tumoral avanzado según la clasificación de la TNM, eran las variables con mayor capacidad predictora.





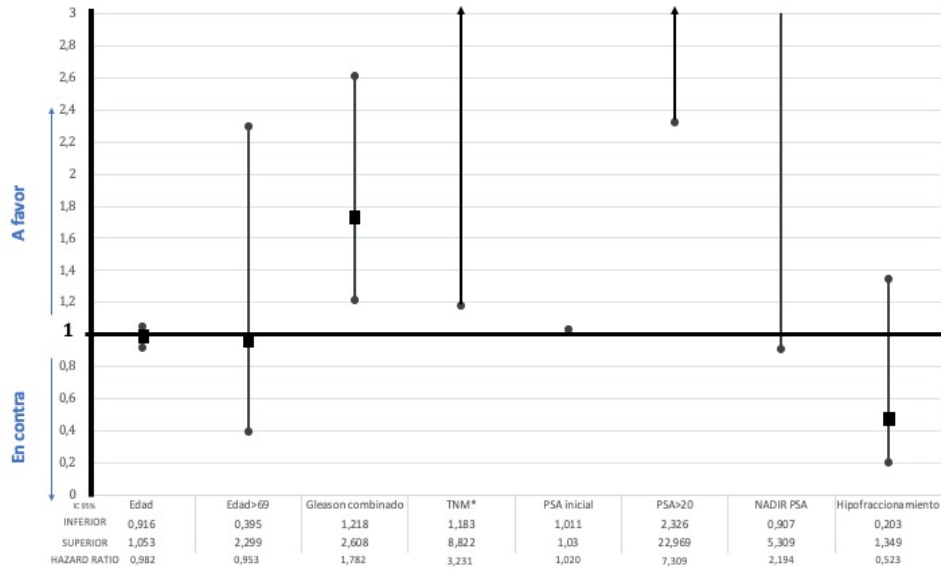


Figura 18. Representación del análisis univariado de Cox para el fallo del tratamiento (bioquímico y/o clínico)

Por último, mediante la inclusión de las hipotéticas variables predictoras para el fallo del tratamiento, se obtuvo un modelo multivariante representado en la tabla 43. Destacar que las variables que finalmente quedaron en el modelo fueron el valor del PSA al inicio del tratamiento, el valor nadir de PSA superior a 0,5 ng/ml, así como la estadificación tumoral mediante la TNM y el Gleason combinado.

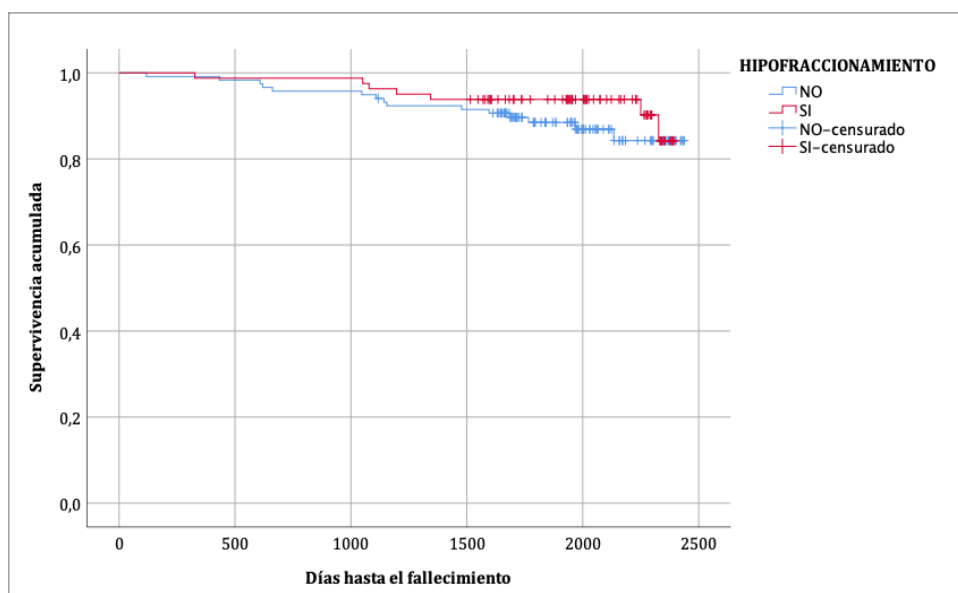
Variables	HR	IC 95%		P
		Inferior	Superior	
<b>GLEASON COMBINADO</b>	1,705	1,013	2,867	0,044
<b>TNM*</b>	3,041	1,019	9,073	0,046
<b>PSA_INICIAL</b>	1,022	1,010	1,033	<0,0001
<b>Nadir PSA (&lt;0,5)</b>	5,446	1,817	16,323	0,002

Tabla 43. Análisis multivariante para el fallo de tratamiento. HR: hazard ratio, IC: intervalo de confianza, PSA: antígeno prostático específico. \* T1 Vs. T2-T4.



### 5.4.2. Supervivencia global

Al evaluar si el tipo de tratamiento radioterápico influía en la mortalidad del paciente pudimos objetivar que no hubo diferencias a lo largo del tiempo (log-rank 1,044;  $p=0,307$ ) independientemente del fraccionamiento que recibía el paciente. Mediante regresión de Cox se confirmó que el hipofraccionamiento presentaba un HR de 0,61 (IC95% 0,25;1,51);  $p=0,311$  para la mortalidad de los pacientes (ver figura 19 y tabla 44).



Días	0	500	1000	1500	2000	2500
Eventos	81(0)	80(1)	79(2)	75(5)	43(5)	0(7)
Censurados	0	0	0	1	31	39

Figura 19 y Tabla 44. Supervivencia global según esquema de tratamiento.



En relación con los hipotéticos factores asociados a la mortalidad en nuestra serie, identificamos que la puntuación alcanzada en el índice de Charlson, el valor inicial de PSA del paciente en el momento del diagnóstico, así como su estadiaje tumoral, incrementaban la probabilidad de fallecer en cualquier momento del tiempo (ver tabla 45).

Variables	HR	IC 95%		P
		Inferior	Superior	
Hipofraccionamiento	0,61	0,25	1,51	0,293
Índice de Charlson	1,81	1,29	2,52	<0,0001
Edad >69 años	2,69	0,91	7,97	0,073
Hipertensión Arterial	0,68	0,29	1,59	0,383
Diabetes Mellitus	2,02	0,86	4,75	0,104
Dislipemia	1,97	0,84	4,63	0,116
PSA inicial	1,01	1,02	1,02	0,021
Nadir PSA	1,02	0,85	1,17	0,976
TNM*	3,54	1,36	9,61	0,013

Tabla 45. Análisis univariante para fallo del tratamiento bioquímico y/o clínico. HR: hazard ratio, IC: intervalo de confianza, PSA: antígeno prostático específico. \* T1 Vs. T2-T4.



Cuando realizamos el análisis multivariante para determinar la mortalidad, pudimos constatar que las variables previas mantenían su condición de factor de riesgo, si bien, destacar que es el estadiaje del tumor, era la variable que presentaba un mayor peso en el riesgo durante el seguimiento (ver tabla 51).

Variables	HR	IC 95%		p
		Inferior	Superior	
Índice de Charlson	1,79	1,25	2,55	0,001
TNM*	2,87	1,04	7,86	0,040
PSA inicial	1,01	1,02	1,03	0,028

Tabla 46. Análisis multivariante para mortalidad. HR: hazard ratio, IC: intervalo de confianza, PSA: antígeno prostático específico. \* T1 Vs. T2-T4.



## 6. DISCUSIÓN

En nuestra población el tratamiento de los pacientes con CP mediante RT con HM parece ser una técnica útil y segura al compararla con la RT con esquemas de FC.

Durante más de cinco años, se ha llevado un seguimiento estrecho de los pacientes de nuestra área sanitaria, evidenciándose que la toxicidad inherente a la terapia ha sido similar entre ambos grupos. Resaltar que, hemos podido identificar determinadas variables que suponen un hipotético incremento del riesgo de toxicidad en los pacientes con CP. A su vez, los datos de este estudio, también nos aportan información sobre aquellas variables clínicas que suponen un riesgo para el fracaso del tratamiento tras la RT o para la supervivencia del paciente con CP.

Esta valiosa información puede llevarnos a evaluar modificaciones en nuestra práctica clínica, así como poder dar una información más precisa a los pacientes sobre los posibles riesgos que pueden presentar durante la RT en el CP.

### 6.1. LIMITACIONES Y FORTALEZAS

En primer lugar, debemos reconocer y asumir que el carácter unicéntrico del trabajo, resta la posibilidad de validez externa de nuestros resultados. No obstante, al tratarse de terapias muy específicas no ampliamente extendidas en



nuestro sistema sanitario, hacía difícil en su momento el poder coordinarnos con otros centros. A su vez, el diferente material y aparataje empleado durante las técnicas de RT, así como las propias prescripciones dosimétricas, restricciones, preparación de los pacientes, entre otras, podrían no ser similares entre unos centros hospitalarios y otros. Por tanto, lo que si podemos asumir es la homogeneidad y validez interna de nuestro estudio por la forma en la que se pautaron y administraron los tratamientos de RT, dado que el equipo responsable del CP era reducido, así como se cumplían los protocolos de la unidad sobre la forma en la que se realizaba el manejo de estos pacientes.

Por otro lado, nos hacemos cargo que para evaluar de forma apropiada dos esquemas de tratamiento en una muestra, el mejor diseño de investigación precisa de la aleatorización ciega de los pacientes a un grupo de tratamiento u otro. No obstante, se trató de un estudio secuencial, de forma que tras la modificación en los protocolos se pasó de usar RT con FC al esquema con HM, por lo que no hubo una selección de pacientes hacia un grupo de tratamiento u otro. A su vez, y a pesar de tratarse de un estudio observacional, no hemos identificado *a priori*, diferencias en las variables generales de la población entre los subgrupos de RT con FC e HM que nos hagan pensar en la existencia de interferencias groseras por la falta de aleatorización.

Nuestra población de estudio se centra en aquellos pacientes con diagnóstico histológico de adenocarcinoma de próstata localizado. Por tanto, aunque a lo largo del discurrir de esta tesis hablemos de forma sintética del CP, debemos asumir que no se incluyen todas las variables anatomopatológicas de



la enfermedad, así como las características iniciales de los pacientes debían incluir la no existencia de tumor diseminado. De igual forma, al hablar del hipofraccionamiento en esta tesis, nos referimos de forma sistemática al HM, no a otros tipos de hipofraccionamiento, que han sido descritos en la sección de introducción. En este sentido, nuestros hallazgos no pueden extrapolarse a otros escenarios del CP que no sean los indicados en nuestra muestra, tras cumplirse los criterios estrictos de inclusión y ningún criterio de exclusión.

A pesar del control estricto de todas las posibles variables confusoras durante el análisis estadístico, existen una serie de limitaciones inherentes al diseño del estudio, que debemos indicar. El carácter ambispectivo del trabajo, genera que durante la fase retrospectiva hubiera datos o variables que solo pudieran ser recogidas de la información disponible en las historias clínicas de los pacientes. A pesar de la larga trayectoria y experiencia de nuestra unidad en el manejo de esta patología, es lógico asumir que pudieran existir algunos datos o informaciones que pudieran no haberse identificado de forma fidedigna en la historia clínica digital. Posteriormente, una vez concedido el aval por parte del comité de ética, la recogida de la información si pudo realizarse de forma prospectiva guardando especial atención a las necesidades y definiciones del proyecto de investigación.

Durante el proceso de revisión de las historias clínicas de los pacientes con CP en nuestro centro hemos identificado una infracodificación del IPSS. Este hecho, nos ha impedido poder explorar de una forma más exhaustiva esta variable. Probablemente, un sistema precodificado al inicio del seguimiento del



paciente podría incluir esta variable para evitar la pérdida de la información. A su vez, sería necesario realizar auditorías posteriores de las historias clínicas, para confirmar el impacto de estas medidas en nuestro manejo del paciente con CP.

Asumimos, que en nuestro trabajo no se usaron escalas directas para valorar la calidad de vida de los pacientes. Desde hace mucho tiempo, sabemos que la atención del CP no debe reducirse a la situación del órgano y del tumor de forma aislada pues los efectos adversos del tratamiento pueden manifestarse sistémicamente, tanto a nivel físico como psicológico, y tener una gran influencia en la calidad de vida de los pacientes (230). Es evidente que aumentar la supervivencia del paciente oncológico no necesariamente equivale a incrementar su calidad de vida (230,231). El tratamiento radical para el CP mediante RT puede afectar negativamente a la calidad de vida a largo plazo, por ejemplo, por disfunción sexual, urinaria o intestinal. Por otro lado, la TDA también puede asociarse a problemas sexuales, fatiga, morbilidad psicológica, efectos metabólicos y cardiovasculares y aumento del riesgo de fracturas óseas (232). Comentar, que también hay que tener presente que la progresión de la enfermedad a nivel local o a distancia puede provocar dolor, hipercalcemia, compresión medular y fracturas patológicas, afectando negativamente a la salud (233). Actualmente, los síntomas o las percepciones del paciente pueden estimarse mediante herramientas específicas o cuestionarios, llamados medidas de resultados reportados por los pacientes (PROM, patient reported outcomes measures). Los PROMs de los que disponemos en relación con el CP, evalúan problemas frecuentes tras su diagnóstico y tratamiento, y generan puntuaciones que reflejan el impacto sobre su calidad de vida (215,234–241). Reconocemos





que el *feedback* aportado por los pacientes puede ser útil para los equipos de salud para poder comparar tratamientos, así como otros aspectos relacionados con la propia RT, como la mejora de aspectos técnicos, mejorar el tratamiento de soporte, asistencia social, entre otras posibilidades. En nuestro proyecto de investigación, aunque no se incluyeron cuestionarios específicos de calidad de vida, destacar que para la recogida de la toxicidad asociada a la RT se utilizó la cuarta versión de la escala CTCAE. Esta versión tiene la peculiaridad, a diferencia de las anteriores, que incluye la noción de calidad de vida, ya que para ser calificado como toxicidad grado 3, el evento adverso debe limitar las actividades de la vida diaria (179).

Otro de los limitantes del trabajo es que durante el período de reclutamiento no se utilizaron técnicas de IGRT para una localización prostática más precisa y optimizar el PTV. Sin embargo, durante el período de reclutamiento no disponíamos de dicha opción, por lo que tanto el grupo de RT con FC como el grupo de HM, no se beneficiaron de estas técnicas. Actualmente en nuestra unidad realizamos tanto HM como HE mediante IGRT con kV-CBCT y marcadores fiduciales, lo que nos permite reducir los márgenes de PTV. No obstante, los datos de este trabajo, en los que la tolerancia al tratamiento fue similar con o sin hipofraccionamiento, sin IGRT en ninguno de los brazos, apoyan que en los centros en los que no se disponga de técnicas de IGRT el HM ofrece la misma seguridad que el tratamiento con RT con un FC.

Las toxicidades graves tras el tratamiento RT han sido analizadas y presentadas en este trabajo de una manera pragmática desde un punto de vista



estadístico. La forma de exposición de estas en nuestro estudio se ha realizado asociándolas en grandes grupos, así como catalogándolas en leves o graves según la escala CTCAE (179). Si bien, esta información puede que no se corresponda con la realidad de cada enfermo. Es decir, podrían existir pacientes que presentaran varias toxicidades leves que generaran una gran incomodidad para los mismos, o bien pacientes con varias toxicidades graves. A su vez, estas pudieron presentarse de forma sincrónica o asincrónica en el tiempo, así como entremezcladas por nivel de gravedad. No obstante, la complejidad del análisis no permitía poder desarrollar la exposición de estos efectos adversos tras la RT de una forma diferente. De igual manera, desde un punto de vista docente, cuando se explican cuestiones del ámbito sanitario, en ocasiones no se puede abarcar de forma general la enfermedad o sus complicaciones, y estas deben ser desglosadas para poder mejorar su comprensión y facilitar la exposición. Durante la redacción del proyecto de investigación, nos basamos en las agrupaciones desarrolladas por otros grandes estudios relacionados con la toxicidad en el CP tras la RT (161,169,171,225,228). También consideramos una limitación en nuestro proyecto de investigación, no haber contemplado la división de toxicidades entre agudas y crónicas (176–178). Aunque es cierto que hay trabajos que así lo recogen, nos pareció que tenía mayor relevancia conocer cuando se producía por primera vez una toxicidad grave durante los cinco años de seguimiento. En este sentido se trata de fenómenos que pudieran ser repetidos a lo largo del tiempo en las sucesivas evaluaciones o bien, que la sintomatología persistiera durante todo el tiempo de evaluación. Por este motivo, consideramos que conocer el desarrollo cronopatológico global de las toxicidades era un dato relevante e interesante desde un punto de vista clínico,



más que la separación de estas en dos períodos de tiempo diferentes. Quisiéramos subrayar que no existe un consenso claro sobre cuantos meses deben pasar para que una toxicidad sea considerada aguda o crónica. Encontramos trabajos que establecen el punto de corte tras el primer mes, a los tres o a los seis meses tras finalizar la RT (161,242,243). Esto no resta que nuestra intención con los sucesivos análisis y publicaciones sobre esta línea de investigación incluya un mayor desarrollo de este punto de forma monográfica para poder comparar los resultados de nuestra muestra con la de otros trabajos.

En esta tesis, se han generado interesantes modelos multivariantes para predecir el pronóstico de los pacientes, bien por fallo del tratamiento (bioquímico y/o clínico), bien por la supervivencia alcanzada tras la RT. Sin embargo, no pudimos realizar un análisis multivariado de las hipotéticas variables predictoras de la toxicidad grave desglosada. Este hecho se debe a la colinealidad existente entre las variables que inicialmente, suponían un riesgo teórico para que se presentara la toxicidad, es decir, existían múltiples elementos comunes entre ellas que desvirtuaban el resultado alcanzado. Probablemente, un diseño multicéntrico de este proyecto, que incluyera a pacientes de otros centros hospitalarios, permitiría aumentar el número de casos de manera suficiente que nos posibilitara concretar también esta información. En este sentido, nos encontramos con grandes ensayos clínicos de prestigio, con un considerable tamaño muestral que finalmente solo mostraron, al igual que en nuestro caso, el papel univariado de las hipotéticas variables de riesgo a lo largo del tiempo de seguimiento (161).



Aunque reconocemos que las fracturas de pelvis y fémur secundarias a la RT son una toxicidad teórica de la terapia, este dato no se incluyó durante la fase de diseño del estudio por presentar una incidencia de carácter excepcional (198–201). No obstante, al tratarse de una complicación con un nivel de complejidad tan alto, consideramos que, de haber estado presente, hubiera sido recogida en la historia clínica y reflejado, en el apartado correspondiente a comentarios, en nuestra base de datos. Sin embargo, no hemos detectado dicha complicación a lo largo de la revisión de las historias clínicas de los pacientes.

Una situación que no hemos explorado, por anecdótica, es la posibilidad de intervención quirúrgica de aquellos pacientes con fallo clínico. Dentro del plano clínico-teórico es una posibilidad que se contempla, si bien, la dificultad técnica de la cirugía tras el tratamiento con RT incrementa exponencialmente la complejidad quirúrgica, por lo que no suele ser una opción en la práctica clínica diaria del CP de nuestro centro. En este sentido, durante la información al paciente sobre las alternativas terapéuticas tras el diagnóstico de CP, se suelen presentar ambas opciones, para que de una forma razonada el paciente pueda elegir la técnica que mejor considere ponderando riesgos y beneficios. La evidencia es limitada para poder realizar una comparación prospectiva directa entre los resultados del tratamiento con RT respecto a la PR (244). El ensayo ProtecT proporcionó la primera comparación aleatorizada entre PR y RT. El estudio no reveló diferencias significativas en la mortalidad cáncer específica, mortalidad global o en el desarrollo de metástasis. Sin embargo, si encontró diferencias en los resultados funcionales, al igual que sucede con otros trabajos (114,121). Por ejemplo, los pacientes tratados con RT tienen menor



incontinencia urinaria y disfunción sexual, pero desarrollan mayores índices de toxicidad intestinal.

Con relación a las fortalezas del trabajo, podríamos enumerar las siguientes. En primer lugar, el período de seguimiento es bastante amplio, con una mediana de 1.800-1.900 días (alrededor de 5-6 años). De forma habitual el período de seguimiento suele ser inferior, incluso en los grandes trabajos que realizan una evaluación a los cinco años como máximo (161,169,171,228). Disponer de un tiempo de seguimiento amplio nos ha permitido explorar la evolución clínica de los pacientes hasta garantizar de manera fehaciente las variables resultado, tanto la presentación de toxicidades, el fracaso de tratamiento y la mortalidad presentada de forma tardía. Segundo, el tamaño muestral, teniendo en consideración que se trata de un solo centro, es bastante elevado. Tercero, el carácter ambispectivo del diseño del estudio genera que parte de las limitaciones de un estudio retrospectivo puedan ser parcialmente compensadas a lo largo del trabajo de investigación. Por último, la protocolización y homogeneización de las técnicas de RT aplicadas por un grupo concreto y reducido de facultativos, hace que la variabilidad dentro de la forma de manejar el CP haya sido reducida.



## 6.2. PRINCIPALES HALLAZGOS Y COMPARACIÓN CON LA LITERATURA

### 6.2.1. Datos generales de la población de estudio

La edad es un factor de riesgo en el CP, afectando habitualmente a hombres de edad avanzada. Si contemplamos las estadísticas sobre la edad del diagnóstico del CP, podemos objetivar que en el 75% de los casos sucede en mayores de 65 años (45,245). En nuestra muestra, la edad media en el momento del diagnóstico del CP, fue de 69,6 años (DE +/-6,1), similar a la descrita en análisis epidemiológicos del CP (6). Hay que destacar que, no encontramos diferencias significativas en la edad entre el grupo de pacientes que recibió RT con FC y aquellos que recibieron RT con HM.

Los pacientes recogidos en esta tesis presentaban como antecedentes más frecuentes la HTA y la dislipemia, con un 54,5% y un 42,0% respectivamente. Entre los pacientes que se someten al tratamiento del CP, es importante reconocer aquellos pacientes con DM, dado que podrían tener una mayor morbilidad debido a deficiencias en la cicatrización de heridas y reparación de tejidos, así como complicaciones vasculares (246). En nuestra muestra la DM estuvo presente en un 25% de la población recogida. Tampoco encontramos diferencias entre los grupos de estudio según el grupo de tratamiento.

En líneas generales, la patología de base en nuestra serie, no difería de manera significativa a la descrita por otros estudios (247). No obstante, a pesar



de la elevada incidencia de antecedentes personales, el índice de Charlson presentó una puntuación media de 0,8 (DE +/-0,1). Esta puntuación se corresponde con una comorbilidad baja-media, sin identificar ningún paciente con una puntuación superior a cinco, correspondiente a una comorbilidad muy alta. Consideramos que la puntuación media baja del índice de Charlson, se puede deber en parte a que se utilizó el índice de Charlson sin ajustar por la edad, lo que supone un incremento de tres puntos a la franja de edad comprendida entre 70 y 79 años. Esta información sobre la comorbilidad de los pacientes es de interés, dado que las pautas de la NCCN para el CP sugieren que el tratamiento curativo debe proponerse solo para los hombres cuya esperanza de vida sea superior a 10 años. De manera habitual y de acuerdo con estas consideraciones, los urólogos y los oncólogos radioterápicos deben decidir la actitud terapéutica a seguir, basándose tanto en la expectativa de vida del paciente como en las características propias de la enfermedad tumoral (248). Por otro lado, resaltar que el PS fue inferior a dos en casi un 90% de la serie.

