

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado
Medikuntza Gradua / Grado en Medicina

Evaluación prospectiva de resultados clínicos en pacientes con cáncer de próstata tratados con Braquiterapia y Radioterapia Externa: 10 años de experiencia en el Hospital Universitario de Cruces

Egilea /Autor:
José Antonio Guerrero Serrano

Zuzendaria / Director/a:
Alfonso Gómez de Iturriaga Piña

© 2022, José Antonio Guerrero Serrano

Leioa, 2022ko apirilaren 27a / Leioa, 27 de abril de 2022

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría agradecer a mi director de este Trabajo de Fin de Grado, el Dr. Alfonso Gómez-Iturriaga Piña, por haberme ofrecido la posibilidad de formar parte de este proyecto en el que tantos años lleva trabajando, así como por haber compartido conmigo sus amplios conocimientos del campo de la braquiterapia en el cáncer de próstata. Gracias por toda su dedicación y paciencia con la que me ha tratado desde que comencé hasta que acabé este trabajo. En segundo lugar, me gustaría agradecer también a la Dra. Sofia Santana y al Dr. David Büchser por haber estado dispuestos a ayudarme en todo momento que lo he necesitado. Finalmente, quiero agradecer a Borja Santos y al Instituto de Investigación Sanitaria de Biocruces por haberme ayudado a realizar el análisis estadístico de este trabajo.

ABSTRACT

Objetivos: Analizar los factores predictivos para fallo bioquímico y metástasis a distancia en una cohorte prospectiva de pacientes con cáncer de próstata localizado tratados con la combinación de braquiterapia HDR y radioterapia externa. En segundo lugar, estudiar las tasas de supervivencia libre de fallo bioquímico y a distancia a los 5 y 8 años de seguimiento de los pacientes estratificados por grupos de riesgo.

Material y Métodos: Se analizaron 309 pacientes con confirmación histológica de adenocarcinoma de próstata de riesgo bajo-intermedio y alto. Se excluyeron de este análisis los pacientes sin RM de estadiaje y aquellos con afectación ganglionar pélvica. El tratamiento administrado consistió en una sola fracción de HDR de 15 Gy combinada con RT de 37,5 Gy dividida en 15 fracciones. Los principales eventos de interés que se estudiaron fueron el fallo bioquímico (nadir +2 ng/ml) y metastásico. Se obtuvieron Hazard Ratios univariantes y multivariantes a partir de modelos de regresión de Cox de riesgos proporcionales. Finalmente, se utilizó el modelo de Kaplan-Meier para describir la supervivencia de los eventos de interés.

Resultados: 309 pacientes fueron tratados prospectivamente (110 de alto riesgo y 194 de riesgo bajo-intermedio). La mediana de edad fue de 72 años (IQR 68 – 75); el 58,3% tenía \leq T2c, el 34,1% T3a y el 7,6% T3b; el 78,9% presentó Gleason 6-7 y el 21,1% Gleason 8-10; el 71,8% de la muestra tenía \leq 50% de cilindros positivos en la biopsia, y el 28,2% restante $>$ 50% de cilindros positivos. La mediana de PSA basal fue de 9,9 ng/ml (IQR 6,7 – 17,7). Tras una mediana de seguimiento de 77,8 meses (IQR 46,9 – 107,1), 23 (7,4%) pacientes presentaron fallo bioquímico y 17 (5,5%) metástasis a distancia.

El análisis multivariante de Cox demostró que los dos predictores independientes de fallo bioquímico fueron: afectación de más del 50% de cilindros en la biopsia prostática (HR 3; IC del 95%: 1,16 – 7,78; $p = 0,024$) y la presencia de invasión de vesículas seminales (IVS) (T3b) (HR 4,68; IC del 95%: 1,53 – 14,3; $p = 0,007$) en RMN multiparamétrica. En el análisis de fallo metastásico, los dos únicos predictores independientes también fueron la afectación de más del 50% de cilindros en la biopsia (HR 3,46; IC del 95%: 1,21 – 9,91; $p = 0,021$), así como la invasión de vesículas seminales (IVS) (T3b) (HR 3,74; IC del 95%: 1,02 – 13,7; $p = 0,046$). Ninguna de las variables clínicas tradicionales (PSA, Gleason y estadio clínico) fue predictora de fallo bioquímico o metastásico.

La supervivencia libre de fallo bioquímico a los 5 y 8 años para el grupo de riesgo bajo-intermedio fue de 96,1% y 93,9% respectivamente. En el caso del grupo de riesgo alto, la supervivencia libre de fallo bioquímico a los 5 años fue de 87,5% y a los 8 años de 84,6%.

Conclusión: El tratamiento combinado de braquiterapia de alta tasa de dosis con radioterapia externa consigue tasas de control bioquímico y metastásico óptimas en una cohorte prospectiva de 309 pacientes tratados con cáncer de próstata localizado. Los pacientes con evidencia en RMN multiparamétrica de invasión de vesículas seminales y afectación de más del 50% de cilindros en la biopsia prostática son pacientes con mayor riesgo de presentar una recidiva bioquímica o desarrollar metástasis por su cáncer de próstata.

Palabras clave: RMN multiparamétrica; cáncer de próstata; extensión extracapsular; radioterapia externa; braquiterapia.

ÍNDICE

1. <i>INTRODUCCIÓN</i>	1
1.1. EL CÁNCER DE PRÓSTATA.....	1
1.1.1. La próstata y el adenocarcinoma de próstata.....	1
1.1.2. Manifestaciones clínicas.....	1
1.1.3. Epidemiología del cáncer de próstata.....	1
1.1.4. Evaluación diagnóstica.....	3
1.1.5. Manejo inicial y estratificación de riesgo.....	13
1.1.6. Opciones terapéuticas.....	15
2. <i>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</i>	20
2.1. HIPÓTESIS.....	20
2.2. OBJETIVOS.....	20
3. <i>MATERIAL Y MÉTODOS</i>	21
3.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.....	21
3.2. DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DIAGNÓSTICO.....	21
3.3. PROCEDIMIENTO TERAPÉUTICO DE LA MUESTRA.....	22
3.4. SEGUIMIENTO DE LA MUESTRA.....	22
3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DEL ESTUDIO.....	23
4. <i>RESULTADOS</i>	24
4.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.....	24
4.2. ANÁLISIS UNIVARIANTE Y MULTIVARIANTE DEL FALLO BIOQUÍMICO Y METASTÁSICO.....	26
4.3. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA.....	30
5. <i>DISCUSIÓN</i>	34
5.1. ESTADIFICACIÓN MEDIANTE RESONANCIA MAGNÉTICA.....	35

5.2. LA IMPORTANCIA DEL ESTADIO EN RESONANCIA MAGNÉTICA EN PACIENTES TRATADOS CON RADIOTERAPIA.....	35
5.3. LA IMPORTANCIA DEL PORCENTAJE DE CILINDROS AFECTOS EN LA BIOPSIA EN PACIENTES TRATADOS CON RADIOTERAPIA....	38
5.4. INTERPRETACIÓN DE NUESTROS RESULTADOS.....	39
6. <i>CONCLUSIONES</i>	40
7. <i>BIBLIOGRAFÍA</i>	41
<i>ANEXO I: ESQUEMA DE ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO PARA EL CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO SEGÚN LA NCCN</i>	<i>V</i>
<i>ANEXO II: CLASIFICACIÓN TNM DEL CÁNCER DE PRÓSTATA SEGÚN LA AJCC UICC</i>	<i>VI</i>
<i>ANEXO III: GRUPOS PRONÓSTICO DEL TNM DEL CÁNCER DE PRÓSTATA SEGÚN AJCC UICC</i>	<i>VII</i>

LISTADO DE IMÁGENES

Imagen 1. Cambios a lo largo del tiempo en las tasas medias anuales de incidencia y mortalidad ajustadas por edad en los Estados Unidos, 1975 a 2018.

Imagen 2. Proceso de elección de los pacientes de la muestra de este estudio.

Imagen 3. Supervivencia libre de fallo bioquímico según el grupo de riesgo.

Imagen 4. Supervivencia libre de fallo bioquímico según el estadio en Resonancia Magnética.

Imagen 5. Supervivencia libre de fallo bioquímico según el porcentaje de cilindros afectados.

Imagen 6. Supervivencia libre de metástasis según el grupo de riesgo.

Imagen 7. Supervivencia libre de metástasis según el estadio en Resonancia Magnética.

Imagen 8. Supervivencia libre de metástasis según el porcentaje de cilindros afectados.

LISTADO DE TABLAS

Tabla 1. Recomendaciones para el cribado y la detección temprana del cáncer de próstata.

Tabla 2. Riesgo de cáncer de próstata en relación con niveles bajos de PSA.

Tabla 3. Directrices para la evaluación del riesgo de los hombres asintomáticos.

Tabla 4. Sistema de clasificación de la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP).

Tabla 5. Sistema de clasificación PI-RADS y manejo clínico correspondiente a cada estadio.

Tabla 6. Diferencias entre las diferentes modalidades de braquiterapia.

Tabla 7. Paciente y características anatómo-patológicas.

Tabla 8. Análisis de regresión de riesgo univariante y multivariante del fallo bioquímico (todos los pacientes).

Tabla 9. Análisis de regresión de riesgo univariante y multivariante del fallo metastásico (todos los pacientes).

Tabla 10. Análisis de regresión de riesgo univariante y multivariante del fallo bioquímico después de haber excluido a los pacientes que presenten mrT3b.

Tabla 11. Análisis de regresión de riesgo univariante y multivariante del fallo metastásico después de haber excluido a los pacientes que presenten mrT3b.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. EL CÁNCER DE PRÓSTATA

1.1.1. La próstata y el adenocarcinoma de próstata

La próstata es una glándula localizada en la cavidad pélvica que forma parte del aparato reproductor masculino. Se sitúa entre el pubis y el recto, debajo de la vejiga y anterior a las glándulas seminales. Este órgano envuelve la primera porción de la uretra, denominada uretra prostática, y su función principal es la producción del líquido seminal. En la próstata se pueden distinguir cinco zonas: zona central, zona fibromuscular, zona de transición, zona periférica y región de la glándula periuretral. La mayor parte de los cánceres de próstata ocurren en la zona periférica, siendo el adenocarcinoma el tipo histológico más común (1).

1.1.2. Manifestaciones clínicas

El crecimiento del cáncer de próstata es relativamente lento, por lo que la sintomatología generalmente aparece en los estadios más avanzados. Cuando aparecen los síntomas, estos son muy parecidos a los de la hiperplasia benigna de próstata, resultando en una clínica urinaria inespecífica. Destacan un flujo de orina débil o interrumpido, incontinencia urinaria, urgencia, disuria, hematuria u obstrucción del tracto urinario (1,2).