Se ha descrito que aquellos pacientes que sufren un CP y son de raza negra, presentan una serie de peculiaridades. De forma general se ha identificado que en dicho subgrupo, cuando se realiza el diagnóstico de CP suele existir un nivel sérico de PSA más alto, junto con una puntuación en la escala de Gleason peor, así como el estadio suele ser más avanzado (249). Por contra, el riesgo del CP es inferior en los hombres de ascendencia asiática que residen en Asia respecto a los hombres blancos que viven en los EEUU. Paradójicamente, el riesgo se equipara entre hombres asiáticos y blancos que viven en EEUU



(250). En nuestra muestra el 100% de los pacientes atendidos fueron caucásicos, por lo que no pudimos identificar la existencia de estas diferencias comentadas a nivel internacional. No obstante, la emigración y la progresiva globalización de la sociedad, tiene que llevarnos a tener en cuenta esta situación, dado que el genotipo y el fenotipo, es un factor nada desdeñable en esta y otras patologías (190).

En nuestro trabajo, el grupo de riesgo más frecuente que se incluyó fue el CP de riesgo intermedio 39,6%, similar a la mayoría de ensayos aleatorizados de HM (161,170,224,225,228,251). Además, el 37,1% de los pacientes presentaron un CP de alto o muy alto riesgo, lo que corresponde a una proporción más alta de CP avanzado respecto a la mayoría de los estudios aleatorizados de HM. De manera habitual, las cifras de alto riesgo oscilan entre el 0-35%, exceptuando al estudio holandés HYPRO que presentó una cifra llamativamente alta (el 74% eran CP de alto riesgo) (161,169–171,224,225,228,251).

#### 6.2.2. Empleo de hormonoterapia

La combinación de HT y RT confieren una mayor SG en comparación con cualquiera de las dos terapias, administradas de forma independiente, en pacientes con CP localizado de alto riesgo y localmente avanzado (252–255). En los tumores de riesgo intermedio, la adición de TDA durante la RT presenta un papel controvertido. Los datos retrospectivos sugieren que la TDA beneficia solo a los pacientes con factores de riesgo desfavorables (256,257). Hasta





donde conocemos, no existe una duración concreta sobre la duración adecuada de la terapia hormonal (161,168,225,228,251). En el estudio HYPRO aproximadamente un 66% de los pacientes fueron tratados con TDA con una mediana de duración de 32 meses. En el ensayo de Pollack et al. un 33% recibió tratamiento hormonal durante 9 meses y finalmente en el estudio de Hoffman et al. se trataron con TDA aproximadamente un 25% de los pacientes. En nuestro trabajo el 52,5% de los pacientes recibieron HT, la mayoría aLHRH (96,2%), con una duración media de 22,8 meses. Sin embargo, identificamos que, en el grupo de HM, el tiempo de tratamiento con la HT fue superior respecto al grupo con FC. Este hecho pudo estar motivado por el grupo de pacientes que recibimos del área sanitaria del Hospital Universitario de Valme. En este grupo las pautas de HT fueron marcadas por el equipo de urología de dicho centro, las cuales eran respetadas. No obstante, las dosis y el tipo de RT aplicada si fue realizada de forma homogénea por el equipo de nuestra unidad. En este sentido, debemos resaltar que la HT teóricamente podía haber jugado un papel beneficioso en estos pacientes por varios motivos. Por un lado, la HT reduce el tamaño de la glándula prostática, disminuyendo el volumen a irradiar y por tanto el riesgo de toxicidad radioinducida. Independientemente, provoca la inhibición de la repoblación celular durante la irradiación y tiene un efecto directo de apoptosis sobre las células tumorales mediante un fenómeno de inmunomodulación. Por último, la TDA puede actuar erradicando micrometástasis ocultas (258). Independientemente, debemos señalar que, a pesar de la citada diferencia en la duración de la HT, cuando evaluamos la distribución del tipo de HT entre los grupos, así como su papel predictivo en relación con la toxicidad y mortalidad, no encontramos diferencias estadísticamente significativas que pudieran



considerar dicha variable como un factor de confusión en nuestros hallazgos entre la utilización de RT con FC e HM.

### 6.2.3. Técnicas de control de imagen

Es importante destacar que el control de imagen realizado al posicionar a los pacientes antes del tratamiento fue imagen portal o MV-CBCT. Al respecto, hay que señalar que la imagen portal no permite la visualización de la glándula prostática y que el sistema de MV-CBCT emplea haces de fotones que otorgan información anatómica relevante del paciente pero tampoco posibilita obtener imágenes de suficiente calidad, en términos de contraste y resolución espacial, que permitan localizar la próstata (259). En consecuencia, la tecnología de la que disponíamos durante nuestro estudio no nos permitía realizar IGRT y por tanto los márgenes del PTV eran idénticos, independientemente de la técnica de imagen que se utilizara. La característica común de las diferentes modalidades de IGRT es que permiten obtener imágenes que localizan la glándula prostática para poder corregir su movimiento, ocasionado fundamentalmente por cambios en la distensión de la vejiga y el recto (260–262). Si no se tienen en cuenta los cambios de posición de la próstata, existe la preocupación por un incremento de la toxicidad, debido a una mayor irradiación de tejido normal, particularmente con los gradientes de dosis pronunciados en muchos planes de IMRT, y una reducción del control local. Esto debe sopesarse con el hecho de que la IGRT puede conducir a una mayor utilización de recursos, procedimientos adicionales, administración de una mayor dosis de radiación y un riesgo de infección local o sepsis debido a la colocación de marcadores fiduciales. Se han realizado



evaluaciones clínicas que comparan los beneficios sobre el control local y la reducción de la toxicidad con IGRT (263–265). Asimismo, el ensayo CHHiP llevó a cabo un subestudio fase 2 que aleatorizaba a los pacientes a IGRT o no IGRT (161). A los dos años, no hubo diferencias significativas en la toxicidad GI o GU grado 2 en pacientes tratados con o sin IGRT (266). No obstante, existe un volumen mayor de datos, con HM y HE, respecto a la seguridad y eficacia del tratamiento utilizando IGRT (228), mientras que sin IGRT los estudios son limitados (267,268), no incluyen HE y emplean volúmenes de tratamiento generalmente más amplios. Por estos motivos, la ASTRO junto a la ASCO y AUA recomiendan de forma general el uso rutinario de IGRT, particularmente si los márgenes de PTV son reducidos, si bien señalan que existen diferentes modalidades para evaluar la posición de la próstata como la ecografía, los marcadores fiduciales, el KV-CBCT y el seguimiento en tiempo real mediante transpondedores electromagnéticos (223). En definitiva, cada sistema tiene sus propias ventajas y desventajas al comparar el aumento de la dosis de radiación, los procedimientos invasivos adicionales necesarios, el coste, la precisión y el tiempo empleado en el tratamiento (269–272). Encontramos varios estudios que comparan estas tecnologías con respecto a los resultados y a la precisión, pero no se ha identificado el beneficio definitivo de una modalidad sobre otra (270,271,273,274). Por tanto, hasta que dispongamos de una evidencia adecuada sobre el beneficio de estas tecnologías, depende de cada institución el determinar la modalidad apropiada para la realización de IGRT.



#### 6.2.4. Tratamiento del cáncer de próstata mediante radioterapia

En los últimos años se ha identificado que la escalada de dosis RT en el CP, ha supuesto una mejoría en el control bioquímico de la enfermedad (164,165). Sin embargo, dicha intensificación de la dosis también supone incrementar el número de sesiones de tratamiento, siendo la duración total de ocho semanas o superior. También debe tenerse en consideración que, estos regímenes de tratamiento prolongados provocan: mayor probabilidad de imprecisiones geométricas al haber más colocaciones del paciente para aplicar el tratamiento, aumento del riesgo de interrupciones de RT, incremento en el consumo de recursos, así como molestias para el paciente, especialmente en las personas de edad avanzada.

El desarrollo tecnológico que se ha producido en la última década en el campo de la oncología radioterápica junto a una mejor comprensión de los mecanismos biológicos subyacentes, a nivel celular y molecular, permiten utilizar esquemas de tratamiento hipofraccionados en el CP, que reducen el número de sesiones de RT sin comprometer la eficacia del tratamiento (275). Es importante destacar que cuando iniciamos el tratamiento hipofraccionado, en 2014, se habían publicado pocos ensayos de HM aleatorizados y además utilizaban dosis de tratamiento que actualmente se consideran bajas, con escaso número de pacientes o de seguimiento (224,226–228,276).

En el CP el tamaño del margen del PTV, según centros de amplia experiencia, oscila entre 5 mm y 15 mm. Lo deseable es que cada centro calcule



sus márgenes de PTV teniendo en cuenta la tecnología de tratamiento de la que dispone y sus propios datos de incertidumbre (142). En nuestro estudio los márgenes que aplicamos sobre el CTV (próstata +/- VVSS) para elaborar el PTV fueron de 10 mm en todas las direcciones, excepto en dirección posterior que fue de 6 mm. Actualmente, en nuestra unidad hemos reducido dichos márgenes gracias al uso de IGRT, siendo en el HM de 7 mm en todas las direcciones, excepto en dirección posterior que es de 5 mm y en el caso de SBRT prostática 5 mm también isotrópicos, excepto 3 mm posterior.

En nuestro trabajo la dosis prescrita al PTV en la próstata, en el brazo de HM, osciló entre 62,4 y 73,3 Gy, con una media de 69,9 Gy (DE+/-1,2), y un fraccionamiento de entre 2,2 y 2,5, media de 2,4 Gy (DE+/-0,04). Hay que destacar que no hubo diferencias significativas entre las DBEs de las dosis prescritas, ni recibidas en el PTV próstatico, calculadas con un coeficiente  $\alpha/\beta$  de 1,5 Gy, entre el esquema de FC y el HM. Actualmente los esquemas hipofraccionados más utilizados son 60 Gy en 20 fracciones durante 4 semanas o 70 Gy en 28 fracciones durante 5,5 semanas. No hemos identificado estudios aleatorios concluyentes para considerar un esquema sobre el otro y, por tanto, la elección se guía esencialmente por el protocolo del centro hospitalario, las preferencias del paciente y el médico responsable (223). La dosis prescrita al PTV próstata en DBE, teniendo en cuenta un coeficiente  $\alpha/\beta$  de 1,5 Gy presentó una media de 182,2 Gy (DE+/-2,35), similar a la de los principales estudios de HM que utilizan dosis escaladas (161,169–171,228,251,277). Respecto a la dosis prescrita al PTV sobre VVSS se observan diferencias significativas entre los dos brazos del trabajo, tanto en DBE como en EQD2 siendo superiores con



el FC. Del mismo modo, la dosis máxima recibida en VVSS también fue superior en los pacientes tratados con FC. Esta diferencia puede explicarse por una mayor proporción de pacientes con afectación de VVSS en el grupo con FC, debido a que en estos casos es preciso incrementar la dosis administrada en las VVSS.

Cuando se evalúa la dosis en EQD2 sobre recto y vejiga, con un coeficiente  $\alpha/\beta$  de 3, se advierte que es superior en el grupo tratado con el esquema de FC, en todos los parámetros analizados y seleccionados por ser dosis de referencia para establecer las restricciones a recto y vejiga según el estudio QUANTEC (143). Nuestros resultados se encuentran en consonancia con la teoría radiobiológica del tratamiento hipofraccionado, que indica que si asumimos que el coeficiente  $\alpha/\beta$  del CP es inferior al de los tejidos sanos adyacentes, con un coeficiente  $\alpha/\beta$  para próstata en torno a 1,5 (156–163) y para recto y vejiga de 3-5 Gy, mejora la relación terapéutica en el CP en comparación con el FC para esquemas con DBE similares (164,165).

Algunos autores consideran la irradiación de la pelvis en caso de existir un riesgo de afectación ganglionar superior al 15% siguiendo el esquema de las tablas de Partin (278). En nuestra serie únicamente en un 2% de los casos se administró RT sobre estructuras ganglionares. No obstante, el papel de la radioterapia en la pelvis es discutible y continúa siendo objeto de controversia (279).



En relación con el papel de los esquemas de RT con HM en el tratamiento del CP, si revisamos la literatura, podemos indicar que encontramos datos de ensayos clínicos (Anexo XIII) que podríamos agruparlos de la siguiente forma:

#### 6.2.4.1. Hipofraccionamiento moderado: estudios aleatorizados de superioridad

Actualmente disponemos de resultados de cinco estudios aleatorizados de superioridad en los que se compara HM con FC.

En el ensayo de Lukka et al. se incluyeron 936 pacientes que se aleatorizaron a 66 Gy en 33 fracciones (6,5 semanas) o 52,5 Gy en 20 fracciones (4 semanas) (226). La técnica de RT que se utilizó fue 2D y no se permitía el uso de TDA. El tratamiento con HM presentó peores resultados en cuanto al fracaso bioquímico a 5 años (60% vs 53%;  $p < 0,05$ ) y toxicidad grado 3-4 GI y GU (11 vs 7%). Como sucede en nuestro trabajo, después de un tiempo de seguimiento similar (alrededor de 5 años), no se encontraron diferencias en la toxicidad GI y GU entre los dos brazos del estudio.

En el trabajo de Yeoh et al. se randomizaron 217 pacientes a 64 Gy en 32 fracciones (6,4 semanas) o 55 Gy en 20 fracciones (4 semanas). La técnica de RT que se utilizó fue 2D o 3D (227). Después de una mediana de seguimiento de 90 meses, la SLFb fue significativamente mejor para el brazo hipofraccionado (53% vs 34%;  $p < 0,05$ ), sin diferencias significativas en la toxicidad GI y GU o la SG.



Si bien estos dos estudios fueron los primeros en demostrar la viabilidad del HM presentaban la limitación de que las dosis de los brazos no eran isoeffectivas y además eran inferiores a las que a actualmente consideramos como estándar. Resaltar que, las técnicas de RT utilizadas en dichos trabajos hoy en día se considerarían obsoletas. Por tanto, no se pueden obtener conclusiones definitivas de toxicidad y eficacia de estos trabajos.

Los otros tres ensayos si utilizan escalada de dosis, siendo en el grupo control de 75,6-80 Gy con fracciones de 1,8-2 Gy y en el grupo con HM de 62-72 Gy con fracciones de 2,4-3,1 Gy, lo que supone una reducción de la duración del tratamiento de unas 8 semanas a 4-6 semanas. En ninguno de estos estudios, tras un seguimiento de aproximadamente 5 años, se encontraron diferencias significativas en toxicidad, ni en el control de la enfermedad, incluso en el estudio de Hoffman et al. el HM mostró mejor control del CP (228,251,280).

El problema de estos tres estudios es que sus tamaños muestrales fueron escasos por lo que resulta difícil obtener una conclusión sobre si los dos enfoques terapéuticos eran realmente equivalentes.

#### 6.2.4.2. Hipofraccionamiento moderado: estudios aleatorizados de no-inferioridad

Hay cuatro ensayos aleatorizados de no-inferioridad, multicéntricos, que evalúan el HM en el CP: CHHiP (161,162,276), HYPRO (168,170), RTOG 0415 (171) y PROFIT (225). En estos estudios la dosis en los brazos tratados con HM





varía de 57 a 70 Gy, con un fraccionamiento de 2,5-3,4 Gy por sesión. En general, estos trabajos demuestran que la seguridad y eficacia del FC son similares a los del HM, tal y como sucede en nuestra muestra.

El mayor de estos trabajos es el estudio CHHiP (161,162,276) donde 3.216 pacientes fueron aleatorizados a recibir 74 Gy en 37 fracciones, con una duración de 7,4 semanas, 60 Gy en 20 fracciones con una duración de 4 semanas, o 57 Gy en 19 fracciones con una duración de 3,8 semanas. El estudio se diseñó para que los fraccionamientos fueran isoefectivos teniendo en cuenta un  $\alpha/\beta$  de 2,5 Gy, para el esquema de 60 Gy, y un  $\alpha/\beta$  de 1,5 Gy, para el esquema de 57 Gy. La técnica de radioterapia utilizada fue IMRT. La mayoría de los pacientes presentaban CP de riesgo intermedio (73%). Tras una mediana de seguimiento de 62,4 meses, la SLFb y la supervivencia libre de fracaso clínico (SLFc) a los 5 años fue del 88,3% en el brazo de 74 Gy (IC 95% 86,0-90,2%), 90,6% en el brazo de 60 Gy (IC 95% 88,5-92,3%) y 85,9% en el brazo de 57 Gy (IC 95% 83,4-88,0%). El brazo de 60 Gy no fue inferior al de 74 Gy (HR 0,84, IC 90% 0,68 - 1,03; p= 0,0018) pero no se pudo afirmar no inferioridad para 57 Gy en comparación con 74 Gy (HR 1,20, 0,99–1,46, p=0,48). La mortalidad global fue similar para los tres brazos, 8,6, 6,8 y 8,1% en el brazo de 74 Gy, 60 Gy y 57-Gy respectivamente. En relación con la supervivencia libre de metástasis no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. En relación con la toxicidad, a los 5 años no se encontraron diferencias entre los grupos respecto a los efectos secundarios. Por tanto, el ensayo CHHiP proporciona evidencia convincente para utilizar el HM y sus autores recomiendan



el fraccionamiento de 60 Gy en 20 fracciones, con una duración de 4 semanas como el nuevo tratamiento estándar del CP localizado.

En 2016 se publicaron los resultados finales del estudio *Hypofractionated irradiation for prostate cancer* (HYPRO) (168–170), que incluyó 804 pacientes con CP. Los dos tipos de fraccionamiento que se compararon fueron 64,6 Gy en 19 fracciones, 3 fracciones a la semana, con una duración de 6,5 semanas o 78 Gy en 39 fracciones, 5 fracciones a la semana, con una duración de 7,8 semanas. La mayoría de los pacientes en este estudio fueron de alto riesgo (> 70%), y el 66% recibieron HT concomitante. El objetivo primario era la supervivencia libre de recaídas a los 5 años. Un objetivo adicional, fue la incidencia de toxicidad GU y GI grado 2 o superior. La mediana de seguimiento fue de 60 meses y no se encontraron diferencias en la supervivencia libre de recaídas a los 5 años entre el tratamiento con HM y no HM, 77,1% vs 80.5% respectivamente,  $p=0,36$ . Tampoco hubo diferencias en la toxicidad GU aguda grado 2 o superior (HM: 60,5%, IC 95% 55,8-65,3; FC: 57,8%, IC 95% 52,9-62,7%). Se identificó mayor toxicidad tardía GU grado 3 con el esquema de RT con HM (19% vs a 12%;  $p=0,021$ ). Probablemente, esta toxicidad podría estar relacionada con una mayor DBE en los órganos en riesgo en el brazo hipofraccionado de este estudio. Además, en comparación con el estudio CHHiP, en HYPRO se incluyó una mayor proporción de VVSS en el volumen de dosis alta, que podría explicar también que la toxicidad fuera superior (161,162,276).

Otro ensayo de no inferioridad es el RTOG 0415 (171) que aleatorizó a 1.092 pacientes, con enfermedad de bajo riesgo, a 73,8 Gy en 41 fracciones,



con una duración de 8,2 semanas o 70 Gy en 28 fracciones con una duración de 5,6 semanas. La mediana de seguimiento fue de 5,8 años. En este trabajo el esquema con HM no fue inferior al estándar con respecto a la SLE a los 5 años (HR 0,85; IC 95%: 0,64-1,14%;  $p < 0.001$ ), SLFb (HR 0.77, IC 95% 0,51-1,17%;  $p < 0.001$ ) y la SG (HR 0,95, IC 95% 0,64-1,41%;  $p=0,008$ ). En cuanto a la tolerancia, los eventos adversos agudos no difirieron significativamente en los dos brazos del estudio, sin embargo, el brazo con HM tuvo mayor toxicidad GI y GU tardía de grado 2-3 (22,4% vs 14%; RR 1,55-1,59 y 29,7 vs 22,8%; RR 1,31-1,59 respectivamente). Los autores concluyeron que la eficacia del HM no es inferior al FC, aunque la toxicidad tardía GI y GU grado 2 y 3 es mayor.

El estudio PROFIT es el último estudio fase III publicado hasta la fecha e incluye a 1206 hombres con CP de riesgo intermedio, asignados al azar a 60 Gy en 20 fracciones, con una duración de 4 semanas o 78 Gy en 39 fracciones con una duración de 7,8 semanas(163,225). Ningún paciente recibió tratamiento hormonal asociado a la RT. Tras una mediana de seguimiento de 6 años, no se encontraron diferencias significativas en cuanto al fracaso bioquímico a 5 años (HR 0,96, 90% CI 0,80-1,15), toxicidad GI y GU aguda grado 3 o superior o SG. Resaltar que se observó una tendencia hacia una menor toxicidad tardía en el grupo del HM (3,5 vs 5,4%, IC 95% -4,3-0,43%). Los autores del estudio PROFIT concluyen que, para los pacientes con enfermedad de riesgo intermedio, el HM no es inferior al FC, tanto en lo que se refiere a la eficacia como a la toxicidad aguda y tardía. Por último, debemos destacar que comparando PROFIT y CHHiP, el uso de HT en algunos pacientes en el estudio CHHiP parece mejorar



el control bioquímico en un 10%, aunque el impacto del HM es similar con o sin HT.

Es importante destacar que en la mayoría de los estudios sobre HM se utilizó IGRT.(163,168–171,225,228,251) No obstante, en el estudio de no inferioridad de mayor tamaño, el ensayo CHHiP, se permitía el tratamiento con IMRT con o sin IGRT. Además, en los dos primeros trabajos publicados, el de Yeoh et al. y Lukka et al. no solo no utilizaban IGRT, sino que además tampoco se empleaba IMRT, incluso en el de Yeoh et al. se podía realizar RT en dos dimensiones, y tampoco se realizó IGRT en el ensayo de Arcangeli et al. En los ensayos en los que no se realizó IGRT se aplicaron mayores márgenes para la delimitación del PTV(161,162,276).

En definitiva, el panel de expertos de la ASTRO y la AUA, en noviembre de 2018, en base a los estudios prospectivos expuestos, publicaron la recomendación de ofrecer HM en pacientes con CP de riesgo bajo, intermedio y alto que van a recibir tratamiento con RT (223). Respecto a la dosis, indican que dado que no se han realizado ensayos comparativos para discernir el fraccionamiento óptimo, aconsejan utilizar 60 Gy en 20 fracciones o 70 Gy en 28 fracciones, ya que estos esquemas cuentan con el apoyo de la literatura más sólido. También recomiendan el uso de IGRT y evitar métodos menos modernos como la RT3D no modulada.