1.1.3. Epidemiología del cáncer de próstata

Los factores de riesgo implicados en el desarrollo del cáncer de próstata siguen sin ser claros. Sin embargo, por el momento la edad ha demostrado ser el factor de riesgo más importante, apareciendo frecuentemente en mayores de 60 años y muy raramente en menores de 40 años. A la edad, se suman otros factores de riesgo como son los antecedentes familiares de cáncer de próstata, así como la raza afroamericana (3).

Teniendo en cuenta la incidencia y mortalidad, el cáncer de próstata está considerado como uno de los principales cánceres a nivel mundial. Es el cáncer que más frecuentemente se diagnostica en varones, alcanzando en 2015 una incidencia de 1,6 millones de casos a nivel mundial, y el que constituye la quinta causa más frecuente de muerte por cáncer, estimándose alrededor de 366.000 muertes ese mismo año (3). En Europa, así como en España, el cáncer de próstata es también el que se diagnostica

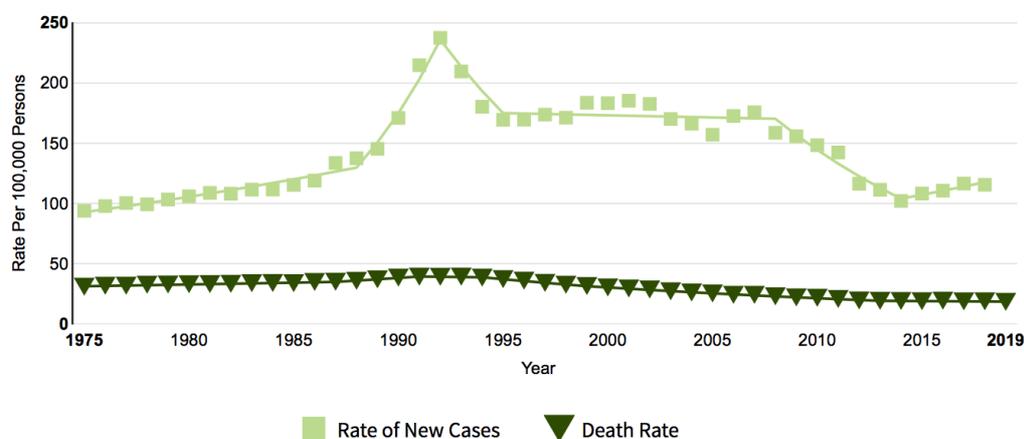
con más frecuencia. En 2015 en Europa se contabilizaron 360.000 casos, de los cuales aproximadamente una décima parte (33.370 casos) fueron en España (4).

Este cáncer se caracteriza por una notable variación geográfica tanto en tasas de incidencia como en las de mortalidad, siendo más común en países desarrollados. En gran parte, esta variación en las tasas de incidencia entre las diversas poblaciones puede ser debida a las diferencias en cuanto a técnicas diagnósticas; fundamentalmente a los programas de cribado basados en el Antígeno Prostático Específico (PSA).

No obstante, la evidencia de la variación geográfica en la incidencia del cáncer de próstata, ya presente previamente a la introducción del cribado con PSA, resalta el papel potencial de los factores de estilo de vida en el riesgo de adquirir la enfermedad; entre otros, la obesidad, la menor actividad física y el hábito tabáquico (3). Los datos recogidos de estudios de migración apoyan este hecho. Se ha observado que aquellas personas que migraban de lugares con baja incidencia de cáncer de próstata a países con una incidencia mayor presentaban más riesgo de padecer el cáncer que aquellas que permanecían en el país de origen (5).

La introducción a comienzos de los años 90 de la prueba de detección del Antígeno Prostático Específico (PSA) causó un notable incremento en la incidencia del cáncer de próstata, la cual ha seguido creciendo durante estos últimos 30 años (**Imagen 1**). No solo se diagnosticaron más casos, sino que también se hizo a edades mucho más tempranas, con una media de 10 años antes del inicio de la sintomatología. Esta tendencia también se puede observar en España. Según datos extraídos del Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC) la incidencia en España aumentó de 28/100.000 en 1993 a 70,22/100.000 en 2010 (6). Esto explicaría la reducción que hubo en cuanto a las tasas de mortalidad, realizándose el diagnóstico en la mayoría de los casos en estadios localizados. No obstante, el PSA también llevó a un sobrediagnóstico del cáncer, tratándose cánceres de muy bajo riesgo que nunca habrían llegado a presentar sintomatología ni a causar mortalidad (3).

Imagen 1. Cambios a lo largo del tiempo en las tasas medias anuales de incidencia y mortalidad ajustadas por edad en los Estados Unidos, 1975 a 2018 (7).



En la mayor parte de los casos, el cáncer de próstata evoluciona muy lentamente en el tiempo. Aproximadamente, en un 40% de los hombres mayores de 60 años se pueden observar zonas de tumor en la glándula. No obstante, lo más probable es que alrededor de un 95% de ellos no fallezcan por el cáncer, ya que éste permanecerá localizado en dicha zona (8). En Europa, en la primera década del siglo XXI, la supervivencia relativa del cáncer de próstata ajustada por edad a 5 años del diagnóstico fue de 83,4% (9), muy similar al valor que se obtuvo en España, un 84,6% (10). La edad media de fallecimiento en España fue de 75 años (11). Curiosamente, los países que mayores tasas de supervivencia mostraron fueron los del Centro y Sur de Europa (87,1%), mientras que los de menor tasa fueron los países del Este de Europa (71,9%) (9,10).

1.1.4. Evaluación diagnóstica

1.1.4.1. El cribado y la detección temprana

Tal y como se ha citado previamente, la introducción del PSA como cribado del cáncer de próstata para la población general supuso un sobrediagnóstico de cáncer de próstata. Esto conllevó una disminución de la mortalidad por dicha causa, pero también un sobretratamiento de este, planteando serias dudas sobre los beneficios de este método de cribado (3,12).

El tratamiento innecesario en estadios precoces puede llevar a la aparición de efectos secundarios derivados del mismo (11). Asimismo, un gran porcentaje de personas

diagnosticadas de cáncer de próstata fallecerán por otras causas, especialmente en personas ancianas, en las que se ve un mayor sobrediagnóstico (3,11).

En 2012, el Equipo de Trabajo de Servicios Preventivos de los Estados Unidos (USPSTF) publicó una recomendación contra el cribado basado en el PSA (13), que se adoptó en las Directrices AUA de 2013 (14) y dio lugar a una reducción del uso del PSA para la detección precoz (15). Esta reducción en el uso de la prueba del PSA se asoció con mayores tasas de enfermedad avanzada en el momento del diagnóstico. Prueba de ello fue un aumento del 6% en el número de pacientes diagnosticados de metástasis (13). En 2017, la USPSTF publicó una actualización que sugería que los hombres de 55 a 69 años debían ser informados sobre los beneficios y perjuicios de la detección basada en el PSA, ya que esto podría estar asociado con un ligero beneficio en la supervivencia (13,16).

Si bien es verdad que las tasas de mortalidad por cáncer de próstata han disminuido desde la aparición del PSA, no está del todo claro qué porcentaje de este descenso se debe al propio cribado del PSA y cuál se debe a otras razones, como el desarrollo de nuevos tratamientos (10,11).

Se han llevado a cabo estudios comparando cribados sistemáticos y detecciones oportunistas. Los resultados de estos estudios mostraron que el cribado sistemático efectivamente reducía la mortalidad por cáncer de próstata, asociando un sobrediagnóstico elevado. Por el contrario, las pruebas de PSA oportunistas tuvieron poco o ningún efecto en la mortalidad, y a su vez, se asociaron con un mayor sobrediagnóstico en comparación con el cribado sistemático (9). Diversos estudios concluyen que no hay diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre ambos grupos. Esto puede deberse al hecho de que muchos participantes de estos estudios fallecieron por otras causas (9,17).

Una estrategia individualizada adaptada al riesgo para la detección temprana puede estar asociada a un riesgo trascendente de sobrediagnóstico (18). Es importante tener en cuenta que la única manera de disminuir el exceso de tratamiento es romper el vínculo entre el diagnóstico y el tratamiento activo, manteniendo al mismo tiempo el beneficio potencial del diagnóstico precoz individual para los pacientes que lo soliciten (13,19).

Aquellos varones que tienen mayor riesgo de padecer cáncer de próstata son los mayores de 50 años y los mayores de 45 años con antecedentes familiares de cáncer prostático o de raza afroamericana. Por lo tanto, el cribado comenzaría a realizarse en mayores de 50 años para la población general y en mayores de 45 años para aquellos con factores de riesgo (13). Según la Asociación Europea de Urología, las pruebas diagnósticas se deberían llevar a cabo en pacientes con una esperanza de vida superior a 10 años (11).

Estas pruebas consisten en la combinación de la prueba PSA junto con un examen rectal digital, ya que el tacto rectal aislado no ha demostrado ser lo suficientemente útil en atención primaria para descartar un cáncer de próstata (sensibilidad y especificidad inferiores a 60%). Esto posiblemente se deba a la inexperiencia a la hora de hacer el examen (20). En cuanto al PSA, este no es específico del cáncer de próstata, ya que también puede aparecer en otras patologías, como la Hiperplasia Prostática Benigna o la prostatitis, y puede variar con la edad. También se pueden incrementar sus niveles por determinados medicamentos, debiéndose destacar los inhibidores de la 5- α -reductasa, estatinas o algunos diuréticos, entre otros (21).

Las pruebas diagnósticas de PSA y tacto rectal se deben repetir de forma continuada en el tiempo; no obstante, los intervalos óptimos no están claros, ya que varían entre las diferentes guías clínicas. Una estrategia adaptada al riesgo podría ser una consideración, basándose ésta en el nivel inicial del PSA (13). La mayor parte de las guías recomiendan un examen anual para aquellas personas con riesgo alto y un examen bianual para aquellas que presenten un riesgo bajo. Dentro de este segundo grupo entrarían aquellos varones de al menos 40 años con un PSA basal < 1 ng/mL y aquellos mayores de 60 años con un PSA basal < 2 ng/mL que no tengan antecedentes familiares de cáncer de próstata (22). Otras guías sugieren un examen anual para aquellos en riesgo, dejando a los de bajo riesgo con intervalos de entre 8 y 10 años (13,23).

La edad a la que debería finalizar la búsqueda temprana de la enfermedad permanece aún en debate. No obstante, según los datos del *Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial* (PIVOT) y los ensayos del *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer* (ERSPC) es poco probable que los hombres con una

esperanza de vida menor de 15 años se beneficien de estas pruebas diagnósticas (24). El cribado no está recomendado en varones con una esperanza de vida menor de 10 años, así como tampoco lo está en aquellos mayores de 75 años con PSA basal < 3 ng/mL, ya que se ha demostrado que estos últimos tienen muy bajo riesgo de diseminación metastásica (11).

Tabla 1. Recomendaciones para el cribado y la detección temprana del cáncer de próstata. Fuente: Guías clínicas EAU (13).