#### 6.2.4.3. Nuevos esquemas de radioterapia

Gracias a los resultados de este trabajo, hemos podido constatar en nuestra población la seguridad de la RT con HM. Hemos de resaltar que durante este tiempo las técnicas y los esquemas de RT han continuado su avance. Concretamente, en este momento se realizan esquemas más complejos que los que han sido objeto de esta tesis. Por tanto, el haber objetivado que el HM evaluado en este estudio cumple con las garantías necesarias, supone para nosotros el primer escalón que debemos considerar a la hora de aplicar con seguridad nuevas técnicas en nuestra unidad.

Concretamente, múltiples estudios prospectivos no aleatorizados han evaluado la SBRT, sugiriendo perfiles de toxicidad y control de la enfermedad similares a la RT con FC. Disponemos de dos metanálisis con resultados oncológicos y de toxicidad muy favorables, al revelar una toxicidad tardía grado 3 o superior inferior al 2% (281,282). Estos datos son respaldados por dos ensayos fase III publicados recientemente (267,268). Los resultados del ensayo fase 3 aleatorizado, de no inferioridad, HYPO-RT-PC con resultados a 5 años se publicaron en 2019. En este ensayo, con 1.200 pacientes, de 12 centros de Suecia y Dinamarca, con CP de riesgo intermedio (90%) y alto (10%), se asignaron al azar a 78 Gy en 39 fracciones o 42,7 Gy en 7 fracciones. Solo se irradió la glándula prostática, con un margen de 7 mm. El 80% de los pacientes recibieron RT3DC y el 20% IMRT y se consiguió una supervivencia sin fallo, bioquímico o clínico, a los 5 años del 84% en ambos brazos, lo que apoya la no inferioridad de la SBRT prostática. Los efectos secundarios agudos (tanto GU



como GI) fueron mayores en el grupo de siete fracciones al final del tratamiento, pero la toxicidad tardía fue similar entre los dos brazos, excepto por la mayor toxicidad urinaria al año en el brazo ultrafraccionado (RTOG  $\geq 2$ , 6% frente a 2%,  $p=0,037$ ). Estos resultados son similares a los de los ensayos con HM, en los que se objetiva una tendencia a una toxicidad aguda transitoriamente más alta con el hipofraccionamiento, pero sin diferencias en la toxicidad tardía (268). El estudio PACE-B es el segundo ensayo fase III del que disponemos y se publicó de manera prácticamente simultánea a HYPO-RT-PC. En esta ocasión se compara SBRT (36,25 Gy en 5 fracciones) con esquemas más convencionales (78 Gy en 39 fracciones o 62 Gy en 20 fracciones). No hubo diferencias en las toxicidades agudas entre los grupos y menos del 1% de los pacientes en cualquiera de los grupos desarrollaron toxicidad aguda de grado  $\geq 3$  (267).

#### 6.2.5. Toxicidades tras el tratamiento mediante radioterapia

El objetivo principal del tratamiento con RT es administrar una dosis elevada tumoricida sobre el carcinoma mientras se mantiene la dosis en las estructuras normales adyacentes por debajo de su tolerancia. Por tanto, el factor limitante más importante al irradiar es la tolerancia del tejido sano. Este objetivo ha sido facilitado por progresos tecnológicos significativos que se han producido en las últimas décadas. Como ya mencionamos en la introducción, el CP presenta características poco comunes al compararlo con otros tumores sólidos ya que se estima que su proporción  $\alpha/\beta$  es menor que la de los órganos circundantes en riesgo (159,160,283). Esta relación hace que el uso del HM, es



decir, el suministro de más de los 2 Gy convencionales por fracción sea atractivo como un medio para mejorar potencialmente la proporción terapéutica.

La adopción de la RT3DC a finales de la década de los 80 y la posterior introducción de la IMRT a mediados de los 90, permitió la escalada de dosis de RT en el CP. De esta manera, se lograban preservar los tejidos normales adyacentes y permitían una mayor precisión en las dosis prescritas (167). En el estudio fase III del Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0126, en el que se aleatorizaron a los pacientes a recibir 70,2 Gy o 79,2 Gy, se permitía el uso tanto de RT3DC como de IMRT (221). En los pacientes que recibieron 79,2 Gy, la toxicidad GI y GU grado 2 o superior fue significativamente inferior con IMRT que con RT3DC (15,1% vs 9,7%). De esta manera se confirmaba que, la IMRT permite originar distribuciones de dosis mejor conformadas sobre el cáncer y reducir la dosis a los órganos de riesgo. El CP es un ejemplo claro del impacto que puede tener una mayor dosis de RT en términos de control tumoral. Los ensayos aleatorizados han confirmado que el aumento de dosis de RT hasta alcanzar valores de 76-80 Gy, con FC de 2 Gy al día y cinco días a la semana, mejora la SLFb (217–221,284) (Tabla 7/ANEXO). En nuestra muestra, la mayoría de los pacientes se trataron con dosis escalada (FC: 97,5%; HM: 98,8%) y en todos los pacientes la técnica de planificación empleada fue IMRT, de manera directa (“*forward planning*”) o inversa (“*inverse planning*”), en todos los casos.

Para la aprobación del tratamiento, además de la valoración del HDV, también se debe revisar atentamente las distribuciones de dosis absorbidas en



cada imagen o corte de TC (o en tres dimensiones) para confirmar que el PTV recibe la dosis adecuada, mientras que los órganos de riesgo reciben la menor dosis posible (285). En aquellos casos difíciles y cuando se empleen técnicas de irradiación complejas, la ICRU 83 recomienda para evaluar los planes de tratamiento, además del HDV, otros datos que nos aporten una mayor información (285). Por ejemplo, es importante que se informe de conceptos tales como: la probabilidad de control tumoral (TCP, *tumor control probability*), la probabilidad de complicación de tejido normal (NTCP, *Normal Tissue Complications Probability*), el índice de conformidad (muestra el grado en que la región de dosis altas se conforma al PTV) y el índice de homogeneidad (muestra lo homogénea que es la distribución de la dosis de prescripción en el PTV).

Los principales estudios fase III sobre HM utilizaron diferentes sistemas de puntuación para analizar la toxicidad, hecho que habitualmente hace más compleja la comparación de las mismas entre las poblaciones y los estudios. En el ensayo CHHiP, las reacciones adversas se clasificaron utilizando el sistema de puntuación de la RTOG para la toxicidad aguda (176) y las tardías mediante el sistema de puntuación *Late Effects on Normal Tissues: Subjective/Objective/Management* (177) y el del *Royal Marsden Hospital* (218). En el estudio HYPRO se utilizó la escala RTOG/EORTC (169), en el ensayo RTOG 0415 los criterios CTCAE v.3.0 (286) y en el PROFIT no se indica el método empleado. Toda esta heterogeneidad en la clasificación de las toxicidades nos llevó a que en nuestra serie la recogida de toxicidades se realizara mediante la escala de puntuación CTCAE v.4.0, que como se comentó anteriormente, permite incluir el elemento de calidad de vida. Además, la escala





CTCAE tiene la ventaja respecto a puntuación RTOG, de clasificar cada síntoma según la gravedad, mientras que la puntuación RTOG unifica varios síntomas. Actualmente la escala CTCAE es la más frecuentemente utilizada, en el CP, al considerarse más específica y facilitadora para las comparaciones en las investigaciones futuras (287).

En nuestro trabajo se objetivó, mediante análisis univariado, que el uso de MV-CBCT, aumentaba más de dos veces el riesgo de presentar toxicidad rectal en cualquier momento del seguimiento. Estos resultados pueden estar justificados porque realmente el MV-CBCT fue utilizado en pacientes con mayor complejidad. En este sentido, de forma involuntaria y artificial dicha variable se asoció con determinadas características clínicas de los pacientes. El sistema de imagen, MV-CBCT, era el que disponía el LINAC *Siemens Oncor®* y, generalmente, los pacientes que presentaban una mayor dificultad para cumplir las restricciones en los órganos de riesgo (fundamentalmente recto y vejiga) eran tratados en este LINAC debido a que su CLM al estar compuesto por láminas de 0,5 cm, frente a las del LINAC *Siemens Primus®* de 1 cm, permitía una mejor conformación al PTV.

Tal y como consta en nuestros resultados, no hubo diferencias entre los brazos de tratamiento para la toxicidad rectal y vesical, de cualquier tipo de grado, incluso fue inferior con la RT con HM, del 69,5% comparada con el 92,4% que mostró el FC. Al analizar las toxicidades grado 2 o superior se observó una tendencia, no significativa, a un menor porcentaje de rectorragia grave en el grupo de pacientes tratados con HM. Al igual sucedió con la incontinencia y la



retención urinaria. No obstante, la proctitis y la cistitis, grado 2 o superior, si fue significativamente más frecuente en el grupo FC, del 25,4 Vs. 17,8 ( $p=0,009$ ) y 58,5 Vs. 32,9% ( $p<0,001$ ). La reducción de la toxicidad con el régimen HM es consistente con el modelo lineal-cuadrático que predice una DBE más baja para tejidos normales con un  $\alpha/\beta$  de 3 a 5.

Los cuatro principales estudios aleatorizados sobre HM (CHHiP, HYPRO, RTOG 0415 y PROFIT) muestran una incidencia de toxicidad tardía grado 3 o superior notablemente baja (1-4%). No obstante, presentan discrepancias en cuanto a la toxicidad tardía. Los estudios HYPRO y RTOG 0415, en los que hubo, un aumento modesto en la toxicidad tardía, en el primero GI y GU grado 2 o superior y en el segundo GU grado 3 con el HM. Mientras que en el estudio CHHiP no se observaron diferencias en la toxicidad tardía, en el estudio PROFIT fue menor la toxicidad tardía con el HM. Estas diferencias pueden explicarse en parte por la diferente DBE de los brazos de FC y de HM de cada estudio. Suponiendo un  $\alpha/\beta$  de 3,0 Gy para vejiga y recto, la DBE del brazo hipofraccionado en el estudio HYPRO y RTOG es más alta que en el brazo control (138 Gy Vs. 130 Gy y 128 Gy Vs. 118 Gy respectivamente). Sin embargo, en el estudio CHHiP la DBE del FC es similar a la del HM (123 Gy Vs. 120 Gy) y en el estudio PROFIT es menor que en el brazo control (120 Gy Vs. 130 Gy). En nuestra serie no hubo diferencias en la DBE de la próstata, pero si en la de las VVSS con una media de 190,6 (DE +/- 7,3) para el FC Vs. 170,0 (DE +/- 5) para el HM, que puede explicar que la toxicidad sea superior con el FC.



### 6.2.5.1. Toxicidad Gastrointestinal

En relación con la toxicidad GI, si se usa la IMRT y la IGRT para la escalada de dosis, la toxicidad rectal tardía grave (grado 3 o superior) es aproximadamente del 2-3% similar a la observada con dosis más bajas de RT (184–186,288,289). En nuestro estudio la toxicidad GI grado 3 o superior se encontró alrededor del 2%, por lo que es similar a los trabajos comentados. El grupo del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* analizaron la toxicidad tardía en 1.571 pacientes con CP estadio T1-T3 tratados con RT3DC o IMRT con una dosis de entre 66 Gy y 81 Gy (129). Tras una mediana de seguimiento de diez años, la toxicidad GI (aguda y tardía) grado 2 o superior fue del 5% con IMRT frente al 13% con RT3DC. La incidencia de toxicidad GI tardía grado 2 o superior fue del 20% en pacientes tratados con 81 Gy frente al 12% en pacientes tratados con dosis más bajas. La toxicidad GI grado 3 fue del 1%. Estos datos sugieren que la IMRT puede proteger con éxito al recto y traducirse en una menor toxicidad GI tardía.

En varios ensayos, incluyendo RT con FC o HM, se ha observado que la morbilidad rectal es inferior cuando menos del 25% del volumen rectal recibe dosis por debajo de los 70 Gy. Se ha identificado que disminuye la incidencia de sangrado rectal al 1% de los pacientes cuando el V65 es inferior al 23% y aumenta hasta el 10% si el V65 es superior al 28% (290–292). Concretamente, en nuestros resultados se evidencia que dichos parámetros estuvieron especialmente en rango, aunque con diferencias entre los grupos de tratamiento. Es decir, el grupo de FC recibió una mediana de V65 del 5% (RI 2-9%) frente al



grupo de HM con un 1,5% (RI 1-3%);  $p < 0,0001$ . Estas diferencias en las dosis no se llegaron a traducir en un mayor incremento en la rectorragia grave, aunque es cierto que se identifica una tendencia a presentar un mayor porcentaje en el grupo con FC (14,4% Vs. 10,9%;  $p = 0,054$ ). No obstante, el análisis univariante, señalaba que un aumento de un punto en los porcentajes de dosis comprendidos entre los 60, 65 y 70 Gy sobre el recto incrementaban hipotéticamente el riesgo de sufrir dicha toxicidad.

#### 6.2.5.2. Toxicidad Genitourinaria

El grupo del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* analizaron la toxicidad tardía en 1.571 pacientes con CP estadio T1-T3 tratados con RT3DC o IMRT con una dosis de entre 66 Gy y 81 Gy (129). La incidencia a 10 años de toxicidad GU tardía grado 2 o superior fue del 15%. Los pacientes tratados con 81 Gy, y uso de IMRT, tuvieron una incidencia del 20% de síntomas GU a los 10 años, en comparación con un 12% para los pacientes tratados con dosis más bajas ( $p = 0,01$ ). En cuanto a la incontinencia urinaria, tras RT, es una complicación rara, siendo la incidencia de incontinencia urinaria grado 2 o superior del 1% aproximadamente (129,293–295). En nuestros resultados, al usar el esquema de HM, no se identificó ningún caso. Determinados trabajos, teorizan que dicha complicación se encuentra relacionada con RTU previas (296). En nuestra serie, en el análisis de Cox fue llamativo que el sondaje vesical previo, se comportaba como variable que aumentaba el hipotético riesgo de incontinencia urinaria grave. En relación a la RTU previa, quisiéramos resaltar que, aunque no alcanzaba significación estadística, el comportamiento de los



parámetros del IC95% nos dan idea del peso que pudiera tener dicha variable, si bien, el escaso número de pacientes con esta característica, no nos permitió un análisis más profundo de esta toxicidad.

En nuestros resultados hemos identificado que existen variables como el sondaje, la RTU y la presencia de hemorroides, que incrementan algunas toxicidades. Este hecho nos puede permitir una mejor atención de los pacientes con estos antecedentes, así como un seguimiento más exhaustivo de los mismos (más revisiones, información al paciente más detallada y precisa, entre otras).

Probablemente, la reducción de dosis sobre el recto, durante la planificación es evidente que disminuye las complicaciones a este nivel. Si bien, hay trabajos en los que toman medidas adicionales, incluido el uso de espaciadores próstata-rectales, los cuales parecen ser útiles para reducir el riesgo de toxicidad rectal tardía (297).

#### 6.2.6. Pronóstico de los pacientes con cáncer de próstata tratados mediante radioterapia

##### 6.2.6.1. Fallo del tratamiento radioterápico

Cuando analizamos las hipotéticas variables que pudieran estar relacionadas con el fallo del tratamiento, entendido como fallo bioquímico y/o clínico, pudimos objetivar que tanto la puntuación en la escala de Gleason, el estadiaje según la TNM, el Nadir de PSA y el valor inicial del PSA en el momento



del diagnóstico, presentaban un papel de forma independiente en nuestro análisis multivariante.

Debemos resaltar que prácticamente desde su definición en 1966, la puntuación alcanzada en la escala de Gleason es uno de los predictores más fuertes del desenlace en pacientes diagnosticados de CP (35,298).

El objetivo del sistema de clasificación TNM es combinar pacientes con un resultado clínico similar (Anexo III). De esta manera, se puede desarrollar el diseño de ensayos clínicos en poblaciones de pacientes relativamente homogéneas, comparar datos clínicos y patológicos obtenidos de diferentes hospitales y desarrollar recomendaciones para el tratamiento de estas poblaciones de pacientes.

Como ya se indicó, el nadir del PSA es el nivel mas bajo del PSA tras la RT. No existe un valor óptimo del nadir de PSA tras el tratamiento aunque alcanzar un valor inferior a 0,5 ng/ml parece asociarse a mejores resultados (299). Por otra parte, períodos prolongados desde el tratamiento hasta el nadir de PSA se correlacionan positivamente con una supervivencia libre de metástasis mientras que el aumento del PSA tras la radioterapia es indicativo de enfermedad metastásica (300,301).

El fallo bioquímico es difícil de predecir porque el comportamiento del CP es muy variado. Este motivo ha llevado a la búsqueda de herramientas que ayuden a individualizar el tratamiento de cada paciente integrando diferentes



factores pronósticos. En este sentido los nomogramas son métodos estadísticos establecidos a partir de diversos parámetros, para predecir el pronóstico del cáncer. Los más utilizados son las tablas de Partin, el nomograma de Kattan (o nomograma del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*) y la puntuación del *Cancer of the Prostate Risk Assessment Post-Surgical* (CAPRA-S). (278) (302,303) (304,305) (306) (307)

En primer lugar, los nomogramas de Partin representan un modelo predictivo del resultado del estadio patológico tras PR y tiene en cuenta tres variables preoperatorias: el PSA, el estadio clínico y la puntuación de Gleason de la biopsia prostática. Las tablas originales de Partin se elaboraron en 1993, basándose en una cohorte de pacientes entre 1982 y 1991. La última actualización de 2007, se realizó a partir de datos de 5.730 pacientes sometidos a PR entre 2000 y 2005 en el Instituto de Urología *Brady* del *Hospital Johns Hopkins*, e incluye un número importante de pacientes diagnosticados con valores de PSA bajos, estadios no palpables y Gleason bien diferenciado (278). En función de esta información, se observa la probabilidad de que el CP sea órgano-confinado con unas estimaciones de probabilidad, en función de las variables previamente mencionadas.

En segundo lugar, el grupo del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) ha desarrollado un nomograma que incluye más parámetros que las tablas de Partin. Además de los valores séricos de PSA, la puntuación de la escala Gleason y el estadio clínico, añade el uso o no de HT, el porcentaje de biopsias positivas, la invasión de la cápsula prostática, la afectación tumoral de



las VVSS y/o de los ganglios linfáticos e información del paciente como la edad o el tratamiento que ha recibido. En 2006 este nomograma se actualizó para extender la predicción de SLFb de cinco a diez años (302,303). Los autores demostraron un área AUC del 79% en una cohorte validada externamente (304,305).

Por último, la puntuación CAPRA-S fue desarrollada por la Universidad de California, San Francisco (306). En 2014, se publicó su primera validación externa utilizando la base de datos del Shared Equal Access Regional Cancer Hospital (SEARCH) que incluye 2.892 hombres tratado mediante PR desde 2001 a 2011. Los resultados validaron su efectividad y capacidad para predecir la recurrencia bioquímica después de la cirugía, mostrando un índice de concordancia de 0,73 (307). La puntuación se genera en función de la edad del paciente, el valor del PSA, la puntuación de la escala de Gleason primario y secundario, el estadio clínico del tumor y el porcentaje de biopsias positivas. A diferencia de otros nomogramas, calcula de una manera muy fácil asignando a cada parámetro un valor entre cero y cuatro (según corresponda) y posteriormente se suman todos estos valores. La puntuación final es un número único entre cero y diez. Una puntuación entre cero y dos corresponde a un riesgo bajo, entre tres y cinco, a un riesgo intermedio y si es mayor o igual a seis, a un riesgo alto.

De hecho, las variables incluidas en nuestro modelo multivariante sobre el posible fallo de tratamiento se consideran de interés a la hora de solicitar posibles estudios de extensión como la GO. Concretamente, esta prueba





radioisotópica está indicada en pacientes sintomáticos o en aquellos asintomáticos con factores de riesgo de metástasis (T1 y PSA > 20 ng/ml; T2 y PSA > 10 ng/ml; Gleason  $\geq$ 8; T3, T4) (67). En un metaanálisis de 27 estudios la GO mostró una sensibilidad del 79% (IC 95%: 73-83%) y una especificidad del 82% (IC 95%: 78-85%) para detectar metástasis óseas en el paciente y una sensibilidad del 59% (IC 95%: 55- 63%) y una especificidad del 75% (IC 95%: 71-79%) respecto a la lesión (89). En definitiva, la GO debe ser ponderada según el nivel de PSA, estadio clínico y puntuación en la escala de Gleason, las cuales son variables que hemos identificado como de riesgo en nuestro análisis multivariante (308,309).

#### 6.2.6.2. Mortalidad tras la radioterapia en el cáncer de próstata

La mortalidad de los pacientes que sufren un CP, incluso los no tratados, detectados tras objetivar elevación de PSA y con puntuación en la escala de Gleason entre cinco y siete, es baja, del 7% a los 15 años de seguimiento (310). Resaltar que, según el *Prostate Cancer Outcomes Study*, la probabilidad de morir a los 10 años debido al CP es del 3%-18% según el grupo de riesgo, mientras que la mortalidad a 10 años por otras causas en los pacientes con una enfermedad concomitante es del 33% o mayor (311). Por este motivo la vigilancia y la observación son opciones que deben ser consideradas en algunos casos concretos de CP. En nuestra serie, la mortalidad fue igualmente baja con un 11% a lo largo de los cinco años de seguimiento, en su mayor proporción (90%) debida a causas no directamente relacionadas con el cáncer.



Hasta donde conocemos, el estudio de Klotz et al. es uno de los trabajos con mayor tamaño muestral, respecto al papel de la vigilancia activa, seguimiento de pacientes y datos de mortalidad asociada al CP (111). Incluyó a 933 pacientes con CP, fundamentalmente de bajo riesgo, con una edad media de 67,8 años. La mediana de seguimiento fue de 6,4 años y 206 pacientes fueron observados durante más de 10 años. Los hombres de este trabajo presentaban un diagnóstico de CP estadio T1c o T2a y PSA <10 ng/ml, edad inferior a 70 años y una puntuación en la escala de Gleason menor de seis o edad superior a 70 años con una puntuación en la escala de Gleason menor de siete. La SG a los 10 y 15 años fue del 80% y 62%, respectivamente, y la SCE fue de 98,1% y 94,3%, respectivamente. El 27% de los pacientes del estudio recibieron un tratamiento radical, tras objetivarse un tiempo de duplicación de PSA (TDPSA) menor de tres años (43,5%), una progresión en la puntuación de la escala de Gleason en la biopsia (35%) y por elección del paciente (6%). El 3% desarrollaron metástasis durante el seguimiento: el 2% de los inicialmente clasificados como Gleason 6 en comparación con el 9,7% si inicialmente Gleason 7, y 15 hombres fallecieron (113).

El modelo multivariante dirigido a explorar las hipotéticas variables predictoras de mortalidad a lo largo del tiempo, finalmente se conformó del índice de Charlson, el PSA inicial y el estadio según la TNM.

Las dos primeras variables coinciden con el modelo anterior sobre el fallo de tratamiento y fueron razonadas previamente. Si bien, el índice de Charlson se postula como una nueva variable independiente para la estimación de las



posibilidad de sobrevivir de los pacientes con CP. Múltiples estudios indican que la comorbilidad es un factor predictivo importante de la supervivencia del CP tras tratamiento con intención radical (312). Actualmente disponemos de múltiples herramientas para cuantificar la comorbilidad que facilitan la estimación de la esperanza de vida antes de elegir el plan terapéutico (313,314). Aunque no hay consenso sobre cual es la herramienta de comorbilidad más útil, el índice de Charlson es uno de los que más ampliamente se han empleado en el caso del CP. Se construyó en 1989 por Mary Charlson et al., tras analizar la mortalidad durante un año y su asociación con la comorbilidad que presentaban los pacientes hospitalizados. Actualmente el índice de Charlson se encuentra validado para multitud de patologías, entre las que destaca el cáncer (315–317). Por tanto, es fundamental tener en cuenta las comorbilidades del paciente con CP en la valoración diagnóstica inicial, en la toma de decisiones terapéuticas, así como establecer un determinado seguimiento, especialmente en los grupos más vulnerables.

### 6.3. APLICABILIDAD DE LOS RESULTADOS

La RT con HM tiene la ventaja de acortar la duración del tratamiento, convirtiendo esta modalidad terapéutica en una valiosa alternativa, tanto para el CP, como para otros tipos de tumores como el de mama y el de pulmón. Esta modalidad de tratamiento, de menor duración, permite reducir las visitas hospitalarias y reducir los desplazamientos de los pacientes.



Desde un punto de vista terapéutico, al realizarse un menor número de fracciones, se disminuye el error sistemático asociado a cada sesión. Es decir, conlleva una menor probabilidad de imprecisiones geométricas a la hora de impartir la dosis, en la dosis al existir menos colocaciones del paciente en la camilla de tratamiento, reduciéndose la magnitud del error sistemático entre sesiones, así como un menor riesgo de interrupciones de la terapia por averías de los aparatos empleados para administrar la RT y, en consecuencia, evitar la pérdida de eficacia en la terapia.

Los tratamientos hipofraccionados por definición, son menos prolongados en el tiempo, por lo que permitiría atender a un número mayor de pacientes al optimizarse la rotación y el uso de las máquinas de RT. De esta manera se mejora la eficiencia y el coste-oportunidad para nuestra población. A su vez, al necesitar un menor número de revisiones en consultas por parte de enfermería y facultativos, redundaría positivamente por varias razones: bien generaría una menor carga asistencial en los equipos, bien permitiría aumentar el tiempo dedicado a cada consulta en estos y otros pacientes que precisan RT.

Recibir un tratamiento oncológico en un tiempo reducido, aumenta también la calidad percibida por parte del paciente y su familia. De forma indirecta, también redonda en los gastos derivados de los desplazamientos al centro sanitario, manutención y otras molestias, al no tener que acudir tantas veces a la unidad.



En este aspecto, hay que destacar que el Hospital Universitario Virgen Macarena cubre las necesidades básicas de asistencia especializada de casi 500.000 usuarios principalmente de los Distritos Sanitarios de Sevilla, Aljarafe y Sevilla Norte (318). Además, desde el año 2011, la cartera de servicios relacionada con el CP se amplió a los pacientes del Hospital Universitario Virgen de Valme, lo que supone un incremento del número de pacientes subsidiarios de recibir tratamiento. A su vez, al incrementarse el área sanitaria, también se aumentan las dificultades para llegar desde el domicilio al centro de tratamiento. Este hecho supone una distorsión logística que debemos tener en consideración, dado que muchos pacientes se encuentran a una distancia considerable para acceder al hospital, algunos no disponen de medio de transporte propio o precisan venir con un acompañante, dado que el CP es más frecuente en pacientes de edad avanzada. Todos estos factores que dificultan la realización del tratamiento pueden atenuarse con el esquema hipofraccionado, al facilitar la accesibilidad y cumplimiento de la RT. En definitiva, se mejora la calidad de vida del paciente, sin un incremento en la toxicidad derivada del tratamiento RT (319,320).



## 7. CONCLUSIONES

1. La radioterapia con hipofraccionamiento moderado en el cáncer de próstata mediante radioterapia de intensidad modulada sin usar técnicas de radioterapia guiada por la imagen, al compararla con la radioterapia con fraccionamiento convencional con dosis equivalentes, es una técnica segura y eficaz.
2. La tolerancia al tratamiento con radioterapia en el cáncer de próstata es buena, independientemente del tipo de fraccionamiento que se utilice.
3. El grado de toxicidad tras la radioterapia con fraccionamiento convencional y con hipofraccionamiento moderado de forma habitual es leve.
4. En los dos tipos de fraccionamiento, el momento de presentación de las toxicidades, es similar independientemente del grupo de pertenencia.
5. El cumplimiento de las restricciones a los órganos de riesgo, la manipulación de la vía urinaria, bien por sondaje, bien por resección transuretral, el síndrome hemorroidal o la edad superior a 69 años son factores predictivos de toxicidad grave.
6. La reducción de la toxicidad con el régimen de radioterapia con hipofraccionamiento moderado es consistente con el modelo lineal-cuadrático que predice una dosis biológica efectiva más baja para tejidos normales con un  $\alpha/\beta$  de 3 a 5.



7. La supervivencia libre de fracaso de tratamiento, entendido como fallo bioquímico o fallo clínico, es similar cuando se usa radioterapia con fraccionamiento convencional e hipofraccionamiento moderado.
8. Las variables que incrementan el riesgo de fallo del tratamiento como son: la puntuación en la escala de Gleason, el estadio tumoral al principio del tratamiento, el valor de PSA en el momento del diagnóstico del cáncer de próstata, así como el valor nadir del PSA.
9. El esquema de fraccionamiento empleado en la muestra no fue un factor de riesgo relacionado con el fallo de tratamiento bioquímico ni fallo de tratamiento clínico tras la radioterapia.
10. La mortalidad en el cáncer de próstata tratado mediante radioterapia es habitualmente baja. El tipo de fraccionamiento del tratamiento radioterápico en el cáncer de próstata no modificó la supervivencia de los pacientes.
11. Se ha identificado determinadas variables clínico-patológicas que son factores hipotéticos de riesgo de mortalidad a lo largo del tiempo en los pacientes con cáncer de próstata. Concretamente, se trata de la puntuación en el índice de Charlson, el valor del PSA al inicio del tratamiento y la estadificación tumoral en el momento del diagnóstico.



## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 Feb 4;
2. Crawford ED. Epidemiology of prostate cancer. *Urology*. 2003 Dec 11;62(6 SUPPL. 1):3–12.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017 Jan;67(1):7–30.
4. Prostate Cancer — Cancer Stat Facts [Internet]. [cited 2021 May 3]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>
5. Wong MCS, Goggins WB, Wang HHX, Fung FDH, Leung C, Wong SYS, et al. Global Incidence and Mortality for Prostate Cancer: Analysis of Temporal Patterns and Trends in 36 Countries. *Eur Urol*. 70(5):862–74.
6. American Cancer Society. About Prostate Cancer [Internet]. 2019 [cited 2021 May 21]. Available from: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8793.00.pdf>
7. El cáncer en cifras - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. [cited 2021 May 21]. Available from: <https://seom.org/prensa/el-cancer-en-cifras>
8. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate*. 1981;2(1):35–49.
9. Timms BG. Prostate development: a historical perspective. *Differentiation*. 76(6):565–77.
10. Cheng L, Jones TD, Pan CX, Barbarin A, Eble JN, Koch MO. Anatomic distribution and pathologic characterization of small-volume prostate cancer (< 0.5 ml) in whole-mount prostatectomy specimens. *Mod Pathol*. 2005 Aug;18(8):1022–6.
11. Lee CH, Akin-Olugbade O, Kirschenbaum A. Overview of Prostate Anatomy, Histology, and Pathology. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2011;40(3):565–75.
12. Theaker JM. Pathology of the prostate, contemporary issues in surgical pathology. D. G. Bostwick (Ed.). Churchill Livingstone, Edinburgh, 1990.1711620424. of pages: 250. Price: £55.00. ISBN: 0 443 08655 9. J





- Pathol. 1990 Dec 1;162(4):362–362.
13. Costa-Almeida R, Soares R, Granja PL. Fibroblasts as maestros orchestrating tissue regeneration. Vol. 12, *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. John Wiley and Sons Ltd; 2018. p. 240–51.
  14. Gravina GL, Mancini A, Ranieri G, Pasquale B Di, Marampon F, Clemente L Di, et al. Phenotypic characterization of human prostatic stromal cells in primary cultures derived from human tissue samples. *Int J Oncol*. 2013 Jun;42(6):2116–22.
  15. Frame FM, Maitland NJ. Cancer stem cells, models of study and implications of therapy resistance mechanisms. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Adv Exp Med Biol; 2011. p. 105–18.
  16. Maitland NJ. Stem cells in the normal and malignant prostate. In: *Prostate Cancer: Biochemistry, Molecular Biology and Genetics*. Springer New York; 2013. p. 3–41.
  17. Strand DW, Goldstein AS. The many ways to make a luminal cell and a prostate cancer cell. Vol. 22, *Endocrine-Related Cancer*. BioScientifica Ltd.; 2015. p. T187–97.
  18. Shen MM, Abate-Shen C. Molecular genetics of prostate cancer: New prospects for old challenges. Vol. 24, *Genes and Development*. Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2010. p. 1967–2000.
  19. Abate-Shen C, Shen MM. Mouse models of prostate carcinogenesis. Vol. 18, *Trends in Genetics*. Trends Genet; 2002.
  20. Olumi A, Grossfeld G, Hayward S, Carroll P, Cunha G, Hein P, et al. Carcinoma-associated fibroblasts stimulate tumor progression of initiated human epithelium. *Breast Cancer Res*. 2000 Mar;2(S1).
  21. Corn PG. The tumor microenvironment in prostate cancer: Elucidating molecular pathways for therapy development. Vol. 4, *Cancer Management and Research*. Dove Medical Press Ltd; 2012. p. 183–93.
  22. Packer JR, Maitland NJ. The molecular and cellular origin of human prostate cancer. Vol. 1863, *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*. Elsevier B.V.; 2016. p. 1238–60.
  23. Glaessgen A. Markers of Differentiation and Prognosis in Prostate Cancer - a Morphological and Immunohistochemical Study. 2008.
  24. Sun L, Sakurai S, Sano T, Hironaka M, Kawashima O, Nakajima T. High-



- grade neuroendocrine carcinoma of the lung: Comparative clinicopathological study of large cell neuroendocrine carcinoma and small cell lung carcinoma: Original Article. *Pathol Int.* 2009 Aug;59(8):522–9.
25. Markowski MC, Eisenberger MA, Zahurak M, Epstein JI, Paller CJ. Sarcomatoid Carcinoma of the Prostate: Retrospective Review of a Case Series from the Johns Hopkins Hospital. *Urology.* 2015 Sep 1;86(3):539–43.
  26. Beltran H, Tomlins S, Aparicio A, Arora V, Rickman D, Ayala G, et al. Aggressive Variants of Castration-Resistant Prostate Cancer. 2014;
  27. Nishikawa K, Soga N, Ishii K, Kato M, Iwamoto Y, Hori Y, et al. Manserin as a novel histochemical neuroendocrine marker in prostate cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig.* 2013 Aug;31(6):787–95.
  28. Zhou M. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia, PIN-like carcinoma, ductal carcinoma, and intraductal carcinoma of the prostate. *Mod Pathol.* 2018 Jan 1;31(S1):71–9.
  29. Aggarwal R, Huang J, Alumkal JJ, Zhang L, Feng FY, Thomas G V, et al. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY Clinical and Genomic Characterization of Treatment-Emergent Small-Cell Neuroendocrine Prostate Cancer: A Multi-institutional Prospective Study. *J Clin Oncol.* 2018;36:2492–503.
  30. Chua MLK, Lo W, Pintilie M, Murgic J, Lalonde E, Bhandari V, et al. A Prostate Cancer “Nimbusus”: Genomic Instability and SCHLAP1 Dysregulation Underpin Aggression of Intraductal and Cribriform Subpathologies[Figure presented]. *Eur Urol.* 2017 Nov 1;72(5):665–74.
  31. Schweizer MT, Antonarakis ES, Bismar TA, Guedes LB, Cheng HH, Tretiakova MS, et al. Genomic Characterization of Prostatic Ductal Adenocarcinoma Identifies a High Prevalence of DNA Repair Gene Mutations. *JCO Precis Oncol.* 2019 Dec;3(3):1–9.
  32. Humphrey PA. Histological variants of prostatic carcinoma and their significance. Vol. 60, *Histopathology.* Histopathology; 2012. p. 59–74.
  33. Van Bokhoven A, Varella-Garcia M, Korch C, Johannes WU, Smith EE, Miller HL, et al. Molecular Characterization of Human Prostate Carcinoma Cell Lines. *Prostate.* 2003 Nov 1;57(3):205–25.
  34. Bostwick DG, Qian J. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Mod*



- Pathol. 2004;17:360–79.
35. Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: A perspective. *Hum Pathol.* 1992;23(3):273–9.
  36. Harnden P, Shelley MD, Coles B, Staffurth J, Mason MD. Should the Gleason grading system for prostate cancer be modified to account for high-grade tertiary components? A systematic review and meta-analysis. Vol. 8, *Lancet Oncology.* Lancet Oncol; 2007. p. 411–9.
  37. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. Vol. 30, *World Journal of Urology.* World J Urol; 2012. p. 143–8.
  38. Jansson KF, Akre O, Garmo H, Bill-Axelsson A, Adolfsson J, Stattin P, et al. Concordance of tumor differentiation among brothers with prostate cancer. *Eur Urol.* 2012 Oct;62(4):656–61.
  39. Bratt O. Hereditary prostate cancer: Clinical aspects. Vol. 168, *Journal of Urology.* Lippincott Williams and Wilkins; 2002. p. 906–13.
  40. Lynch HT, Kosoko-Lasaki O, Leslie SW, Rendell M, Shaw T, Snyder C, et al. Screening for familial and hereditary prostate cancer. Vol. 138, *International Journal of Cancer.* Wiley-Liss Inc.; 2016. p. 2579–91.
  41. Ewing CM, Ray AM, Lange EM, Zuhlke KA, Robbins CM, Tembe WD, et al. Germline Mutations in HOXB13 and Prostate-Cancer Risk . *N Engl J Med.* 2012 Jan 12;366(2):141–9.
  42. Verze P, Cai T, Lorenzetti S. The role of the prostate in male fertility, health and disease. *Nat Rev Urol.* 13(7):379–86.
  43. Gallagher DJ, Gaudet MM, Pal P, Kirchoff T, Balistreri L, Vora K, et al. Germline BRCA mutations denote a clinicopathologic subset of prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2010 Apr 1;16(7):2115–21.
  44. Castro E, Goh C, Leongamornlert D, Saunders E, Tymrakiewicz M, Dadaev T, et al. Effect of BRCA Mutations on Metastatic Relapse and Cause-specific Survival after Radical Treatment for Localised Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2015 Aug 1;68(2):186–93.
  45. Sirovich BE, Schwartz LM, Woloshin S. Screening Men for Prostate and Colorectal Cancer in the United States: Does Practice Reflect the Evidence? *J Am Med Assoc.* 2003 Mar 19;289(11):1414–20.
  46. Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, Hayes RB, Legler JM, Prorok PC, et al. Cancer surveillance series: Interpreting trends in prostate cancer - Part I:



Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. *J Natl Cancer Inst.* 1999 Jun 16;91(12):1017–24.

47. Platz EA, Rimm EB, Willett WC, Kantoff PW, Giovannucci E. Racial variation in prostate cancer incidence and in hormonal system markers among male health professionals. *J Natl Cancer Inst.* 2000 Dec 20;92(24):2009–17.
48. Allen NE, Key TJ, Appleby PN, Travis RC, Roddam AW, Tjønneland A, et al. Animal foods, protein, calcium and prostate cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer.* 2008;98:1574–81.
49. Key TJ. Nutrition, hormones and prostate cancer risk: Results from the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Recent Results Cancer Res.* 2014;202:39–46.
50. Lippi G, Mattiuzzi C. Fried food and prostate cancer risk: Systematic review and meta-analysis. *Int J Food Sci Nutr.* 2015 Aug 1;66(5):587–9.
51. Allott EH, Masko EM, Freedland SJ. Obesity and prostate cancer: Weighing the evidence. Vol. 63, *European Urology.* Eur Urol; 2013. p. 800–9.
52. Kane CJ, Bassett WW, Sadetsky N, Silva S, Wallace K, Pasta DJ, et al. Obesity and prostate cancer clinical risk factors at presentation: Data from CaPSURE. In: *Journal of Urology.* Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p. 732–6.
53. Strom SS, Wang X, Pettaway CA, Logothetis CJ, Yamamura Y, Do KA, et al. Obesity, weight gain, and risk of biochemical failure among prostate cancer patients following prostatectomy. *Clin Cancer Res.* 2005 Oct 1;11(19 I):6889–94.
54. Gong Z, Neuhaus ML, Goodman PJ, Albanes D, Chi C, Hsing AW, et al. Obesity, diabetes, and risk of prostate cancer: Results from the prostate cancer prevention trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006 Oct;15(10):1977–83.
55. Kramer BS, Hagerty KL, Justman S, Somerfield MR, Albertsen PC, Blot WJ, et al. Use of 5- $\alpha$ -reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: American society of clinical oncology/American



- Urological Association 2008 clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2009 Mar 20;27(9):1502–16.
56. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F, et al. Effect of Dutasteride on the Risk of Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2010 Apr;362(13):1192–202.
  57. Haider A, Zitzmann M, Doros G, Isbarn H, Hammerer P, Yassin A. Incidence of Prostate Cancer in Hypogonadal Men Receiving Testosterone Therapy: Observations from 5-Year Median Followup of 3 Registries. *J Urol*. 2015 Jan 1;193(1):80–6.
  58. Pérez Cano E, Simonet Aineto PJ, Vargas Blasco C, Castells Esteve M, Parellada Esquius N. Situación diagnóstica del cáncer de próstata en atención primaria. *Aten Primaria*. 2000;25(3):137–41.
  59. Tricoli J V., Schoenfeldt M, Conley BA. Detection of prostate cancer and predicting progression: Current and future diagnostic markers. Vol. 10, *Clinical Cancer Research*. *Clin Cancer Res*; 2004. p. 3943–53.
  60. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: Results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol*. 1994;151(5):1283–90.
  61. Potosky AL, Miller BA, Albertsen PC, Kramer BS. The Role of Increasing Detection in the Rising Incidence of Prostate Cancer. *JAMA J Am Med Assoc*. 1995 Feb 15;273(7):548–52.
  62. Kim EH, Andriole GL. Prostate-specific antigen-based screening: Controversy and guidelines. *BMC Med*. 2015;13(1).
  63. Donovan J, Hamdy F, Neal D, Peters T, Oliver S, Brindle L, et al. Prostate testing for cancer and treatment ( ProtecT ) feasibility study. Vol. 7, *Health Technology Assessment*. National Co-ordinating Centre for HTA; 2003.
  64. Resultados de una serie de 6000 pacientes con biopsia transrectal ecodirigida de próstata: Parte II: Parámetros derivados de PSA [Internet]. [cited 2021 May 3]. Available from: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0004-06142005000700006&script=sci\\_abstract&lng=en](https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0004-06142005000700006&script=sci_abstract&lng=en)
  65. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy



- in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet*. 2017 Feb 25;389(10071):815–22.
66. Woo S, Suh CH, Kim SY, Cho JY, Kim SH. Diagnostic Performance of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 for Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol*. 72(2):177–88.
  67. Freedman-Cass D, Shead DA, Schaeffer E, ω C, Antonarakis ES, Armstrong AJ, et al. NCCN Guidelines Panel Disclosures NCCN Guidelines Version 2.2021 Prostate Cancer. 2021.
  68. Risko R, Merdan S, Womble PR, Barnett C, Ye Z, Linsell SM, et al. Clinical predictors and recommendations for staging computed tomography scan among men with prostate cancer. *Urology*. 2014 Dec 1;84(6):1329–34.
  69. Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, Deserno WM, Tabatabaei S, van de Kaa CH, et al. Noninvasive Detection of Clinically Occult Lymph-Node Metastases in Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2003 Jun 19;348(25):2491–9.
  70. Hövels AM, Heesakkers RAM, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol*. 2008 Apr;63(4):387–95.
  71. Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: A summary of the literature. Vol. 171, *Journal of Urology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2004. p. 2122–7.
  72. Kiss B, Thoeny HC, Studer UE. Current Status of Lymph Node Imaging in Bladder and Prostate Cancer. Vol. 96, *Urology*. Elsevier Inc.; 2016. p. 1–7.
  73. Thoeny HC, Froehlich JM, Triantafyllou M, Huesler J, Bains LJ, Vermathen P, et al. Metastases in normal-sized pelvic lymph nodes: Detection with diffusion-weighted MR imaging. Vol. 273, *Radiology*. Radiological Society of North America Inc.; 2014. p. 125–35.
  74. Birkhäuser FD, Studer UE, Froehlich JM, Triantafyllou M, Bains LJ, Petralia G, et al. Combined ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide-enhanced and diffusion-weighted magnetic resonance imaging facilitates detection of metastases in normal-sized pelvic lymph nodes of patients with bladder and prostate cancer. *Eur Urol*. 2013 Dec 1;64(6):953–60.



75. Meijer HJM, Fortuin AS, Van Lin ENJT, Debats OA, Alfred Witjes J, Kaanders JHAM, et al. Geographical distribution of lymph node metastases on MR lymphography in prostate cancer patients. *Radiother Oncol*. 2013 Jan;106(1):59–63.
76. Evangelista L, Guttilla A, Zattoni F, Muzzio PC, Zattoni F. Utility of choline positron emission tomography/computed tomography for lymph node involvement identification in intermediate- to high-risk prostate cancer: A systematic literature review and meta-analysis. Vol. 63, *European Urology*. *Eur Urol*; 2013. p. 1040–8.
77. Heck MM, Souvatzoglou M, Retz M, Nawroth R, Kübler H, Maurer T, et al. Prospective comparison of computed tomography, diffusion-weighted magnetic resonance imaging and [11C] choline positron emission tomography/computed tomography for preoperative lymph node staging in prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(4):694–701.
78. Wetter A, Lipponer C, Nensa F, Beiderwellen K, Olbricht T, Rübber H, et al. Simultaneous 18F choline positron emission tomography/magnetic resonance imaging of the prostate: Initial results. *Invest Radiol*. 2013 May;48(5):256–62.
79. Ghosh A, Heston WDW. Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer. Vol. 91, *Journal of Cellular Biochemistry*. *J Cell Biochem*; 2004. p. 528–39.
80. Silver DA, Pellicer I, Fair WR, Heston WD, Cordon-Cardo C. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin Cancer Res*. 1997;3(1).
81. Sengupta S, Asha Krishnan M, Chattopadhyay S, Chelvam V. Comparison of prostate-specific membrane antigen ligands in clinical translation research for diagnosis of prostate cancer. Vol. 2, *Cancer Reports*. Wiley-Blackwell Publishing Ltd; 2019.
82. Eiber M, Maurer T, Beer A, Souvatzoglou M, Weirich G, Kübler H, et al. Prospective evaluation of PSMA-PET imaging for preoperative lymph node staging in prostate cancer. *J Nucl Med*. 2014;55(supplement 1).
83. van Leeuwen PJ, Emmett L, Ho B, Delprado W, Ting F, Nguyen Q, et al. Prospective evaluation of 68Gallium-prostate-specific membrane antigen



positron emission tomography/computed tomography for preoperative lymph node staging in prostate cancer. *BJU Int.* 2017 Feb 1;119(2):209–15.