Recomendaciones	Calificación de fuerza
No someter a los varones a la prueba del Antígeno Prostático Específico (PSA) sin aconsejarles sobre los posibles riesgos y beneficios.	Fuerte
Ofrecer una estrategia individualizada y adaptada al riesgo para la detección temprana del cáncer de un paciente bien informado y una esperanza de vida de al menos 10 a 15 años.	Débil
Ofrecer pruebas tempranas de PSA a hombres bien informados con alto riesgo de tener cáncer de próstata: <ul style="list-style-type: none"> • Varones a partir de 50 años. • Varones a partir de 45 años y antecedentes familiares de cáncer de próstata. • Varones de ascendencia africana a partir de 45 años. • Varones portadores de mutaciones en BRCA2 a partir de 40 años. 	Fuerte
Ofrecer una estrategia adaptada al riesgo (basada en el nivel inicial del PSA), con intervalos de seguimiento de 2 años para aquellos que inicialmente están en riesgo: <ul style="list-style-type: none"> • Varones con un nivel de PSA > 1 ng/ml a los 40 años. • Varones con un nivel de PSA > 2 ng/ml a los 60 años. • Posponer el seguimiento hasta los 8 años en aquellos que no están en riesgo. 	Débil
Detener el diagnóstico precoz del cáncer de próstata basado en la esperanza de vida y el rendimiento; es poco probable que se beneficien los varones con una esperanza de vida < 15 años.	Fuerte

1.1.4.2. Diagnóstico clínico

El cáncer de próstata generalmente se sospecha tras un tacto rectal anómalo y/o niveles elevados de PSA. Una vez se disponga de una sospecha clínica, el diagnóstico definitivo dependerá de la confirmación histopatológica del adenocarcinoma obtenida mediante una biopsia (13).

Tacto rectal

La próstata es fácilmente accesible a través del canal anal, ya que se encuentra en una localización anatómica muy cercana al recto (8). La mayor parte de los carcinomas de

próstata están localizados en la zona periférica de esta y éstos podrían ser detectados mediante un tacto rectal, siempre y cuando la masa tumoral tenga un volumen $\geq 0,2$ mL. Un tacto rectal sospechoso está asociado a un mayor riesgo de tener un ISUP elevado, por lo que es indicación de biopsia (25,26). De hecho, hasta en un 18% de los casos, el cáncer de próstata es detectado únicamente por el tacto rectal, con independencia de los valores del PSA (27).

Antígeno Prostático Específico (PSA)

El PSA es una proteína sintetizada por la próstata que se encuentra en altamente concentrada en el líquido seminal para favorecer el movimiento de los espermatozoides. Una parte de esta proteína pasa a la sangre, y esta es la que se puede detectar en la analítica sanguínea (8). No hay valores estándar definidos para diagnosticar el cáncer de próstata. PSA elevado supone únicamente un mayor riesgo de padecer cáncer de próstata. De hecho, muchos hombres pueden ser diagnosticados de cáncer con niveles séricos de PSA bajos (13). No obstante, esta proteína también puede elevarse en otras patologías como la prostatitis o la Hiperplasia Benigna de Próstata, por lo que unos niveles elevados de PSA por sí solos no son diagnósticos de carcinoma de próstata (21). Esta prueba es la que mayor valor predictivo positivo tiene en el diagnóstico precoz del cáncer de próstata (8).

A continuación, se muestra la **Tabla 2**, donde se observa el riesgo de padecer cáncer de próstata en relación con niveles bajos de PSA (< 4 mg/dL). Asimismo, también se muestra la probabilidad de tener un cáncer de próstata ISUP ≥ 2 con los correspondientes valores de PSA (13).

Tabla 2. Riesgo de cáncer de próstata en relación con niveles bajos de PSA (13). Fuente: Guías clínicas EAU (13).

Nivel de PSA (ng/mL)	Riesgo de cáncer de próstata	Riesgo de cáncer de próstata ISUP ≥ 2
0.0 – 0.5	6.6	0.8
0.6 – 1.0	10.1	1.0
1.1 – 2.0	17.0	2.0
2.1 – 3.0	23.9	4.6
3.1 – 4.0	26.9	6.7

Además del PSA, también se pueden medir otros parámetros relacionados con este antígeno, como son la densidad de PSA, la velocidad y el tiempo de duplicación del PSA y el ratio PSA libre/total:

- Densidad de PSA: Es el nivel de PSA sérico dividido entre el volumen prostático. Una mayor densidad de PSA sugiere mayor probabilidad de que el cáncer de próstata sea clínicamente significativo. Valores $< 0,15$ ng/mL/cc se consideran favorables (13, 28).
- Velocidad y tiempo de duplicación de PSA: Estos parámetros tienen escasa utilidad en el diagnóstico de cáncer de próstata, si bien pueden ser de utilidad para calcular el pronóstico de la enfermedad (13).
- Ratio PSA libre/total (%fPSA): El PSA en sangre se puede encontrar de dos maneras, libre o unido a proteínas. En aquellos varones que tengan cáncer de próstata, el nivel de PSA libre es menor que en aquellos que no lo tienen. Esta prueba es de gran utilidad cuando el PSA se encuentra en rangos indeterminados (entre 4 y 10) para decidir la utilidad de hacer una biopsia. De esta manera, si el %fPSA $< 10\%$ la mayor parte de los estudios recomiendan hacer una biopsia con un VPP del 56%. Por el contrario, valores $> 25\%$ no apoyarían la realización de la biopsia, pues son mayoritariamente indicativos de Hiperplasia Benigna de Próstata y únicamente detectaron cáncer en un 8% de los pacientes. Esta prueba ayuda a evitar biopsias innecesarias (29).