84. FDA Approves First PSMA-Targeted PET Imaging Drug for Men with Prostate Cancer | FDA [Internet]. [cited 2021 May 9]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-psma-targeted-pet-imaging-drug-men-prostate-cancer>
85. Sartor O, Eisenberger M, Kattan MW, Tombal B, Lecouvet F. Unmet Needs in the Prediction and Detection of Metastases in Prostate Cancer. *Oncologist.* 2013 May;18(5):549–57.
86. Tombal B, Lecouvet F. Modern Detection of Prostate Cancer’s Bone Metastasis: Is the Bone Scan Era Over? *Adv Urol.* 2012;2012:893193.
87. Lecouvet FE, El Mouedden J, Collette L, Coche E, Danse E, Jamar F, et al. Can whole-body magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging replace tc 99m bone scanning and computed tomography for single-step detection of metastases in patients with high-risk prostate cancer? *Eur Urol.* 2012 Jul;62(1):68–75.
88. Pasoglou V, Larbi A, Collette L, Annet L, Jamar F, Machiels J, et al. One-step TNM staging of high-risk prostate cancer using magnetic resonance imaging (MRI): Toward an upfront simplified “all-in-one” imaging approach? *Prostate.* 2014 May 24;74(5):469–77.
89. Shen G, Deng H, Hu S, Jia Z. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. Vol. 43, *Skeletal Radiology.* Springer Verlag; 2014. p. 1503–13.
90. Evangelista L, Bertoldo F, Boccardo F, Conti G, Menchi I, Mungai F, et al. Diagnostic imaging to detect and evaluate response to therapy in bone metastases from prostate cancer: current modalities and new horizons. Vol. 43, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* Springer Berlin; 2016. p. 1546–62.
91. Tateishi U, Morita S, Taguri M, Shizukuishi K, Minamimoto R, Kawaguchi M, et al. A meta-analysis of 18F-Fluoride positron emission tomography for assessment of metastatic bone tumor. *Ann Nucl Med.* 2010 Aug;24(7):523–31.





92. Picchio M, Spinapolice EG, Fallanca F, Crivellaro C, Giovacchini G, Gianolli L, et al. [ 11C]Choline PET/CT detection of bone metastases in patients with PSA progression after primary treatment for prostate cancer: Comparison with bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012 Jan;39(1):13–26.
93. Brogsitter C, Zöphel K, Kotzerke J. 18F-Choline, 11C-choline and 11C-acetate PET/CT: Comparative analysis for imaging prostate cancer patients. Vol. 40, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*; 2013.
94. Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, Bomanji J, Ceci F, Cho S, et al. 68Ga-PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017 Jun 1;44(6):1014–24.
95. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, Tang C, Vela I, Thomas P, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet*. 2020 Apr 11;395(10231):1208–16.
96. Amin MB, Frederick ;, Greene L, Edge SB, Compton CC, Gershewald JE, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to Build a Bridge From a Population-Based to a More “Personalized” Approach to Cancer Staging.
97. D’Amico A V., Whittington R, Bruce Malkowicz S, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Am Med Assoc*. 1998 Sep 16;280(11):969–74.
98. EAU Guidelines: Prostate Cancer | Uroweb [Internet]. [cited 2021 May 3]. Available from: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
99. NICE Guidance - Prostate cancer: diagnosis and management: © NICE (2019) Prostate cancer: diagnosis and management. *BJU Int*. 2019 Jul 1;124(1):9–26.
100. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2020 Sep 1;31(9):1119–34.



101. Sanda MG, Cadeddu JA, Kirkby E, Chen RC, Crispino T, Fontanarosa J, et al. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. Part I: Risk Stratification, Shared Decision Making, and Care Options. *J Urol*. 2018 Mar 1;199(3):683–90.
102. Jabbari S, Hansen EK, Roach M. Prostate Cancer. In: *Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology*. New York, NY: Springer New York; 2010. p. 431–77.
103. Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy: The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am*. 2001;28(3):555–65.
104. Horwitz EM, Thames HD, Kuban DA, Levy LB, Kupelian PA, Martinez AA, et al. Definitions of biochemical failure that best predict clinical failure in patients with prostate cancer treated with external beam radiation alone: A multi-institutional pooled analysis. In: *Journal of Urology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p. 797–802.
105. Rosser CJ, Chichakli R, Levy LB, Kuban DA, Smith LG, Pisters LL. Biochemical disease-free survival in men younger than 60 years with prostate cancer treated with external beam radiation. *J Urol*. 2002;168(2):536–41.
106. Taylor JA, Koff SG, Dauser DA, McLeod DG. The relationship of ultrasensitive measurements of prostate-specific antigen levels to prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *BJU Int*. 2006 Sep;98(3):540–3.
107. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Dotan ZA, Bianco FJ, Lilja H, et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: A proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol*. 2006 Aug 20;24(24):3973–8.
108. Kuban DA, Levy LB, Potters L, Beyer DC, Blasko JC, Moran BJ, et al. Comparison of biochemical failure definitions for permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Aug 1;65(5):1487–93.
109. Roach M, Hanks G, Thames H, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer:



- Recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Jul 15;65(4):965–74.
110. Toussi A, Stewart-Merrill SB, Boorjian SA, Psutka SP, Thompson RH, Frank I, et al. Standardizing the Definition of Biochemical Recurrence after Radical Prostatectomy-What Prostate Specific Antigen Cut Point Best Predicts a Durable Increase and Subsequent Systemic Progression? *J Urol.* 195(6):1754–9.
  111. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, Jethava V, Zhang L, Jain S, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2015 Jan 20;33(3):272–7.
  112. Thomsen FB, Brasso K, Klotz LH, Røder MA, Berg KD, Iversen P. Active surveillance for clinically localized prostate cancer - A systematic review. Vol. 109, *Journal of Surgical Oncology.* Wiley-Liss Inc.; 2014. p. 830–5.
  113. Yamamoto T, Musunuru B, Vesprini D, Zhang L, Ghanem G, Loblaw A, et al. Metastatic prostate cancer in men initially treated with active surveillance presented at Annual Meeting of American Urological Association, New Orleans, Louisiana, May 15-19, 2015. *J Urol.* 2016 May 1;195(5):1409–14.
  114. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2016 Oct 13;375(15):1415–24.
  115. Chen RC, Bryan Rumble R, Andrew Loblaw D, Finelli A, Ehdaie B, Cooperberg MR, et al. Active surveillance for the management of localized prostate cancer (Cancer Care Ontario guideline): American society of clinical oncology clinical practice guideline endorsement. *J Clin Oncol.* 2016 Jun 20;34(18):2182–90.
  116. Filson CP, Marks LS, Litwin MS. Expectant management for men with early stage prostate cancer. *CA Cancer J Clin.* 2015 Jul;65(4):264–82.
  117. Yaxley JW, Coughlin GD, Chambers SK, Occhipinti S, Samaratinga H, Zajdlewicz L. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *Lancet.* 388(10049):1057–66.
  118. Ficarra V, Novara G, Rosen RC, Artibani W, Carroll PR, Costello A, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary



- continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. Vol. 62, European Urology. Eur Urol; 2012. p. 405–17.
119. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, et al. Radical Prostatectomy versus Observation for Localized Prostate Cancer. N Engl J Med. 2012 Jul 19;367(3):203–13.
  120. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C, et al. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Early Prostate Cancer. N Engl J Med. 2014 Mar 6;370(10):932–42.
  121. Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Walsh E, et al. Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. N Engl J Med. 2016 Oct 13;375(15):1425–37.
  122. Purdy JA. Intensity-modulated radiation therapy. Vol. 35, International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. Elsevier Inc.; 1996. p. 845–6.
  123. Drzymala RE, Mohan R, Brewster L, Chu J, Goitein M, Harms W, et al. Dose-volume histograms. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1991 May 15;21(1):71–8.
  124. Viani GA, Viana BS, Martin JEC, Rossi BT, Zuliani G, Stefano EJ. Intensity-modulated radiotherapy reduces toxicity with similar biochemical control compared with 3-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: A randomized clinical trial. Cancer. 122(13):2004–11.
  125. Wortel RC, Incrocci L, Pos FJ, Lebesque J V., Witte MG, Van Der Heide UA, et al. Acute toxicity after image-guided intensity modulated radiation therapy compared to 3D conformal radiation therapy in prostate cancer patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015 Mar 15;91(4):737–44.
  126. Bekelman JE, Mitra N, Efstathiou J, Liao K, Sunderland R, Yeboa DN, et al. Outcomes after intensity-modulated versus conformal radiotherapy in older men with nonmetastatic prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Nov 15;81(4).
  127. Michalski JM, Gay H, Jackson A, Tucker SL, Deasy JO. Radiation Dose-Volume Effects in Radiation-Induced Rectal Injury. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Mar 1;76(3 SUPPL.).
  128. Michalski JM, Yan Y, Watkins-Bruner D, Bosch WR, Winter K, Galvin JM, et al. Preliminary toxicity analysis of 3-dimensional conformal radiation



- therapy versus intensity modulated radiation therapy on the high-dose arm of the Radiation Therapy Oncology Group 0126 prostate cancer trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Dec 1;87(5):932–8.
129. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Jackson A, et al. Incidence of Late Rectal and Urinary Toxicities After Three-Dimensional Conformal Radiotherapy and Intensity-Modulated Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Mar 15;70(4):1124–9.
130. Antolak JA, Rosen II, Childress CH, Zagars GK, Pollack A. Prostate target volume variations during a course of radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998 Oct 1;42(3):661–72.
131. Chandra A, Dong L, Huang E, Kuban DA, O'Neill L, Rosen I, et al. Experience of ultrasound-based daily prostate localization. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Jun 1;56(2):436–47.
132. Trichter F, Ennis RD. Prostate localization using transabdominal ultrasound imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Aug 1;56(5):1225–33.
133. Fiorino C, Di Muzio N, Broggi S, Cozzarini C, Maggiulli E, Alongi F, et al. Evidence of Limited Motion of the Prostate by Carefully Emptying the Rectum as Assessed by Daily MVCT Image Guidance with Helical Tomotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Jun 1;71(2):611–7.
134. O'Doherty ÚM, McNair HA, Norman AR, Miles E, Hooper S, Davies M, et al. Variability of bladder filling in patients receiving radical radiotherapy to the prostate. *Radiother Oncol.* 2006 Jun;79(3):335–40.
135. Ogino I, Uemura H, Inoue T, Kubota Y, Nomura K, Okamoto N. Reduction of Prostate Motion by Removal of Gas in Rectum During Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Oct 1;72(2):456–66.
136. Smitsmans MHP, Pos FJ, de Bois J, Heemsbergen WD, Sonke JJ, Lebesque J V., et al. The Influence of a Dietary Protocol on Cone Beam CT-Guided Radiotherapy for Prostate Cancer Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Jul 15;71(4):1279–86.
137. Stasi M, Munoz F, Fiorino C, Pasquino M, Baiotto B, Marini P, et al. Emptying the rectum before treatment delivery limits the variations of rectal dose-volume parameters during 3DCRT of prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2006 Sep;80(3):363–70.



138. Stillie AL, Kron T, Fox C, Herschtal A, Haworth A, Thompson A, et al. Rectal Filling at Planning Does Not Predict Stability of the Prostate Gland during a Course of Radical Radiotherapy if Patients with Large Rectal Filling are Re-imaged. *Clin Oncol*. 2009 Dec;21(10):760–7.
139. Landberg T, Chavaudra J, Dobbs J, Gerard J-P, Hanks G, Horiot J-C, et al. Report 62. *J Int Comm Radiat Units Meas*. 1999 Nov 1;os32(1):NP-NP.
140. Landberg T, Chavaudra J, Dobbs J, Hanks G, Johansson K-A, Möller T, et al. Report 50. *J Int Comm Radiat Units Meas*. 1993 Sep 1;os26(1):NP-NP.
141. Hodapp N. The ICRU Report No. 83: Prescribing, recording and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT). Vol. 188, *Strahlentherapie und Onkologie*. *Strahlenther Onkol*; 2012. p. 97–9.
142. Calvo, Felipe., Chust Vicente., Arias de las Vegas., Arenas Prat. et al. *Oncología Radioterápica*. *Soc Española Oncol Radioterápica*. 2013;947.
143. Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, Eisbruch A, Jackson A, Marks LB, et al. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): An Introduction to the Scientific Issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Mar 1;76(3 SUPPL.).
144. Huggins C, Hodges C V. Studies on Prostatic Cancer. I. The Effect of Castration, of Estrogen and of Androgen Injection on Serum Phosphatases in Metastatic Carcinoma of the Prostate. *Cancer Res*. 1941;1(4).
145. Naor Z, Seger R. Gonadotropin-Releasing Hormone. In: *Encyclopedia of Cancer*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011. p. 1577–80.
146. Bublely GJ. Is the flare phenomenon clinically significant? In: *Urology*. *Urology*; 2001. p. 5–9.
147. Moffat LEF. Comparison of Zoladex, diethylstilbestrol and cyproterone acetate treatment in advanced prostate cancer. In: *European Urology*. *Eur Urol*; 1990. p. 26–7.
148. Wadhwa VK, Weston R, Mistry R, Parr NJ. Long-term changes in bone mineral density and predicted fracture risk in patients receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer, with stratification of treatment based on presenting values. *BJU Int*. 104(6):800–5.
149. Iversen P. Antiandrogen monotherapy: Indications and results. *Urology*. 2002 Sep;60(3 SUPPL. 1):64–71.
150. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS,



- et al. Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy for the PREVAIL Investigators\* A BS TR AC T. NEJM.org N Engl J Med. 2014;5(31):424–57.
151. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin M-E, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. N Engl J Med. 2012 Sep 27;367(13):1187–97.
  152. Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2018 Jun 28;378(26):2465–74.
  153. FOWLER JF, STERN BE. Dose-rate effects: some theoretical and practical considerations. Br J Radiol. 1960;33:389–95.
  154. Dörr W. Radiobiology of tissue reactions. Ann ICRP. 2015 Jun 3;44:58–68.
  155. Fowler JF. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. Vol. 62, British Journal of Radiology. Br J Radiol; 1989. p. 679–94.
  156. Brenner DJ, Hall EJ. Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999 Mar 15;43(5):1095–101.
  157. Fowler J, Chappell R, Ritter M. Is  $\alpha/\beta$  for prostate tumors really low? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001 Jul 15;50(4):1021–31.
  158. Miralbell R, Roberts SA, Zubizarreta E, Hendry JH. Dose-fractionation sensitivity of prostate cancer deduced from radiotherapy outcomes of 5,969 patients in seven international institutional datasets:  $\alpha/\beta = 1.4$  (0.9-2.2) Gy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;82(1):17–24.
  159. Proust-Lima C, Taylor JMG, Sécher S, Sandler H, Kestin L, Pickles T, et al. Confirmation of a low  $\alpha/\beta$  ratio for prostate cancer treated by external beam radiation therapy alone using a post-treatment repeated-measures model for PSA dynamics. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Jan 1;79(1):195–201.
  160. Vogelius IR, Bentzen SM. Meta-analysis of the alpha/beta ratio for prostate cancer in the presence of an overall time factor: Bad news, good news, or no news? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013 Jan 1;85(1):89–94.
  161. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, Khoo V, Birtle A, Bloomfield D, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated



- radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(8):1047–60.
162. Wilkins A, Mossop H, Syndikus I, Khoo V, Bloomfield D, Parker C, et al. Hypofractionated radiotherapy versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with intermediate-risk localised prostate cancer: 2-year patient-reported outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(16):1605–16.
163. Catton CN, Lukka H, Julian JA, Gu C-S, Martin J, Supiot S, et al. A randomized trial of a shorter radiation fractionation schedule for the treatment of localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2016 May 20;34(15\_suppl):5003–5003.
164. Brenner DJ, Martinez AA, Edmundson GK, Mitchell C, Thames HD, Armour EP. Direct evidence that prostate tumors show high sensitivity to fractionation (low  $\alpha/\beta$  ratio), similar to late-responding normal tissue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Jan 1;52(1):6–13.
165. Fowler JF. 21 Years of biologically effective dose. Vol. 83, *British Journal of Radiology.* Br J Radiol; 2010. p. 554–68.
166. Koontz BF, Bossi A, Cozzarini C, Wiegel T, D'Amico A. A systematic review of hypofractionation for primary management of prostate cancer. Vol. 68, *European Urology.* Elsevier B.V.; 2015. p. 683–91.
167. Zaorsky NG, Harrison AS, Trabulsi EJ, Gomella LG, Showalter TN, Hurwitz MD, et al. Evolution of advanced technologies in prostate cancer radiotherapy. Vol. 10, *Nature Reviews Urology.* Nat Rev Urol; 2013. p. 565–79.
168. Aluwini S, Pos F, Schimmel E, van Lin E, Krol S, van der Toorn PP, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): Acute toxicity results from a randomised non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015 Mar 1;16(3):274–83.
169. Aluwini S, Pos F, Schimmel E, Krol S, van der Toorn PP, de Jager H, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): late toxicity results from a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(4):464–74.





170. Incrocci L, Wortel RC, Alemayehu WG, Aluwini S, Schimmel E, Krol S, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Aug 1;17(8):1061–9.
171. Lee WR, Dignam JJ, Amin MB, Bruner DW, Low D, Swanson GP, et al. Randomized phase III noninferiority study comparing two radiotherapy fractionation schedules in patients with low-risk prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(20):2325–32.
172. Hannan R, Tumati V, Xie XJ, Cho LC, Kavanagh BD, Brindle J, et al. Stereotactic body radiation therapy for low and intermediate risk prostate cancer - Results from a multi-institutional clinical trial. *Eur J Cancer*. 2016 May 1;59:142–51.
173. Kirkpatrick JP, Meyer JJ, Marks LB. The Linear-Quadratic Model Is Inappropriate to Model High Dose per Fraction Effects in Radiosurgery. *Semin Radiat Oncol*. 2008 Oct;18(4):240–3.
174. Brenner DJ. The Linear-Quadratic Model Is an Appropriate Methodology for Determining Isoeffective Doses at Large Doses Per Fraction. *Semin Radiat Oncol*. 2008 Oct;18(4):234–9.
175. Brown JM, Carlson DJ, Brenner DJ. The tumor radiobiology of SRS and SBRT: Are more than the 5 Rs involved? Vol. 88, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. Elsevier; 2014. p. 254–62.
176. Cox JD, Stetz JA, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC). Vol. 31, *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 1995. p. 1341–6.
177. LENT SOMA tables - PubMed [Internet]. [cited 2021 May 16]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7569012/>
178. Dearnaley DP, Sydes MR, Langley RE, Graham JD, Huddart RA, Syndikus I, et al. The early toxicity of escalated versus standard dose conformal radiotherapy with neo-adjuvant androgen suppression for patients with localised prostate cancer: Results from the MRC RT01 trial (ISRCTN47772397). *Radiother Oncol*. 2007 Apr;83(1):31–41.



179. Cancer Institute N. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. 2009.
180. Pavy JJ, Denekamp J, Letschert J, Littbrand B, Mornex F, Bernier J, et al. Late effects toxicity scoring: The soma scale. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995 Mar 30;31(5):1043–7.
181. World Health Organization. WHO Handb Report results cancer Treat WHO Geneva Offset Publ. 1979;
182. Donner CS. Pathophysiology and Therapy of Chronic Radiation-Induced Injury to the Colon. Vol. 16, Digestive Diseases. S. Karger AG; 1998. p. 253–61.
183. Zaorsky NG, Shaikh T, Murphy CT, Hallman MA, Hayes SB, Sobczak ML, et al. Comparison of outcomes and toxicities among radiation therapy treatment options for prostate cancer. *Cancer Treat Rev.* 48:50–60.
184. Gelblum DY, Potters L. Rectal complications associated with transperineal interstitial brachytherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 Aug 1;48(1):119–24.
185. Heemsbergen WD, Al-Mamgani A, Slot A, Dielwart MFH, Lebesque J V. Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: Impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival. *Radiother Oncol.* 2014;110(1):104–9.
186. Lee WR, Bae K, Lawton C, Gillin M, Morton G, Firat S, et al. Late toxicity and biochemical recurrence after external-beam radiotherapy combined with permanent-source prostate brachytherapy: Analysis of Radiation Therapy Oncology Group study 0019. *Cancer.* 2007 Apr 15;109(8):1506–12.
187. Fowler FJ, Barry MJ, Lu-Yao G, Wesson JH, Bin L. Outcomes of external-beam radiation therapy for prostate cancer: A study of Medicare beneficiaries in three surveillance, epidemiology, and end results areas. *J Clin Oncol.* 1996;14(8):2258–65.
188. Robinson JW, Moritz S, Fung T. Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Nov 15;54(4):1063–8.
189. Roach M, Nam J, Gagliardi G, El Naqa I, Deasy JO, Marks LB. Radiation Dose-Volume Effects and the Penile Bulb. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*



- 2010 Mar 1;76(3 SUPPL.).
190. Hoffman RM, Gilliland FD, Eley JW, Harlan LC, Stephenson RA, Stanford JL, et al. Racial and ethnic differences in advanced-stage prostate cancer: The prostate cancer outcomes study. *J Natl Cancer Inst.* 2001 Mar 7;93(5):388–95.
191. Teloken PE, Ohebshalom M, Mohideen N, Mulhall JP. Analysis of the Impact of Androgen Deprivation Therapy on Sildenafil Citrate Response Following Radiation Therapy for Prostate Cancer. *J Urol.* 2007 Dec;178(6):2521–5.
192. Cooper KL, Beabout JW, Swee RG. Insufficiency fractures of the sacrum. *Radiology.* 1985 Jul 1;156(1):15–20.
193. Matcuk GR, Mahanty SR, Skalski MR, Patel DB, White EA, Gottsegen CJ. Stress fractures: pathophysiology, clinical presentation, imaging features, and treatment options. Vol. 23, *Emergency Radiology.* Springer New York LLC; 2016. p. 365–75.
194. Oh D, Huh SJ. Insufficiency fracture after radiation therapy. *Radiat Oncol J.* 2014;32(4):213–20.
195. Baxter NN, Habermann EB, Tepper JE, Durham SB, Virnig BA. Risk of Pelvic Fractures in Older Women Following Pelvic Irradiation.
196. Oh D, Huh SJ, Nam H, Park W, Han Y, Lim DH, et al. Pelvic Insufficiency Fracture After Pelvic Radiotherapy for Cervical Cancer: Analysis of Risk Factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Mar 15;70(4):1183–8.
197. Tokumaru S, Toita T, Oguchi M, Ohno T, Kato S, Niibe Y, et al. Insufficiency fractures after pelvic radiation therapy for uterine cervical cancer: An analysis of subjects in a prospective multi-institutional trial, and cooperative study of the Japan radiation oncology group (JAROG) and Japanese radiation oncology study group (JROSG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Oct 1;84(2).
198. Chan S, Rowbottom L, McDonald R, David E, Chung H, Yee A, et al. Pelvic insufficiency fractures in women following radiation treatment: A case series. *Ann Palliat Med.* 2016;5(3):233–7.
199. Iğdem Ş, Alço G, Ercan T, Barlan M, Ganiyusufoğlu K, Ünalın B, et al. Insufficiency Fractures After Pelvic Radiotherapy in Patients With Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77(3):818–23.



200. Ilnér K, Blomlie V, Fossa SD. Radiation-induced insufficiency fractures after definitive prostate cancer radiotherapy. Vol. 37, Acta Oncologica. Acta Oncol; 1998. p. 201–2.
201. Yokokawa T, Shirai T, Ogata H, Furui S. [Insufficiency fracture of the sacrum after hormonal therapy and radiotherapy for prostate cancer: A case in which 99mTc-MDP bone scintigraphy was useful for differential diagnosis]. Kaku Igaku. 42(4):403–7.
202. Kanberoglu K, Mihmanli I, Kurugoglu S, Ogut G, Kantarci F. Bone marrow changes adjacent to the sacroiliac joints after pelvic radiotherapy mimicking metastases on MRI. Eur Radiol. 2001;11(9):1748–52.
203. Fujii M, Abe K, Hayashi K, Kosuda S, Yano F, Watanabe S, et al. Honda sign and variants in patients suspected of having a sacral insufficiency fracture. Vol. 30, Clinical Nuclear Medicine. Clin Nucl Med; 2005. p. 165–9.
204. Gotis-graham I, McGUIGAN L, Portek I, Quinn R, Sturgess A, Tulloch R. THE JOURNAL OF BONE AND JOINT SURGERY SACRAL INSUFFICIENCY FRACTURES IN THE ELDERLY.
205. Cabarrus MC, Ambekar A, Lu Y, Link TM. MRI and CT of insufficiency fractures of the pelvis and the proximal femur. Am J Roentgenol. 2008 Oct;191(4):995–1001.
206. Baxter NN, Tepper JE, Durham SB, Rothenberger DA, Virnig BA. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: A population-based study. Gastroenterology. 2005;128(4):819–24.
207. Liauw SL, Sylvester JE, Morris CG, Blasko JC, Grimm PD. Second malignancies after prostate brachytherapy: Incidence of bladder and colorectal cancers in patients with 15 years of potential follow-up. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 Nov 1;66(3):669–73.
208. Murray L, Henry A, Hoskin P, Siebert FA, Venselaar J. Second primary cancers after radiation for prostate cancer: A systematic review of the clinical data and impact of treatment technique. Vol. 110, Radiotherapy and Oncology. Elsevier Ireland Ltd; 2014. p. 213–28.
209. Huang J, Kestin LL, Ye H, Wallace M, Martinez AA, Vicini FA. Analysis of second malignancies after modern radiotherapy versus prostatectomy for localized prostate cancer. Radiother Oncol. 2011 Jan;98(1):81–6.



210. Pickles T, Phillips N. The risk of second malignancy in men with prostate cancer treated with or without radiation in British Columbia, 1984-2000. *Radiother Oncol.* 2002 Dec 1;65(3):145–51.
211. Rapiti E, Fioretta G, Verkooijen HM, Zanetti R, Schmidlin F, Shubert H, et al. Increased risk of colon cancer after external radiation therapy for prostate cancer. *Int J Cancer.* 2008 Sep 1;123(5):1141–5.
212. Zelefsky MJ, Housman DM, Pei X, Alicikus Z, Magsanoc JM, Dauer LT. Incidence of secondary cancer development after high-dose intensity-modulated radiotherapy and image-guided brachytherapy for the treatment of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;28(7 SRC-BaiduScholar FG-0):1106–11.
213. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *J Am Med Assoc.* 1999 May 5;281(17):1591–7.
214. Oken MM, Creech RH, Davis TE. Toxicology and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials.* 1982 Jan 1;5(6):649–55.
215. van Andel G, Bottomley A, Fosså SD, Efficace F, Coens C, Guerif S, et al. An international field study of the EORTC QLQ-PR25: A questionnaire for assessing the health-related quality of life of patients with prostate cancer. *Eur J Cancer.* 2008 Nov;44(16):2418–24.
216. Gó Mez-Veiga F, Cozar JM, Puyol-Pallas M, Silmi-Moyano A, Rebollo FJ. Cuestionario Español de Calidad de Vida en Pacientes con Cáncer de Próstata como medida de la calidad de vida de los pacientes con cáncer de próstata en España aplicación a la actividad diaria. 2010;
217. Beckendorf V, Guerif S, Le Prisé E, Cosset JM, Bougnoux A, Chauvet B, et al. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Jul 15;80(4):1056–63.
218. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, Aird EG, Bottomley D, Cowan RA, et al. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2007 Jun;8(6):475–87.
219. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, et



- al. Long-Term Results of the M. D. Anderson Randomized Dose-Escalation Trial for Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Jan 1;70(1):67–74.
220. Peeters STH, Heemsbergen WD, Koper PCM, Van Putten WLJ, Slot A, Dielwart MFH, et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: Results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol.* 2006 May 1;24(13):1990–6.
221. Michalski JM, Moughan J, Purdy J, Bosch W, Bahary J-P, Lau HY, et al. A randomized trial of 79.2Gy versus 70.2Gy radiation therapy (RT) for localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2015 Mar 1;33(7\_suppl):4–4.
222. Zietman AL, Bae K, Slater JD, Shipley WU, Efstathiou JA, Coen JJ, et al. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: Long-term results from Proton Radiation Oncology Group/American College Of Radiology 95-09. *J Clin Oncol.* 2010 Mar 1;28(7):1106–11.
223. Morgan SC, Hoffman K, Loblaw DA, Buyyounouski MK, Patton C, Barocas D, et al. Hypofractionated radiation therapy for localized prostate cancer: An ASTRO, ASCO, and AUA evidence-based guideline. *J Clin Oncol.* 2018 Dec 1;36(34):3411–30.
224. Arcangeli S, Strigari L, Gomellini S, Saracino B, Petrongari MG, Pinnarò P, et al. Updated results and patterns of failure in a randomized hypofractionation trial for high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(5):1172–8.
225. Catton CN, Lukka H, Gu CS, Martin JM, Supiot S, Chung PWM, et al. Randomized trial of a hypofractionated radiation regimen for the treatment of localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(17):1884–90.
226. Lukka H, Hayter C, Julian JA, Warde P, Morris WJ, Gospodarowicz M, et al. Randomized trial comparing two fractionation schedules for patients with localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(25):6132–8.
227. Yeoh EE, Botten RJ, Butters J, Di Matteo AC, Holloway RH, Fowler J. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate carcinoma: Final results of phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Dec 1;81(5):1271–8.



228. Pollack A, Walker G, Horwitz EM, Price R, Feigenberg S, Konski AA, et al. Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(31):3860–8.
229. Lawton CAF, Michalski J, El-Naqa I, Buyyounouski MK, Lee WR, Menard C, et al. RTOG GU Radiation Oncology Specialists Reach Consensus on Pelvic Lymph Node Volumes for High-Risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74(2):383–7.
230. Bourke L, Boorjian SA, Briganti A, Klotz L, Mucci L, Resnick MJ, et al. Survivorship and Improving Quality of Life in Men with Prostate Cancer. Vol. 68, *European Urology.* Elsevier B.V.; 2015. p. 374–83.
231. Bennett D, Kearney T, Donnelly DW, Downing A, Wright P, Wilding S, et al. Factors influencing job loss and early retirement in working men with prostate cancer—findings from the population-based Life After Prostate Cancer Diagnosis (LAPCD) study. *J Cancer Surviv.* 2018 Oct 1;12(5):669–78.
232. Nguyen PL, Alibhai SMH, Basaria S, D’Amico A V., Kantoff PW, Keating NL, et al. Adverse effects of androgen deprivation therapy and strategies to mitigate them. *Eur Urol.* 2015;67(5):825–36.
233. Berruti A, Dogliotti L, Bitossi R, Fasolis G, Gorzegno G, Bellina M, et al. Incidence of skeletal complications in patients with bone metastatic prostate cancer and hormone refractory disease: Predictive role of bone resorption and formation markers evaluated at baseline. *J Urol.* 2000 Oct 1;164(4):1248–53.
234. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, et al. The functional assessment of cancer therapy scale: Development and validation of the general measure. *J Clin Oncol.* 1993;11(3):570–9.
235. Esper P, Mo F, Chodak G, Sinner M, Cella D, Pienta KJ. Measuring quality of life in men with prostate cancer using the functional assessment of cancer therapy-prostate instrument. *Urology.* 1997 Dec;50(6):920–8.
236. Groenvold M, Klee MC, Sprangers MAG, Aaronson NK. Validation of the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire through combined qualitative and quantitative assessment of patient-observer agreement. *J Clin Epidemiol.* 1997 Apr;50(4):441–50.
237. Wei JT, Dunn RL, Litwin MS, Sandler HM, Sanda MG. Development and



validation of the Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC) for comprehensive assessment of health-related quality of life in men with prostate cancer. *Urology*. 2000;56(6):899–905.

238. Szymanski KM, Wei JT, Dunn RL, Sanda MG. Development and validation of an abbreviated version of the expanded prostate cancer index composite instrument for measuring health-related quality of life among prostate cancer survivors. *Urology*. 2010 Nov;76(5):1245–50.
239. Litwin MS, Hays RD, Fink A, Ganz PA, Leake B, Brook RH. The UCLA Prostate Cancer Index: Development, Reliability, and Validity of a Health-Related Quality of Life Measure. *Med Care*. 1998;36(7):1002–12.
240. Giesler RB, Miles BJ, Cowen ME, Kattan MW. Assessing quality of life in men with clinically localized prostate cancer: Development of a new instrument for use in multiple settings. *Qual Life Res*. 2000;9(6):645–65.
241. Potosky AL, Harlan LC, Stanford JL, Gilliland FD, Hamilton AS, Albertsen PC, et al. Prostate cancer practice patterns and quality of life: The Prostate Cancer Outcomes Study. Vol. 91, *Journal of the National Cancer Institute*. Oxford University Press; 1999. p. 1719–24.
242. Arcangeli G, Fowler J, Gomellini S, Arcangeli S, Saracino B, Petrongari MG, et al. Acute and late toxicity in a randomized trial of conventional versus hypofractionated three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79(4):1013–21.
243. Vassis S, Nöldeke B, Christiansen H, von Klot CA, Merten R. Moderately HRT vs. CRT for localized prostate cancer using image-guided VMAT with SIB: evaluation of acute and late toxicities. *Strahlentherapie und Onkol*. 2020 Jul 1;196(7):598–607.
244. Grimm P, Billiet I, Bostwick D, Dicker AP, Frank S, Immerzeel J, et al. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. *BJU Int*. 2012 Feb;109(SUPPL. 1):22–9.
245. Levi F, Lucchini F, Negri E, Boyle P, Vecchia C La. Changed trends of cancer mortality in the elderly. *Ann Oncol*. 2001;12(10):1467–77.
246. Turina M, Fry DE, Polk HC. Acute hyperglycemia and the innate immune system: Clinical, cellular, and molecular aspects. Vol. 33, *Critical Care*





- Medicine. Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p. 1624–33.
247. Lunardi P, Ploussard G, Grosclaude P, Roumiguié M, Soulié M, Beauval JB, et al. Current impact of age and comorbidity assessment on prostate cancer treatment choice and over/undertreatment risk. *World J Urol.* 2017 Apr 1;35(4):587–93.
248. Albertsen PC, Fryback DG, Storer BE, Kolon TF, Fine J. The impact of comorbidity on life expectancy among men with localized prostate cancer. *J Urol.* 1996;156(1):127–32.
249. Cross CK, Shultz D, Bruce Malkowicz S, Huong WC, Whittington R, Tomaszewski JE, et al. Impact of race on prostate-specific antigen outcome after radical prostatectomy for clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *J Clin Oncol.* 2002 Jun 15;20(12):2863–8.
250. Kimura T, Egawa S. Epidemiology of prostate cancer in Asian countries. Vol. 25, *International Journal of Urology.* Blackwell Publishing; 2018. p. 524–31.
251. Hoffman KE, Voong KR, Levy LB, Allen PK, Choi S, Schlembach PJ, et al. Randomized Trial of Hypofractionated, Dose-Escalated, Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) versus conventionally fractionated IMRT for localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2018 Oct 10;36(29):2943–9.
252. Mason MD, Parulekar WR, Sydes MR, Brundage M, Kirkbride P, Gospodarowicz M, et al. Final report of the intergroup randomized study of combined androgen-deprivation therapy plus radiotherapy versus androgen-deprivation therapy alone in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2015 Jul 1;33(19):2143–50.
253. Fosså SD, Wiklund F, Klepp O, Angelsen A, Solberg A, Damber JE, et al. Ten- and 15-yr Prostate Cancer-specific Mortality in Patients with Nonmetastatic Locally Advanced or Aggressive Intermediate Prostate Cancer, Randomized to Lifelong Endocrine Treatment Alone or Combined with Radiotherapy: Final Results of The Scandinavian Prostate Cancer Group-7. *Eur Urol.* 2016 Oct 1;70(4):684–91.
254. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results



- of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol.* 2010 Nov;11(11):1066–73.
255. Pilepich M V., Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma - Long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Apr 1;61(5):1285–90.
256. Zumsteg ZS, Spratt DE, Daskivich TJ, Tighiouart M, Luu M, Rodgers JP, et al. Effect of Androgen Deprivation on Long-term Outcomes of Intermediate-Risk Prostate Cancer Stratified as Favorable or Unfavorable: A Secondary Analysis of the RTOG 9408 Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2020;3(9):1–5.
257. Keane FK, Chen MH, Zhang D, Moran BJ, Braccioforte MH, D’Amico A V. Androgen deprivation therapy and the risk of death from prostate cancer among men with favorable or unfavorable intermediate-risk disease. *Cancer.* 2015 Aug 1;121(16):2713–9.
258. Wo JY, Zietman AL. Why does androgen deprivation enhance the results of radiation therapy? *Urol Oncol.* 26(5):522–9.
259. Bissonnette JP, Balter PA, Dong L, Langen KM, Lovelock DM, Miften M, et al. Quality assurance for image-guided radiation therapy utilizing CT-based technologies: A report of the AAPM TG-179. Vol. 39, *Medical Physics*. John Wiley and Sons Ltd; 2012. p. 1946–63.
260. Barney BM, Lee RJ, Handrahan D, Welsh KT, Cook JT, Sause WT. Image-guided radiotherapy (IGRT) for prostate cancer comparing kV imaging of fiducial markers with cone beam computed tomography (CBCT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 May 1;80(1):301–5.
261. Ghilezan MJ, Jaffray DA, Siewerdsen JH, Van Herk M, Shetty A, Sharpe MB, et al. Prostate gland motion assessed with cine-magnetic resonance imaging (cine-MRI). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Jun 1;62(2):406–17.
262. Van Herk M, Remeijer P, Rasch C, Lebesque J V. The probability of correct target dosage: Dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 Jul 1;47(4):1121–35.
263. Gill S, Thomas J, Fox C, Kron T, Rolfo A, Leahy M, et al. Acute toxicity in prostate cancer patients treated with and without image-guided radiotherapy. *Radiat Oncol.* 2011 Oct 28;6(1).



264. Kupelian PA, Langen KM, Willoughby TR, Zeidan OA, Meeks SL. Image-Guided Radiotherapy for Localized Prostate Cancer: Treating a Moving Target. *Semin Radiat Oncol.* 2008 Jan;18(1):58–66.
265. Sandler HM, Liu PY, Dunn RL, Khan DC, Tropper SE, Sanda MG, et al. Reduction in Patient-reported Acute Morbidity in Prostate Cancer Patients Treated With 81-Gy Intensity-modulated Radiotherapy Using Reduced Planning Target Volume Margins and Electromagnetic Tracking: Assessing the Impact of Margin Reduction Study. *Urology.* 2010 May;75(5):1004–8.
266. Wilkins A, Mossop H, Syndikus I, Khoo V, Bloomfield D, Parker C, et al. Hypofractionated radiotherapy versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with intermediate-risk localised prostate cancer: 2-year patient-reported outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol.* 16(16):1605–16.
267. Brand DH, Tree AC, Ostler P, van der Voet H, Loblaw A, Chu W, et al. Intensity-modulated fractionated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): acute toxicity findings from an international, randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(11):1531–43.
268. Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L, Thellenberg-Karlsson C, Hoyer M, Lagerlund M, et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet.* 2019 Aug 3;394(10196):385–95.
269. Langen KM, Lu W, Willoughby TR, Chauhan B, Meeks SL, Kupelian PA, et al. Dosimetric Effect of Prostate Motion During Helical Tomotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Jul 15;74(4):1134–42.
270. McNair HA, Mangar SA, Coffey J, Shoulders B, Hansen VN, Norman A, et al. A comparison of CT- and ultrasound-based imaging to localize the prostate for external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Jul 1;65(3):678–87.
271. Moseley DJ, White EA, Wiltshire KL, Rosewall T, Sharpe MB, Siewerdsen JH, et al. Comparison of localization performance with implanted fiducial markers and cone-beam computed tomography for on-line image-guided radiotherapy of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Mar



- 1;67(3):942–53.
272. Shinohara K, Roach M. Technique for Implantation of Fiducial Markers in the Prostate. *Urology*. 2008 Feb;71(2):196–200.
273. Foster RD, Pistenmaa DA, Solberg TD. A comparison of radiographic techniques and electromagnetic transponders for localization of the prostate. *Radiat Oncol*. 2012 Jun 21;7(1).
274. Gayou O, Miften M. Comparison of mega-voltage cone-beam computed tomography prostate localization with online ultrasound and fiducial markers methods. *Med Phys*. 2008;35(2):531–8.
275. Basic Clinical Radiobiology, 3Ed: G. Gordon Steel: 9780340807835 [Internet]. [cited 2021 May 24]. Available from: <https://www.bookdepository.com/es/Basic-Clinical-Radiobiology-3Ed-G-Gordon-Steel/9780340807835>
276. Dearnaley D, Syndikus I, Sumo G, Bidmead M, Bloomfield D, Clark C, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: Preliminary safety results from the CHHiP randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(1):43–54.
277. Alongi F, Fogliata A, Arcangeli S, Castiglioni S, Taverna G, Navarra P, et al. Moderate Hypofractionation and Simultaneous Integrated Boost With Volumetric Modulated Arc Therapy for Prostate Cancer: Report of Feasibility and Acute Toxicity. *Int J Radiat Oncol*. 2012;84(3):S383–4.
278. Makarov D V., Trock BJ, Humphreys EB, Mangold LA, Walsh PC, Epstein JI, et al. Updated Nomogram to Predict Pathologic Stage of Prostate Cancer Given Prostate-Specific Antigen Level, Clinical Stage, and Biopsy Gleason Score (Partin Tables) Based on Cases from 2000 to 2005. *Urology*. 2007 Jun;69(6):1095–101.
279. Roach M, DeSilvio M, Lawton C, Uhl V, Machtay M, Seider MJ, et al. Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *J Clin Oncol*. 2003;21(10):1904–11.
280. Arcangeli G, Saracino B, Gomellini S, Petrongari MG, Arcangeli S, Sentinelli S, et al. A Prospective phase III randomized trial of hypofractionation versus conventional fractionation in patients with high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;78(1):11–8.



281. Jackson WC, Silva J, Hartman HE, Dess RT, Kishan AU, Beeler WH, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Over 6,000 Patients Treated On Prospective Studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019 Jul 15;104(4):778–89.
282. Kishan AU, Dang A, Katz AJ, Mantz CA, Collins SP, Aghdam N, et al. Long-term Outcomes of Stereotactic Body Radiotherapy for Low-Risk and Intermediate-Risk Prostate Cancer. *JAMA Netw Open*. 2019 Feb 1;2(2).
283. Dasu A, Toma-Dasu I. Prostate alpha/beta revisited an analysis of clinical results from 14 168 patients. Vol. 51, *Acta Oncologica*. *Acta Oncol*; 2012. p. 963–74.
284. Zietman AL, Bae K, Slater JD, Shipley WU, Efstathiou JA, Coen JJ, et al. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/american college of radiology 95-09. *J Clin Oncol*. 28(7):1106–11.
285. Grégoire V, Mackie TR. State of the art on dose prescription, reporting and recording in Intensity-Modulated Radiation Therapy (ICRU report No. 83). Vol. 15, *Cancer/Radiotherapie*. *Cancer Radiother*; 2011. p. 555–9.
286. Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) Components and Organization CATEGORY. 2006.
287. Jiang Y, Yuan L, Wu Q, Yin F, Ge Y. Normal Tissue Toxicity Criteria in Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol*. 2013 Oct 1;87(2):S621–2.
288. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL. Higher-Than-Conventional Radiation Doses in Localized Prostate Cancer Treatment: A Meta-analysis of Randomized, Controlled Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Aug 1;74(5):1405–18.
289. Zelefsky MJ, Hollister T, Raben A, Matthews S, Wallner KE. Five-year biochemical outcome and toxicity with transperineal CT-planned permanent I-125 prostate implantation for patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Jul 15;47(5):1261–6.
290. Marzi S, Saracino B, Petrongari MG, Arcangeli S, Gomellini S, Arcangeli G, et al. Modeling of  $\alpha\beta$  for late rectal toxicity from a randomized phase II study: Conventional versus hypofractionated scheme for localized prostate



- cancer. *J Exp Clin Cancer Res.* 2009;28(1).
291. Peeters STH, Lebesque J V., Heemsbergen WD, Van Putten WLJ, Slot A, Dielwart MFH, et al. Localized volume effects for late rectal and anal toxicity after radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Mar 15;64(4):1151–61.
292. Pollack A, Zagars GK, Smith LG, Lee JJ, Von Eschenbach AC, Antolak JA, et al. Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2000 Dec 1;18(23):3904–11.
293. Brabbins D, Martinez A, Yan D, Lockman D, Wallace M, Gustafson G, et al. A dose-escalation trial with the adaptive radiotherapy process as a delivery system in localized prostate cancer: Analysis of chronic toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Feb 1;61(2):400–8.
294. Liu M, Pickles T, Berthelet E, Agranovich A, Kwan W, Tyldesley S, et al. Urinary incontinence in prostate cancer patients treated with external beam radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2005;74(2):197–201.
295. Lee WR, Schultheiss TE, Hanlon AL, Hanks GE. Urinary incontinence following external-beam radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *Urology.* 1996;48(1):95–9.
296. Perez CA, Lee HK, Georgiou A, Lockett MA. Technical factors affecting morbidity in definitive irradiation for localized carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994 Mar 1;28(4):811–9.
297. Hamstra DA, Mariados N, Sylvester J, Shah D, Karsh L, Hudes R, et al. Clinical Investigation Continued Benefit to Rectal Separation for Prostate Radiation Therapy: Final Results of a Phase III Trial Radiation Oncology. *Radiat Oncol Biol.* 2017;97(5):976–85.
298. Gleason DF, Mellinger GT, Ardvig LJ. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol.* 1974;111(1):58–64.
299. Ray ME, Thames HD, Levy LB, Horwitz EM, Kupelian PA, Martinez AA, et al. PSA nadir predicts biochemical and distant failures after external beam radiotherapy for prostate cancer: A multi-institutional analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Mar 15;64(4):1140–50.
300. Crook JM, Choan E, Perry GA, Robertson S, Esche BA. Serum prostate-



specific antigen profile following radiotherapy for prostate cancer: Implications for patterns of failure and definition of cure. *Urology*. 1998 Apr 1;51(4):566–72.