Biomarcadores en cáncer de próstata

Recientemente se están llevando a cabo investigaciones con nuevos marcadores para el cáncer de próstata. Por un lado, marcadores de detección sanguínea, entre los que destacan el PHI, 4 kallikrein Score e Iso PSA; y por otro lado, los de detección urinaria, como el PCA3, Select MDX, Mi Prostate Score y ExoDX. Sin embargo, no hay un consenso clínico que demuestre la utilidad clínica de la medición de estos marcadores (**Tabla 3**) (30,31).

Tabla 3. Directrices para la evaluación del riesgo de los hombres asintomáticos (13). Fuente: Guías clínicas EAU (13).

Recomendaciones	Calificación de fuerza
En hombres asintomáticos con un nivel de antígeno prostático específico (PSA) entre 3-10 ng/ml y un tacto rectal normal, repita la prueba del PSA antes de realizar más investigaciones.	Débil
En hombres asintomáticos con un nivel de PSA entre 2-10 ng/ml y un tacto rectal normal, utilice una de las siguientes herramientas para la indicación de la biopsia: <ul style="list-style-type: none"> • Calculador de riesgo • Imágenes de resonancia magnética de la próstata 	Fuerte
<ul style="list-style-type: none"> • Una prueba adicional de suero, orina o biomarcador tisular. 	Débil

Biopsia

Una biopsia implica extraer una muestra de tejido prostático para ser observada bajo el microscopio (32). Existen múltiples motivos por los cuales se puede requerir de una biopsia, entre los que destacan niveles elevados de PSA, midiéndolo siempre previamente a la biopsia, un tacto rectal anómalo o alteraciones en las pruebas de imagen. Más concretamente, la biopsia se lleva a cabo en pacientes que tengan una esperanza de vida igual o superior a 10 años y cumplan uno de los siguientes criterios: un PSA por encima de los valores que le corresponderían al paciente por edad, un PSA que haya incrementado más de 0,75 mg/dL en el último año, o un tacto rectal en el que se palpen zonas sospechosas de malignidad (2). Otros aspectos que se deben tener en cuenta es el impacto sobre la vida del paciente, así como las comorbilidades que éste pueda presentar (13).

La biopsia se suele extraer mediante la introducción de varias agujas en la próstata, aunque también existe la posibilidad de obtenerla quirúrgicamente bajo anestesia. Generalmente, se usa la ecografía para guiar la aguja a la zona exacta que se quiera estudiar (32).

Hay diferentes técnicas de imagen en las que se puede apoyar la biopsia. Para una biopsia inicial el procedimiento que se suele usar es la biopsia guiada por ultrasonidos transrectales (TRUS). En esta técnica se inserta una sonda en el recto que, debido a la proximidad de la próstata con la pared anterior de éste, permite visualizar la glándula.

Posteriormente, se introducen al menos 12 agujas dentro de la próstata con el objetivo de obtener una muestra lo más representativa posible (32).

No obstante, cada vez más estudios apoyan la mayor precisión de la biopsia guiada por Resonancia Magnética comparada con la biopsia guiada por TRUS, especialmente en muestras con un ISUP ≥ 2 . Los pacientes candidatos a esta técnica son aquellos que presentan una biopsia guiada por TRUS negativa a pesar de una alta sospecha clínica de cáncer de próstata (33). Además, la biopsia guiada por RMN reduce la detección de enfermedad de bajo riesgo, conllevando esto una disminución del sobrediagnóstico (13).

En cuanto a las características histopatológicas de la muestra, tradicionalmente, los diferentes grados del cáncer prostático han seguido la clasificación de Gleason. Esta clasificación comprende valores entre 1 y 5 basándose en la diferenciación de las células de la muestra (asignando un valor “1” a muestras que presenten células con características similares a las de un tejido prostático normal, y un valor “5” a aquellas que estén totalmente desdiferenciadas) (32).

Concretamente, se le asigna un grado de la escala de Gleason al patrón más predominante en la biopsia y otro grado al segundo patrón más predominante. Posteriormente, estos dos valores se suman para determinar el Score Gleason; comprendiendo este, por tanto, valores entre 2 y 10. En la práctica, no se asignan scores entre 2 y 5, lo cual supone que un Gleason Score de 6 sea el de menor grado, un Gleason Score de 7 un grado intermedio, y un Gleason Score de entre 8 y 10 los de mayor grado (13,32,34).

En 2014, la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP) publicó un nuevo sistema de grados, el cual está basado en el Gleason Score y comprende cinco categorías tumorales llamadas Grupos ISUP (**Tabla 4**) (32). El principal objetivo de este nuevo sistema de clasificación era mejorar la precisión en la estratificación de riesgo (34).

Tabla 4. Sistema de clasificación de la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP). Fuente: Guías clínicas EAU (13).

Grupo de riesgo	Grupo de grado	Score Gleason
Bajo/Muy bajo	Grupo de grado 1	Score Gleason ≤ 6
Intermedio (Favorable/No favorable)	Grupo de grado 2	Score Gleason 7 (3 + 4)
	Grupo de grado 3	Score Gleason 7 (4 + 3)
Alto/Muy alto	Grupo de grado 4	Score Gleason 8
	Grupo de grado 5	Score Gleason 9 y 10

Imagen por Resonancia Magnética

Mejoras técnicas importantes en la imagen de Resonancia Magnética Prostática Multiparamétrica (RMN) han expandido rápidamente el papel de la Resonancia Magnética en el diagnóstico del cáncer de próstata en muchos contextos clínicos, tanto antes como después del diagnóstico. Entre las indicaciones de ésta, podemos distinguir las siguientes (21):

- Una biopsia guiada por ultrasonidos transrectales (TRUS) negativa en el marco de una indicación clínicamente determinada para una biopsia de próstata. Actualmente, ésta es la indicación más aceptada para el uso de la RMN. En varones con niveles permanentemente altos de PSA y biopsias negativas, se puede detectar la enfermedad gracias a la RMN.
- La realización de una RMN previa a la biopsia de una próstata clínicamente sospechosa. Se ha demostrado que reduce los efectos adversos de la biopsia, y puede potencialmente prevenir biopsias innecesarias en algunos individuos. Asimismo, puede detectar masas tumorales en regiones que normalmente no llega la biopsia, como la zona anterior de la próstata (33). Sin embargo, no hay consenso en la selección de los varones a los que aplicar RMN previa a una TRUS inicial.
- Puede ayudar también en la evaluación de la estadificación del tumor mediante la confirmación de una enfermedad confinada en la próstata, la evaluación del estado de los ganglios linfáticos pélvicos y la extensión local del tumor en los pacientes que se consideran para seguir un tratamiento de radioterapia.

El mejor método para estadificar la extensión local del cáncer de próstata de riesgo intermedio y alto son las imágenes de RMN en secuencia T2 (13). Gracias a esta prueba se puede evaluar el estadio de la enfermedad mediante la visualización de enfermedad extracapsular o invasiones de los paquetes nerviosos o vasculares (30). El volumen tumoral también se puede medir gracias a la RMN (13).

- En la vigilancia activa y seguimiento de hombres con enfermedad de bajo riesgo, para asegurarse de que no se haya pasado por alto un carcinoma de próstata de alto riesgo.
- Facilita la diferenciación entre la enfermedad local residual y la diseminación metastásica a distancia, en aquellos varones que hayan hecho un fallo bioquímico posterior a la radioterapia.

Las biopsias dirigidas por Resonancia Magnética son más sensibles que aquellas guiadas por ultrasonidos (TRUS), ya que incrementan la detección de la enfermedad clínicamente significativa. Según las guías clínicas de la EAU, existen dos vías de diagnóstico diferentes para las biopsias guiadas por RMN: la vía combinada y la vía de la RMN. En esta segunda vía se toman diferentes decisiones dependiendo del resultado de la Resonancia Magnética (13).

De esta forma, se podría minimizar el número de biopsias innecesarias, reduciendo así la detección de enfermedades de bajo riesgo y manteniendo, al mismo tiempo, las tasas de detección del cáncer clínicamente significativo. Los pacientes que se sometan a una RMN previa a la biopsia podrían ser seleccionados en función del riesgo de su cáncer de próstata (13).

Esta expansión de la RMN se debe, en gran medida, al enfoque estándar ofrecido por el uso del Sistema de Informes y Datos de Imagen de Próstata (PI-RADS), cuya clasificación se muestra a continuación en la **Tabla 5**. Este sistema evalúa todos los nódulos intraprostáticos focales observados en la RMN, clasificándolos en cinco grupos según la probabilidad de cáncer (21). Cada uno de estos grupos tiene un manejo clínico asignado.

Tabla 5. Sistema de clasificación PI-RADS y manejo clínico correspondiente a cada estadio. Fuente: UpToDate (21).

Categorías PI – RADS		
Categoría	Probabilidad carcinoma clínicamente significativo	Manejo clínico
1	Muy baja	Seguimiento. Si la sospecha clínica es alta, considerar realizar la biopsia.
2	Baja	
3	Intermedia	Considerar otros criterios clínicos (cinética PSA, antecedentes familiares, biopsias previas, hallazgos en el tacto rectal, experiencia...)
4	Alta	Considerar realizar la biopsia
5	Muy alta	

1.1.5. Manejo inicial y estratificación de riesgo

En el tratamiento inicial de los pacientes con cáncer de próstata recién diagnosticado se debe tener en cuenta la historia natural prolongada de la enfermedad y el riesgo de progresión a enfermedad diseminada y potencialmente mortal (35). Por ello, en la evaluación inicial se debe incluir una estadificación clínica basada en categorías de riesgo, que es la que va a guiar la actitud terapéutica. Esta evaluación debe incluir un tacto rectal para evaluar la extensión de la enfermedad, el PSA, grado de Gleason en la biopsia inicial, y el número y grado de compromiso del cáncer en los núcleos de biopsia (21,35).

Existen numerosos sistemas de estadificación para la selección del tratamiento del cáncer de próstata. Por un lado, se encuentran las categorías de riesgo definidas por la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), las cuales han sido incluidas en las directrices de la *American Urological Association* (AUA), la *American Society for Radiation Oncology* (ASTRO) y la *Society of Urologic Oncology* (SUO). Esta clasificación se subdivide en seis grupos, los cuales se muestran en el **Anexo I** (35).

Por otro lado, tenemos la clasificación de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), la cual usa un sistema de clasificación de tres niveles para la estadificación del cáncer de próstata localizado (13,36):

- Bajo riesgo: T1-T2a, un Gleason ≤ 6 y un PSA ≤ 10 ng/mL
- Riesgo intermedio: T2b, un Gleason 7 y un PSA entre 10 y 20 ng/mL
- Alto riesgo: \geq T2c o un Gleason 8-10 o un PSA > 20 ng/mL

Las pruebas de imagen se utilizan para evaluar la extensión local, la afectación ganglionar y la diseminación a distancia.