301. Hanlon AL, Diratzouian H, Hanks GE. Posttreatment prostate-specific antigen nadir highly predictive of distant failure and death from prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Jun 1;53(2):297–303.
302. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AMF, Wheeler TM, Scardino PT. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1998 May 20;90(10):766–71.
303. Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, Pisansky TM, Slawin KM, Klein EA, et al. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol*. 2007;25(15):2035–41.
304. Graefen M, Karakiewicz PI, Cagiannos I, Hammerer PG, Haese A, Palisaar J, et al. A validation of two preoperative nomograms predicting recurrence following radical prostatectomy in a cohort of European men. *Urol Oncol*. 2002;7(4):141–6.
305. Graefen M, Karakiewicz PI, Cagiannos I, Quinn DI, Henshall SM, Grygiel JJ, et al. International validation of a preoperative nomogram for prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Clin Oncol*. 2002 Aug 1;20(15):3206–12.
306. Cooperberg MR, Hilton JF, Carroll PR. The CAPRA-S score: A straightforward tool for improved prediction of outcomes after radical prostatectomy. *Cancer*. 2011 Nov 15;117(22):5039–46.
307. Punnen S, Freedland SJ, Presti JC, Aronson WJ, Terris MK, Kane CJ, et al. Multi-institutional validation of the CAPRA-S score to predict disease recurrence and mortality after radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2014;65(6):1171–7.
308. Briganti A, Passoni N, Ferrari M, Capitanio U, Suardi N, Gallina A, et al. When to Perform Bone Scan in Patients with Newly Diagnosed Prostate Cancer: External Validation of the Currently Available Guidelines and Proposal of a Novel Risk Stratification Tool. *Eur Urol*. 2010 Apr 1;57(4):551–8.



309. Lee N, Fawaaz R, Olsson CA, Benson MC, Petrylak DP, Schiff PB, et al. Which patients with newly diagnosed prostate cancer need a radionuclide bone scan? An analysis based on 631 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 Dec 1;48(5):1443–6.
310. Albertsen PC. Observational studies and the natural history of screen-detected prostate cancer. Vol. 25, *Current Opinion in Urology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. 232–7.
311. Daskivich TJ, Fan KH, Koyama T, Albertsen PC, Goodman M, Hamilton AS, et al. Effect of age, tumor risk, and comorbidity on competing risks for survival in a U.S. population-based cohort of men with prostate cancer. *Ann Intern Med.* 2013 May 21;158(10):709–17.
312. Froehner M, Koch R, Litz R, Oehlschlaeger S, Wirth MP. Which conditions contributing to the Charlson score predict survival after radical prostatectomy? *J Urol.* 2004;171(2 I):697–9.
313. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373–83.
314. Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgesen F, Salo JO, Folmerz P, Häggman M, et al. A Randomized Trial Comparing Radical Prostatectomy with Watchful Waiting in Early Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2002 Sep 12;347(11):781–9.
315. Roffman CE, Buchanan J, Allison GT. Charlson Comorbidities Index. Vol. 62, *Journal of Physiotherapy*. Australian Physiotherapy Association; 2016. p. 171.
316. Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, Li H, Lu-Yao GL. Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2011 Apr 1;29(10):1335–41.
317. Briganti A, Joniau S, Gontero P, Abdollah F, Passoni NM, Tombal B, et al. Identifying the best candidate for radical prostatectomy among patients with high-risk prostate cancer. *Eur Urol.* 2012 Mar;61(3):584–92.
318. Perfil de la organización [Internet]. [cited 2021 May 16]. Available from: <http://hospitalmacarena.es/documentos/memoria/perfil-de-la-organizacion.html>
319. Zemplényi AT, Kaló Z, Kovács G, Farkas R, Beöthe T, Bányai D, et al.





- Cost-effectiveness analysis of intensity-modulated radiation therapy with normal and hypofractionated schemes for the treatment of localised prostate cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2018 Jan 1;27(1).
320. Hodges JC, Lotan Y, Boike TP, Benton R, Barrier A, Timmerman RD. Cost-effectiveness analysis of stereotactic body radiation therapy versus intensity-modulated radiation therapy: an emerging initial radiation treatment option for organ-confined prostate cancer. *J Oncol Pract*. 2012 May 23;8(3 Suppl):e31s-7s.
321. Wolf AMD, Wender RC, Etzioni RB, Thompson IM, D'Amico A V., Volk RJ, et al. American Cancer Society Guideline for the Early Detection of Prostate Cancer: Update 2010. *CA Cancer J Clin*. 2010 Mar 1;60(2):70–98.
322. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Bibbins-Domingo K, Caughey AB, Davidson KW, et al. Screening for prostate cancer USP preventive services task force recommendation statement. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2018;319(18):1901–13.
323. Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, Etzioni R, Freedland SJ, Greene KL, et al. Early detection of prostate cancer: AUA guideline. *J Urol*. 2013 Aug;190(2):419–26.
324. Qaseem A, Barry MJ, Denberg TD, Owens DK, Shekelle P. Screening for prostate cancer: A guidance statement from the clinical guidelines committee of the American college of physicians. Vol. 158, *Annals of Internal Medicine*. American College of Physicians; 2013. p. 761–70.
325. Box G, Carlsson S, Catalona WJ, Robert Lurie ω H, Dahl DM, Davis JW, et al. NCCN Guidelines Version 1.2021 Prostate Cancer Early Detection. 2021.
326. Murphy DG, Ahlering T, Catalona WJ, Crowe H, Crowe J, Clarke N, et al. The Melbourne Consensus Statement on the early detection of prostate cancer. *BJU Int*. 2014;113(2):186–8.
327. Viswanathan AN, Yorke ED, Marks LB, Eifel PJ, Shipley WU. Radiation Dose-Volume Effects of the Urinary Bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Mar 1;76(3 SUPPL.).
328. Incrocci L, Slagter C, Slob AK, Hop WCJ. A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study to assess the efficacy of tadalafil



(Cialis®) in the treatment of erectile dysfunction following three-dimensional conformal external-beam radiotherapy for prostatic carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 Oct 1;66(2):439–44.

329. Zelefsky MJ, Fuks Z, Happersett L, Lee HJ, Ling CC, Burman CM, et al. Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer. Radiother Oncol. 2000 Jun 1;55(3):241–9.

ÁMBITO- PREFIJO

**GEISER**

Nº registro

**00008744e2100035114**

CSV

**GEISER-29be-44c0-ab8a-4d6c-aab0-51ad-8cd7-82d3**

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

**<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>**

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

**14/06/2021 08:44:29 Horario peninsular**



## 9. ANEXOS

### ANEXO I: GRADACIÓN DE LA ESCALA DE GLEASON

La puntuación alcanzada por la escala de Gleason viene determinada por la suma del patrón arquitectónico predominante (primario) y el segundo en cuanto a prevalencia (secundario). Si un tumor tiene solo un patrón histológico a los patrones primario y secundario se les asigna el mismo grado. Las puntuaciones alcanzadas en la escala de Gleason van desde 2 (1+1=2), que representa tumores de composición uniforme, hasta 10 (5+5=10), que representa a tumores totalmente indiferenciados.

- Grado 1: caracterizado por una lesión nodular bien circunscrita compuesta por glándulas bien diferenciadas de tamaño moderado, compactas y discretas. Es un patrón raro.
- Grado 2: variabilidad en el tamaño de las glándulas neoplásicas, con un incremento ligero del estroma entre las glándulas y leve irregularidad en la periferia del nódulo. También es poco frecuente.
- Grado 3: glándulas neoplásicas discretas y distintas, agrupadas o individuales, típicamente pequeñas, pero es habitual que sus tamaños sean variables e infiltren en el estroma entre las glándulas benignas. Este patrón originalmente incluye estructuras cribiformes. Es el grado más frecuente.
- Grado 4: glándulas fusionadas que forman un patrón cribiforme, fusionado e irregular. Una variante es el patrón hipernefromatoide con capas de células con abundante citoplasma claro.



- Grado 5: cuando la necrosis se involucra en el contexto de estas estructuras (tipo comedocarcinoma), que también involucra crecimiento sólido o infiltración por células individuales del tumor con cualquier trazo de formación glandular.

ÁMBITO- PREFIJO

**GEISER**

Nº registro

**00008744e2100035114**

CSV

**GEISER-29be-44c0-ab8a-4d6c-aab0-51ad-8cd7-82d3**

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

**<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>**

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

**14/06/2021 08:44:29 Horario peninsular**



## ANEXO II: RECOMENDACIONES DEL CRIBADO DEL CARCINOMA PROSTÁTICO.

Organización	Año publicación	Edad de invitación para el inicio del cribado*	Intervalo durante el cribado	Límite de PSA para realizar biopsia (ng/ml)
<b>American Cancer Society (321)</b>	2010	<b>Inicio:</b> 50 años. <b>Final:</b> expectativa de vida < 10 años.	- Anualmente si PSA ≥ 2,5 ng/ml - Cada 2 años si PSA < 2., ng/ml	- 2,5 ng/ml en pacientes seleccionados - 4,0 ng/ml en la mayoría de los pacientes
<b>United States Preventive Services Task Force (322)</b>	2018	<b>Inicio:</b> 50 años. <b>Final:</b> 69 años	Ninguno	Ninguno
<b>American Urological Association (323)</b>	2018	<b>Inicio:</b> 50 años. <b>Final:</b> 69 años Siempre que expectativa de vida > 10 años.	Cada 2 años	No especificado
<b>European Association of Urology (98)</b>	2021	<b>Inicio:</b> - 50 años. - 45 años si antecedentes familiares de CP o ascendencia africana - PSA > 1ng/ml a los 40 años - PSA >2 ng/ml a los 60 años <b>Final:</b> expectativa de vida <15 años.	- Cada 2 años si: PSA >1 ng/ml y 40 años o PSA >2 ng/ml y 60 años  El resto cada 8 años	No especificado
<b>American College of Physicians (324)</b>	2013	50 - 70 años	Anualmente si PSA ≥ 2,5 ng/ml	No especificado
<b>National Comprehensive Cancer Network (325)</b>	2021	45-75 años si riesgo medio o 40-75 años si antecedentes familiares de CP, mutaciones en línea germinal que aumentan el riesgo de CP o ascendencia africana >75 años, solo en pacientes seleccionados, con escasa/nula comorbilidad	- 45-75 años: . Cada 2-4 años si PSA<1 ng/mL . Cada 1-2 años si PSA 1-3 ng/mL - >75 años: cada 1-4 años si PSA<4 ng/ml en pacientes seleccionados	- 45-75: >3.0 ng/ml - >75 años: ≥4 ng/ml
<b>Melbourne Consensus Statement (326)</b>	2014	50 - 69 años	No especificado	No especificado

PSA: antígeno prostático específico. \*Para hombres bien informados sobre los riesgos y beneficios del cribado de PSA.



### ANEXO III: SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN Y AGRUPACIÓN POR ESTADIOS DEL AJCC 2017 PARA EL CÁNCER DE PRÓSTATA.

Sistema de estadificación del AJCC 2017	
CATEGORIA	DEFINICIÓN
<b>Clínica (cT)</b>	El tumor primario no puede ser evaluado
<b>Categoría T</b>	
<b>Tx</b>	
<b>T0</b>	No hay evidencia de tumor primario
<b>T1</b>	Tumor clínicamente no aparente y no palpable
<b>T1a</b>	Hallazgo histológico accidental del tumor en ≤5 % del tejido reseado.
<b>T1b</b>	Hallazgo histológico accidental del tumor en >5 % del tejido reseado.
<b>T1c</b>	Tumor identificado mediante biopsia con aguja pero no palpable.
<b>T2</b>	Tumor confinado en la próstata
<b>T2a</b>	Tumor que compromete ≤50 % de un lóbulo.
<b>T2b</b>	Tumor que compromete >50 % de un lóbulo, pero no ambos lóbulos.
<b>T2c</b>	Tumor que compromete ambos lóbulos.
<b>T3</b>	El tumor se extiende a través de la cápsula prostática.
<b>T3a</b>	Diseminación extracapsular (unilateral o bilateral).
<b>T3b</b>	Tumor que invade la(s) vesícula(s) seminal(es).
<b>T4</b>	Tumor que está fijo o invade las estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales, como la vejiga, el esfínter externo, el recto, los músculos elevadores o la pared pélvica.
<b>Patológica (pT)</b>	
<b>Categoría T</b>	
<b>T2</b>	Tumor confinado en la próstata
<b>T3</b>	El tumor se extiende a través de la cápsula prostática.
<b>T3a</b>	El tumor se extiende a través de la cápsula prostática o invasión microscópica del cuello vesical.
<b>T3b</b>	Tumor que invade la(s) vesícula(s) seminal(es).
<b>T4</b>	Tumor que está fijo o invade las estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales, como la vejiga, el esfínter externo, el recto, los músculos elevadores o la pared pélvica.
<b>Categoría N</b>	
<b>Nx</b>	No se evaluaron los ganglios linfáticos regionales.
<b>N0</b>	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
<b>N1</b>	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) regional(es).
<b>Categoría M</b>	
<b>M0</b>	No hay metástasis a distancia
<b>M1</b>	Metástasis a distancia.
<b>M1a</b>	Ganglio(s) linfático(s) no regional(es).



<b>M1b</b>	Hueso(s)
<b>M1c</b>	Otro(s) sitio(s), con enfermedad ósea o sin esta.

Agrupación por estadios del AJCC 2017					
T	N	M	PSA	GG	Estadio
<b>cT1a-c, cT2a</b>	N0	M0	<10 ng/ml	1	I
<b>pT2</b>	N0	M0	<10 ng/ml	1	I
<b>cT1a-c, cT2a</b>	N0	M0	≥10,<20 ng/ml	1	IIA
<b>pT2</b>	N0	M0	≥10,<20 ng/ml	1	IIA
<b>cT2b-c</b>	N0	M0	<20 ng/ml	1	IIA
<b>T1-2</b>	N0	M0	<20 ng/ml	2	IIB
<b>T1-2</b>	N0	M0	<20 ng/ml	3	IIC
<b>T1-2</b>	N0	M0	<20 ng/ml	4	IIC
<b>T1-2</b>	N0	M0	≥20 ng/ml	1-4	IIIA
<b>T3-4</b>	N0	M0	Cualquier PSA	1-4	IIIB
<b>Cualquier T</b>	N0	M0	Cualquier PSA	5	IIIC
<b>Cualquier T</b>	N1	M0	Cualquier PSA	Cualquier PSA	IVA
<b>Cualquier T</b>	Cualquier N	M1	Cualquier PSA	Cualquier PSA	IVB
<b>Si el PSA o el GG no está disponible, el estadio debe determinarse por la categoría T y/o el PSA o GG según esté disponible.</b>					

AJCC: American Joint Committee on Cancer, T: tumor primario, N: ganglios linfáticos regionales, M: metástasis a distancia, PSA: antígeno prostático específico, GG: grupo de grado pronóstico.



**ANEXO IV:**

**A. GRUPOS DE RIESGO EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA.**

Grupos de riesgo de cáncer de próstata			
Institución	Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo alto
<b>Harvard (97)</b> <b>EAU (98)</b>	T1-T2a y GS ≤6 y PSA ≤10	T2b and/or GS =7 and/or PSA >10-20 no bajo riesgo	≥T2c or PSA >20 or GS 8-10
<b>NICE (99)</b>	T1-T2a y GS ≤6 y PSA ≤10	T2b o Gleason ≤7 o PSA 10-20	≥T2c o PSA >20 o GS 8-10
<b>NCCN (67)</b>	- Muy bajo riesgo: T1c, GG1, PSA ≤10 ng / mL, <3 biopsias positivas, cada una con una afectación tumoral ≤50% y densidad de PSA <0.15 ng/ml/g  - Bajo riesgo: T1-T2a y GG1 y PSA <10	T2b-c, GG 2 o 3 y PSA 10-20 ng/ml)  - Favorable (1 características de riesgo intermedio, GG2 o <50% de las biopsias positivas  - Desfavorable (2 o 3 características de riesgo intermedio, GG3 o ≥50% de las biopsias positivas	- Alto riesgo: T3a o PSA >20 o GG 4-5  - Muy alto riesgo: T3b o T4, Gleason primario 5, 2 o 3 características de riesgo alto o >4 biopsias con GG 4 o 5
<b>ESMO (100)</b>	T1-T2a y GS ≤6 y PSA <10	T2b y GS ≤7 y/o PSA 10-20	≥T2c o PSA >20 o GS 8-10
<b>AUA- ASTRO-SUO (101)</b>	- Muy bajo riesgo: PSA <10 ng/ml, GG 1, T1-T2a, <34% de cilindros de biopsia positivos, cada una con una afectación tumoral ≤50% y densidad de PSA <0.15 ng/ml/g  - Bajo riesgo: T1-T2a y GG1 y PSA ≤10	- Favorable: GG1 con PSA 10-20 o GG2 con PSA <10.  - Desfavorable: GG2 con PSA 10- 20 o cT2b-c o GG 3 con PSA <20	≥T3 or PSA ≥ 20 o GG 4-5

EAU: *European Association of Urology*, T: estadio T, GS: Gleason, PSA: antígeno prostático específico, NICE: *The National Institute for Health and Care Excellence*, NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*, ESMO: *European Association of Urology*, AUA: *American Urological Association*, ASTRO: *American Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, SUO: *Society of Urologic Oncology*.





**B. CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA SEGÚN EL RIESGO DE RECURRENCIA TRAS EL TRATAMIENTO CON INTENCIÓN CURATIVA, SEGÚN LA NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN) V1.2014.**

Nivel de Riesgo	Factor único/múltiple	
<b>Clínicamente localizado</b>	Muy bajo	• PSA < 10 ng/ml
		• Gleason ≤ 6
		• cT1-cT2a
		• Menos de 3 cilindros positivos
		• Carga tumoral 50% ≤ en cada cilindro
		Densidad de PSA < 0,15 ng/ml/g
	Bajo	PSA < 10 ng/ml
		Gleason ≤ 6
		cT1-cT2a
		Uno o más de los siguientes:
		PSA 10-20 ng/ml
		Gleason 7
		cT2b-cT2c
	Alto	Uno o más de los siguientes:
		cT3a
		Gleason ≥ 8
		PSA > 20 ng/ml
<b>Localmente avanzado</b>	Muy alto	cT3b-4
<b>Metastásico</b>	---	Cualquier T, N1
		Cualquier T, cualquier N, M1

PSA: antígeno prostático específico; T: tumor primario; N: ganglios linfáticos regionales; M: metástasis a distancia.



## ANEXO V: RESTRICCIONES A LOS ÓRGANOS DE RIESGO

Las dosis limitantes de los órganos de riesgo en el CP, se realizaron fundamentalmente en base a la revisión QUANTEC:

---

- **Recto:**

- 
- El volumen de recto que recibe 50 Gy debe ser menor del 50% del volumen total de recto (V50Gy < 50%)

---

  - El volumen de recto que recibe 60 Gy debe ser menor del 35% del volumen total de recto (V60Gy < 35%)

---

  - El volumen de recto que recibe 65 Gy debe ser menor del 25% del volumen total de recto (V65Gy < 25%)

---

  - El volumen de recto que recibe 70 Gy debe ser menor del 20% del volumen total de recto (V70Gy < 20%)

---

  - El volumen de recto que recibe 75 Gy debe ser menor del 15% del volumen total de recto (V75Gy < 15%)
- 

- **Vejiga: en ausencia de información fiable, el estudio QUANTEC insta a utilizar los datos del estudio RTOG 0415, que incluye las siguientes limitaciones (327):**

- 
- El volumen de vejiga que recibe 80 Gy debe ser menor del 15% del volumen total de vejiga (V80Gy < 15%)

---

  - El volumen de vejiga que recibe 75 Gy debe ser menor del 25% del volumen total de vejiga (V75Gy < 25%)

---

  - El volumen de vejiga que recibe 70 Gy debe ser menor del 35% del volumen total de vejiga (V70Gy < 35%)

---

  - El volumen de vejiga que recibe 65 Gy debe ser menor del 50% del volumen total de vejiga (V65Gy < 50%)
- 

- **Dosis en bulbo peneano:**

---



- 
- La dosis al 95% del bulbo peneano debe ser inferior a 50 Gy (D95% < 50 Gy).

Destacar que el bulbo peneano no es un componente fundamental del aparato eréctil, pero sí que se comporta como un predictor del riesgo de desarrollo de toxicidad (189).

---

- Dosis en cabezas femorales: no se realiza referencia clara en el estudio QUANTEC respecto a este apartado. Las limitaciones en base a la bibliografía existente son (328,329):

- 
- El volumen de cabezas femorales que recibe 52 Gy debe ser igual o menor del 20% del volumen total de cabezas femorales (V52Gy ≤ 20%)

- 
- El volumen de cabezas femorales que recibe 65 Gy debe ser igual o menor del 5% del volumen total de cabezas femorales (V52Gy ≤ 20%)

- 
- No sobrepasar la dosis máxima de 68 Gy.
- 

QUANTEC: *Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic*, V:  
volumen



**ANEXO VI: ESCALA CTCAE VERSIÓN 4.0. DE TOXICIDAD GASTROINTESTINAL (PROCTITIS Y RECTORRAGIA) Y GENITOURINARIA (CISTITIS NO INFECCIOSA, HEMATURIA, INCONTINENCIA URINARIA, RETENCIÓN URINARIA).**

TOXICIDAD GASTROINTESTINAL					
Grados de severidad					
Efecto adverso	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
<b>Proctitis</b>	Molestia rectal sin necesidad de intervención	Sintomática (como incomodidad rectal, expulsión de sangre o moco), sin interferencia con las AVD; indicación de intervención médica	Síntomas graves, urgencia o incontinencia fecal. Limitantes para las ADV; indicación de tratamiento quirúrgico	Consecuencias potencialmente mortales. Intervención urgente indicada.	Muerte
<b>Rectorragia</b>	Leve. Intervención no indicada.	Síntomas moderados. Intervención médica o cauterización menor indicadas.	Indicación de transfusión, intervención quirúrgica electiva, endoscopia o radiológica.	Consecuencias potencialmente mortales. Intervención urgente indicada.	Muerte



TOXICIDAD GENITOURINARIA					
Grados					
Efecto adverso	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
<b>Cistitis no infecciosa</b>	Hematuria microscópica. Mínimo incremento en la FMD y FMN, urgencia, disuria. Incontinencia de nueva aparición.	Hematuria moderada. Moderado incremento en la FMD y FMN diurna o nocturna, urgencia, disuria. Sonda o lavados vesicales indicados.	Hematuria macroscópica. Transfusión, mediación i.v. u hospitalización indicadas. Intervención electiva endoscópica, radiológica o quirúrgica indicada.	Consecuencias potencialmente mortales. Intervención urgente indicada.	Muerte
<b>Hematuria</b>	Asintomático. Solo observaciones clínicas o diagnósticas. Intervención no indicada.	Sintomático. Sonda o lavados vesicales indicados.	Hematuria macroscópica. Transfusión, mediación i.v. u hospitalización indicadas. Intervención electiva endoscópica, radiológica o quirúrgica indicada.	Consecuencias potencialmente mortales. Intervención urgente indicada.	Muerte
<b>Incontinencia urinaria</b>	Ocasional (tos, estornudos, etc.). Pañales no indicados.	Espontánea. Pañales indicados.	Intervención indicada (pinza, inyecciones de colágeno). Intervención quirúrgica indicada.	Consecuencias potencialmente mortales. Intervención urgente indicada.	Muerte
<b>Retención urinaria</b>	Sondaje vesical o talla suprapúbica no indicados. Capaz de vaciar la vejiga con algún residuo.	Sondaje vesical o talla suprapúbica no indicados. Medicación indicada.	Intervención electiva endoscópica o quirúrgica indicada. Pérdida sustancial de la función del riñón afecto o masa.	Consecuencias potencialmente mortales. Intervención urgente indicada.	Muerte

AVD: actividades de la vida diaria, FMD: frecuencia miccional diurna, FMN: frecuencia miccional nocturna.



## ANEXO VII: EVOLUCIÓN DE LOS SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE LOS EVENTOS ADVERSOS EN ONCOLOGÍA.

Sistema	Año	Tipo de toxicidad	Terapia
OMS	1979	Aguda	Quimioterapia
CTC-NCI v1.0	1984	Aguda	Quimioterapia
RTOG/EORTC agudos	1984	Aguda	Radioterapia
RTOG/EORTC crónicos	1984	Tardía	Radioterapia
SOMA-LENT	1995	Tardía	Radioterapia
CTC-NCI v2.0	1998	Aguda	Todas
CTCAE v3.0	2003	Aguda y tardía	Todas
v4.0	2009		
v5.0	2017		
v6.0	2020		

OMS: Organización Mundial de la salud, CTC: *Common Terminology Criteria*, NCI: *National Cancer Institute*, RTOG: *Radiation Therapy Oncology Group*, EORTC: *European Organization for Research and Treatment of Cancer*, SOMA-LENT: *late effects normal tissues subjetives*, CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*.



## ANEXO VIII: ESCALA INTERNACIONAL DE SÍNTOMAS PROSTÁTICOS (IPSS).

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

- PUNTUACIÓN TOTAL DEL IPSS.....
- 1 a 7 = Sintomatología leve; 8 a 19 = Sintomatología moderada; 20 a 35 = Sintomatología grave

CALIDAD DE VIDA DERIVADA DE LOS SÍNTOMAS URINARIOS							
¿Cómo se sentiría si tuviera que pasar el resto de la vida con los síntomas prostáticos tal y como los siente ahora?	Encantado	Muy satisfecho	Más bien satisfecho	Tan satisfecho como insatisfecho	Más bien insatisfecho	Muy insatisfecho	Fatal
	0	1	2	3	4	5	6



## ANEXO IX: ESCALA EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP (ECOG).

<b>ECOG 0:</b> El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.
<b>ECOG 1:</b> El paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.
<b>ECOG 2:</b> El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales solo.
<b>ECOG 3:</b> El paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria como por ejemplo el vestirse.
<b>ECOG 4:</b> El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación.
<b>ECOG 5:</b> Paciente fallecido.





# ANEXO X: DOCUMENTO DE APROBACIÓN COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN

**JUNTA DE ANDALUCÍA**

**CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES**  
 Dirección General de Calidad, Investigación, Desarrollo e Innovación  
 Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía

## DICTAMEN ÚNICO EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE ANDALUCÍA

D/Dª: Jose Salas Turrents como secretario/a del CEI de los hospitales universitarios Virgen Macarena-Virgen del Rocío

### CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta de (No hay promotor/a asociado/a) para realizar el estudio de investigación titulado:

TÍTULO DEL ESTUDIO: RADIOTERAPIA HIPOFRACCIONADA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA ( RT HIPOFRACCIONADA EN EL CP)

Protocolo, Versión: version 1

HIP, Versión:

CI, Versión:

Y que considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y se ajusta a los principios éticos aplicables a este tipo de estudios.

La capacidad del/de la investigador/a y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Están justificados los riesgos y molestias previsibles para los participantes.

Que los aspectos económicos involucrados en el proyecto, no interfieren con respecto a los postulados éticos.

Y que este Comité considera, que dicho estudio puede ser realizado en los Centros de la Comunidad Autónoma de Andalucía que se relacionan, para lo cual corresponde a la Dirección del Centro correspondiente determinar si la capacidad y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Lo que firmo en SEVILLA a 20/03/2018

D/Dª. Jose Salas Turrents, como Secretario/a del CEI de los hospitales universitarios Virgen Macarena-Virgen del Rocío



<b>Código Seguro De Verificación:</b>	412f357871e8d304a4782c36cc67fe53e1bb9b4d	<b>Fecha</b>	20/03/2018	
<b>Normativa</b>	Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.			
<b>Firmado Por</b>	Jose Salas Turrents			
<b>Url De Verificación</b>	<a href="https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaldetetica/xhtml/ayuda/verificarFirmaDocumento.iface/code/412f357871e8d304a4782c36cc67fe53e1bb9b4d">https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaldetetica/xhtml/ayuda/verificarFirmaDocumento.iface/code/412f357871e8d304a4782c36cc67fe53e1bb9b4d</a>	<b>Página</b>	1/2	



## ANEXO XI: INDICE DE RIESGO DE CHARSLON

Patología	Puntuación
Infarto de miocardio	1
Insuficiencia cardiaca	1
Enfermedad vascular periférica	1
Enfermedad cerebrovascular	1
Demencia	1
Enfermedad pulmonar crónica	1
Enfermedad del tejido conectivo	1
Enfermedad ulcerosa	1
Enfermedad leve del hígado	1
Diabetes	1
Hemiplejia	2
Enfermedad renal moderada o grave.	2
Diabetes con daño de órganos terminales	2
Cualquier tumor	2
Leucemia	2
Linfoma	2
Enfermedad hepática moderada o grave.	3
Tumor sólido metastásico	6
SIDA	6
<b>Clases de comorbilidad ponderada</b>	
Bajo	0
Medio	1 a 2 puntos
Elevado	3 a 4 puntos
Muy alto	≥ 5 puntos

SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Adaptado de Charlson et al., 1987 (313).



## ANEXO XII: PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN VESICAL Y RECTAL



Servicio Andaluz de Salud  
CONSEJERÍA DE SALUD

Servicio de Oncología Radioterápica  
Hospital Virgen Macarena

### Procedimiento de preparación vesical y rectal para radioterapia prostática

#### Consideraciones generales:

Los tratamientos con radioterapia son cada vez más precisos, para ser más eficaces y provocar menos molestias. Esta precisión se consigue teniendo cierta seguridad en la localización de la zona a tratar.

En el caso de la próstata, su posición va a depender de lo lleno o vacío que estén la vejiga y el recto (parte más baja del intestino justo antes del ano). En este sentido a continuación le describimos una serie de recomendaciones encaminadas a mantener el mismo grado de llenado vesical y el recto lo más vacío posible, de heces y gases, tanto el día del TAC de simulación (que será nuestra referencia) como todos los días del tratamiento.

#### Preparación vesical:

Media hora antes del TAC de simulación y de cada sesión de radioterapia deberá orinar para vaciar completamente la vejiga e inmediatamente tomar medio litro de agua.

#### Preparación intestinal:

Las medidas que se recomiendan a continuación deberían iniciarse aproximadamente una semana antes del TAC de simulación y seguir con ellas hasta terminar la radioterapia, salvo que su enfermera o médico le indiquen otra cosa.

Alimentos poco recomendados por ser flatulentos o favorecer el estreñimiento:

- Ensaladas, verduras, frutas, patatas y legumbres.
- Frutos secos.
- Fibras dietéticas.
- Carnes y pescados con salsas.
- Fritos.
- Comidas picantes o muy especiadas.
- Cerveza y bebidas con gas.
- Consumo excesivo de café.
- Chicles.

Alimentos permitidos:

- Beber abundantes líquidos a pequeños sorbos, aproximadamente 2 litros al día. Se incluyen agua, caldos, zumos e infusiones.
- Arroces.
- Sopas.
- Pastas.
- Carnes y pescado a la plancha o hervido.
- Huevos.

Es muy importante comer despacio de un modo regular, masticando bien los alimentos.

Mantenga la actividad física. El tratamiento debe ser compatible con su actividad diaria.

Medicación:

- Movicol® o Molaxone®, 1 sobre diario en el desayuno, tanto el día del TAC como los días de tratamiento.
- Aplicación de un microenema, al menos 1 hora antes de acudir al hospital el día del TAC y todos los días de tratamiento.



### ANEXO XIII: ESTUDIOS ALEATORIZADOS DE ESCALADA DE DOSIS EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA

Estudios aleatorizados de escalada de dosis en el cáncer de próstata								
Autor	N	Modalidad del boost	Técnica de planificación	Dosis (Gy)	Seguimiento, media (a)	Resultados	Toxicidad GI* (%)	Toxicidad GU* (%)
Zietman et al., 2010 (222)	393	Fotones	RT3D	70,2 vs 79,2	8,9	SLFb a 10 a, 68% vs 83%	13 vs 24 (ES)	25 vs 29 (NES)
Kuban et al., 2008 (219)	301	Fotones	RT3D	70 vs 78	8,7	SLE a 8 a, 59% vs 78%	13 vs 26 (ES)	8 vs 13 (NES)
Dearnaley et al., 2007 (218)	843	Fotones	RT3D	64 vs 74	5,3	SLFb a 5 a, 60% vs 71%	24 vs 33 (ES)	8 vs 11 (NES)
Beckendorf et al., 2011 (217)	306	Fotones	RT3D	70 vs 80	5	SLFb a 5 a, 61% vs 72%	14 vs 19 (ES)	10 vs 17,5 (ES)
Peeters et al., 2006 (220)	669	Fotones	RT3D, IMRT	68 vs 78	5,8	SLE a 5 a, 54% vs 64%	25 vs 35 (ES)	40 vs 41 (NES)
Michalski et al., 2015 (221)	1499	Fotones	RT3D, IMRT	70,2 vs 79,2	7	SLFb a 10 a, 57% vs 74%	16 vs 22 (ES)	10 vs 15 (ES)

Estudios aleatorizados de escalada de dosis en el cáncer de próstata tomado de Dal Pra, et al., 2016. N: número de pacientes, a: años, GI: gastrointestinal, GU: genitourinario, RT3D: radioterapia tridimensional, IMRT: radioterapia de intensidad modulada, SLFb: supervivencia libre de fracaso bioquímico, SLE: supervivencia libre de enfermedad, ES: estadísticamente significativo, NE: no estadísticamente significativo. \*Toxicidad grado 2 o superior.



## 10. ABREVIATURAS

a: años

ACO: anticoagulación oral

ADN: ácido desoxirribonucleico

AJCC: *American Joint Committee on Cancer*

aLHRH: análogos *Luteinizing Hormone Releasing Hormone*

ARN: ácido ribonucleico

ASTRO: *American Society for Therapeutic Radiology and Oncology*

AUA: *American Urological Association*

AUC: *area under the curve*

BQT: braquiterapia

CAPRA-S: *Cancer of the Prostate Risk Assessment Post-Surgical*

CBCT: *cone beam computed tomography*

CLM: colimador multiláminas

CP: cáncer de próstata

CTC: *Common Terminology Criteria*

CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events.*



CTV: *Clinical Target Volume*

DBE: dosis biológica efectiva

DRR: radiografías reconstruídas digitalmente

EAU: *European Association of Urology*

ECOG: escala Eastern Cooperative Oncology Group

EMA: Agencia Europea de Medicamentos

EORTC: *European Organization for Research and Treatment of Cancer*

EQD2: equivalent dose *in 2Gy*

ERSPC: *European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer*

ESMO: *European Society of Medical Oncology*

ETR: ecografía transrectal

EEUU: estados unidos

ES: estadísticamente significativo

FC: fraccionamiento convencional

FSH: follicle-stimulating hormone

Fx: fracción



GG: grupo de grado pronóstico

GS: gleason

GI: gastrointestinal

GO: gammagrafía ósea

GTV: *Gross Tumor Volumen*

GU: genitourinario

GY: gray

HDV: histogramas dosis-volumen

HBP: hiperplasia benigna de próstata

HT: hormonoterapia

I5AR: inhibidores de la 5-alfa-reductasa

ICRU: *International Commission of Radiation Units and Measurements*

IGRT: radioterapia guiada por la imagen

IMRT: radioterapia de intensidad modulada

ISUP: *Internacional Society of Urologic Pathology*

ITV: *Internal Target Volume*

KV-CBCT: kilovoltaje *cone beam computed tomography*



LH: *Luteinizing hormone*

LHRH: *Luteinizing Hormone Releasing Hormone*

LINAC: acelerado lineal de electrones

LQ: lineal cuadrático

MSKCC: *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*

MV-CBCT: megavoltaje *cone beam computed tomography*

N: número de pacientes

NAL: *No-Action Level*

NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*

NCI: *National Cancer Institute*

NE: no estadísticamente significativo

ng/ml: nanogramos por mililitro

NI: no indicado

NICE: *National Institute for Health and Clinical Excellence*

NR: no recogido

NTCP: *Normal Tissue Complications Probability*

OMS: organización mundial de la salud





PCS: *prostate cancer survivors*

PET: tomografía por emisión de positrones

PIN: neoplasia intraepitelial prostática

PIVOT: *Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial*

PLCO: *Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial*

PR: prostatectomía radical

ProtecT: *Prostate Testing for Cancer and Treatment*

PSA: antígeno prostático específico

PSMA: *prostate-specific membrane antigen*

PTV: *planning target volume*

RA: receptores de andrógenos

RT: radioterapia

RT2D: radioterapia en dos dimensiones

RT3DC: radioterapia tridimensional conformada

RTE: radioterapia externa

RM: resonancia magnética nuclear

RMmp: resonancia magnética multiparamétrica



RTOG: *Radiation Therapy Oncology Group*

RTU: resección transuretral de la próstata

SIB: boost integrado simultaneo

SCE: supervivencia cáncer específica

SEARCH: *Shared Equal Access Regional Cancer Hospital*

SG: supervivencia global

SLFb: supervivencia libre de fracaso bioquímico

SLFc: supervivencia libre de fracaso clínico

SOMA-LENT: *late effects normal tissues subjetives*

TC: tomografía axial computerizada

TCP: *tumor control probability*

TDA: deprivación androgénica

TDPSA: tiempo de duplicación de antígeno prostático específico

TER: técnico especialista en radioterapia

TR: tacto rectal

VA: vigilancia activa

VMAT: técnica de arcoterapia volumétrica modulada



VP SA: velocidad del antígeno prostático específico

ZP: zona periférica de la próstata.

ZC: zona central de la próstata.

ZT: zona de transición de la próstata.

ÁMBITO- PREFIJO

**GEISER**

Nº registro

**00008744e2100035114**

CSV

**GEISER-29be-44c0-ab8a-4d6c-aab0-51ad-8cd7-82d3**

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

**<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>**

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

**14/06/2021 08:44:29 Horario peninsular**



## 11. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Zonas anatómicas de la próstata. (A) Corte coronal; (B) Corte transversal.

Figura 2. A. Estratos habituales de un acino prostático, así como la matriz de proporción celular. B. Estratos patológicos del cáncer de próstata, en los que se observa el cambio en la proporción de células que integran el acino.

Figura 3. Escala de Gleason.

Figura 4. Volumen blanco en radioterapia: *International Commission of Radiation Units and Measurements* (ICRU) 50 y suplemento 62.

Figura 5. Histograma dosis volumen de un tratamiento con radioterapia externa para carcinoma prostático.

Figura 6. Modelo lineal cuadrático.

Figura 7. Curvas de supervivencia celular para tejidos con coeficiente  $\alpha/\beta$  alto y bajo.

Figura 8. Plan de tratamiento de SBRT en cáncer de próstata con CyberKnife®



Figura 9. Curvas de Kaplan-Meier para la presentación de toxicidad rectal a lo largo del tiempo según el esquema de radioterapia empleado.

Figura 10. Curvas de Kaplan-Meier para la aparición de rectorragia grave (CTCAE $\geq$ 2) según el esquema de radioterapia utilizado.

Figura 11. Curvas de Kaplan-Meier para la aparición de proctitis grave (CTCAE $\geq$ 2) según el esquema de radioterapia utilizado.

Figura 12. Curvas de Kaplan-Meier para la presentación de toxicidad vesical a lo largo del tiempo según el esquema de radioterapia empleado.

Figura 13. Curvas de Kaplan-Meier para la aparición de cistitis grave (CTCAE $\geq$ 2) según el esquema de radioterapia utilizado.

Figura 14. Curvas de Kaplan-Meier para la aparición de hematuria grave (CTCAE $\geq$ 2) según el esquema de radioterapia utilizado.

Figura 15. Curvas de Kaplan-Meier para la aparición de incontinencia urinaria grave (CTCAE $\geq$ 2) según el esquema de radioterapia utilizado.

Figura 16. Curvas de Kaplan-Meier para la aparición de retención urinaria grave (CTCAE $\geq$ 2) según el esquema de radioterapia utilizado.



Figura 17. Supervivencia libre de fallo de tratamiento (bioquímico y/o clínico) según esquema de tratamiento.

Figura 18. Representación del análisis univariado de Cox para el fallo del tratamiento (bioquímico y/o clínico)

Figura 19. Supervivencia global según esquema de tratamiento.

ÁMBITO- PREFIJO

**GEISER**

Nº registro

**00008744e2100035114**

CSV

**GEISER-29be-44c0-ab8a-4d6c-aab0-51ad-8cd7-82d3**

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

**14/06/2021 08:44:29 Horario peninsular**



## 12. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características generales de la población de estudio. Parámetros demográficos, antecedentes personales.

Tabla 2. Características clínicas y bioquímicas relacionadas con la próstata.

Tabla 3. Estadificación clínica tumoral de la próstata.

Tabla 4. Variables relacionadas con el tratamiento radioterápico.

Tabla 5. Tiempos relacionados con el tratamiento y el seguimiento de los pacientes.

Tabla 6. Descripción del *Planning Treatment Volume* (Gy).

Tabla 7. Dosis que recibe el 95% del *Planning Treatment Volume* (Gy).

Tabla 8. Dosis Máxima administrada de Radioterapia (Gy).

Tabla 9. Dosis recibida de radioterapia en EQD2 sobre el recto.

Tabla 10. Dosis recibida de radioterapia en EQD2 sobre la vejiga.

Tabla 11. Dosis recibida por volumen en cabezas femorales.



Tabla 12. Toxicidad Órgano Específica secundaria a la radioterapia.

Tabla 13. Toxicidad secundaria tras la radioterapia

Tabla 14. Tiempo hasta toxicidad rectal o vesical.

Tabla 15. Tiempo hasta toxicidad sintomática grave (días) (CTCAE  $\geq$  2).

Tabla 16. Resultado tras el tratamiento del cáncer de próstata.

Tabla 17. Características generales de la población según se administrara radioterapia hipofraccionada o no.

Tabla 18. Características clínicas, bioquímicas e histológicas de la próstata según tipo de tratamiento.

Tabla 19. Estadificación clínica tumoral de la próstata según grupo de tratamiento.

Tabla 20. Variables relacionadas con el tratamiento radioterápico según grupo.

Tabla 21. Tiempos relacionados con la radioterapia y seguimiento de los pacientes según tipo de tratamiento administrado.





Tabla 22. Descripción del *Planning Treatment Volume* (Gy) según el esquema de radioterapia usado.

Tabla 23. Dosis que recibe el 95% del *Planning Treatment Volume* (Gy) según tipo de tratamiento.

Tabla 24. Dosis Máxima administrada de Radioterapia según tipo de tratamiento.

Tabla 25. Porcentaje de recto que recibe una determinada dosis de radioterapia expresada en EQD2 según tipo de tratamiento.

Tabla 26. Porcentaje de vejiga que recibe una determinada dosis de radioterapia expresada en EQD2 según tipo de tratamiento.

Tabla 27. Porcentaje de cabezas femorales que reciben una determinada dosis de radioterapia (EQD2) según tipo de tratamiento.

Tabla 28. Toxicidad Órgano Específica según el tipo de radioterapia administrada. IC: intervalo de confianza.

Tabla 29. Tiempo hasta toxicidad rectal o vesical según tipo de tratamiento.

Tabla 30. Toxicidad desglosada según grupo de tratamiento radioterápico administrado según clasificación CTCAE.



Tabla 31. Tiempo hasta toxicidad sintomática grave (CTCAE $\geq$ 2) según tipo de tratamiento.

Tabla 32. Resultado tras el tratamiento radioterápico según grupo.

Tabla 33. Análisis univariante mediante Regresión de Cox para evaluar la posible toxicidad rectal durante el seguimiento.

Tabla 34. Análisis Univariado mediante Regresión de Cox para el desarrollo de Rectorragia grave (CTCAE  $\geq$ 2).

Tabla 35. Análisis Univariado mediante Regresión de Cox para el desarrollo de Proctitis grave (CTCAE  $\geq$ 2).

Tabla 36. Análisis univariante mediante Regresión de Cox para evaluar la posible toxicidad vesical durante el seguimiento.

Tabla 37. Análisis Univariado mediante Regresión de Cox para el desarrollo de cistitis grave (CTCAE  $\geq$ 2).

Tabla 38. Análisis Univariado mediante Regresión de Cox para el desarrollo de hematuria grave (CTCAE  $\geq$ 2).

Tabla 39. Análisis Univariado mediante Regresión de Cox para el desarrollo de incontinencia urinaria grave (CTCAE  $\geq$ 2).



Tabla 40. Análisis Univariado mediante Regresión de Cox para el desarrollo de retención urinaria grave (CTCAE  $\geq 2$ ).

Tabla 41. Supervivencia libre de fallo de tratamiento (bioquímico y/o clínico) según esquema de tratamiento

Tabla 42. Análisis univariante para fallo del tratamiento bioquímico y/o clínico.

Tabla 43. Análisis multivariante para el fallo de tratamiento.

Tabla 44. Supervivencia global según esquema de tratamiento.

Tabla 45. Análisis univariante para fallo del tratamiento bioquímico y/o clínico.

Tabla 46. Análisis multivariante para mortalidad.



ÁMBITO- PREFIJO

**GEISER**

Nº registro

**00008744e2100035114**

CSV

**GEISER-29be-44c0-ab8a-4d6c-aab0-51ad-8cd7-82d3**

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

**<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>**

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

**14/06/2021 08:44:29 Horario peninsular**



GEISER-29be-44c0-ab8a-4d6c-aab0-51ad-8cd7-82d3