El uso de pruebas de imagen para la detección de metástasis a distancia solo se recomienda para la enfermedad de riesgo intermedio y alto. La tomografía computarizada (TC) puede utilizarse para evaluar la extensión local, regional y a distancia del cáncer de próstata en función de la estimación del riesgo (37).

El sistema estándar de estadificación es el correspondiente al *American Joint Committee on Cancer (AJCC)/Union for International Cancer Control (UICC)*. Este sistema analiza la extensión local del tumor primario (T), la afectación regional de los ganglios linfáticos (N) y la enfermedad metastásica a distancia (M) (**Anexo II**). Al sistema TNM se suman el grado histológico (Gleason) y las concentraciones del PSA pacientes, dividiendo así a los pacientes en categorías pronósticas (**Anexo III**) (35).

Recientemente, se están introduciendo nuevos datos clínicos que ayuden a discernir más detalladamente el pronóstico de estos pacientes. Por ejemplo, el porcentaje de núcleos positivos (con enfermedad) de las biopsias se incorpora ahora en la división del cáncer de próstata de riesgo intermedio en el sistema NCCN, ya que una estimación del volumen tumoral proporciona información útil sobre el pronóstico de la enfermedad (35,38).

De acuerdo con las directrices de la NCCN, los resultados genéticos (alteraciones en genes reparadores como BRCA1, BRCA2, ATM, CHEK2) también pueden influir en el tratamiento de los varones con cáncer de próstata en estadio temprano; especialmente si los antecedentes familiares son positivos para un síndrome de predisposición hereditaria al cáncer o si el tumor de próstata muestra características histológicas intraductales (35).

1.1.6. Opciones terapéuticas

El manejo terapéutico del cáncer de próstata depende de multitud de factores que se deben tener en consideración, lo cual hace de éste un tratamiento muy individualizado. Entre otros, destacan la edad del paciente, la esperanza de vida y su estado general, la presencia de sintomatología y las preferencias del paciente tras ser informado de los beneficios y los efectos secundarios de cada una de las técnicas (13,35).

En cuanto a las diferentes modalidades terapéuticas propias del cáncer de próstata se encuentran la cirugía (prostatectomía radical), radioterapia externa (SBRT/EBRT), braquiterapia (BT), terapia de supresión androgénica (ADT) / terapia hormonal y quimioterapia (QT). Estas terapias se pueden aplicar de forma exclusiva o combinadas unas con otras (por ejemplo, BT junto con SBRT). Además, para beneficiarse del tratamiento localizado, se suele requerir una esperanza de vida de, al menos, 10 años. (13) Para diferenciar las situaciones en las que se utilizan cada una de estas técnicas, nos guiaremos por el esquema de estratificación de la *National Comprehensive Cancer Network*, que se describe en el **Anexo I** (35).

Para la mayor parte de los varones con enfermedad de muy bajo riesgo y una esperanza de vida superior a 10 años, la vigilancia activa es la opción preferida (35,37). La vigilancia activa tiene como objetivo evitar el tratamiento innecesario en hombres con enfermedad clínicamente localizada que no requieren tratamiento inmediato, pero al mismo tiempo lograr el momento correcto para el tratamiento curativo en aquellos que finalmente lo hacen (13). Es importante diferenciar la vigilancia activa de la conducta expectante, una opción paliativa indicada en pacientes en cualquier estadio con una esperanza de vida menor de 10 años (40,41).

Los pacientes en vigilancia activa presentan un seguimiento regular consistente en pruebas de PSA, examen clínico, imágenes de RMN y biopsias de próstata repetidas (39). En aquellos pacientes que puedan tener una alta probabilidad de progresión durante la vigilancia activa o que prefieran el tratamiento definitivo incluso en presencia de enfermedad de riesgo muy bajo, se puede ofrecer terapia local definitiva (Radioterapia o Prostatectomía radical) (40).

Para los hombres con cáncer de próstata de bajo riesgo y una esperanza de vida superior a 10 años, la vigilancia activa o la terapia definitiva pueden ser una opción

apropiada (35). Esta última podría consistir en prostatectomía radical, braquiterapia o radioterapia externa, las cuales podrían aplicarse de forma exclusiva (en tumores de menor grado) o de forma combinada (en aquellos de mayor grado). No se han observado diferencias en la supervivencia entre las diferentes opciones terapéuticas (37).

Los pacientes con enfermedad de riesgo intermedio se dividen en dos subgrupos, favorables y desfavorables, según el grado Gleason y el porcentaje de núcleos de biopsia positivos. La RT y la prostatectomía radical son opciones apropiadas para este grupo (13,35). También está indicada la braquiterapia en riesgo intermedio favorable, de forma exclusiva, y en riesgo intermedio desfavorable, de forma combinada con RT. En este grupo de riesgo intermedio desfavorable se asocia posteriormente un ciclo corto de 6 meses de hormonoterapia. La vigilancia activa es una opción para las personas con enfermedad de riesgo intermedio favorable, pero se debe informar a los pacientes que esto conlleva un mayor riesgo de desarrollar metástasis en comparación con el tratamiento definitivo (35).

En los pacientes de alto riesgo se incluye la radioterapia externa combinada con braquiterapia o prostatectomía radical. También se recomienda asociar un ciclo largo de privación de andrógenos (ADT) durante 12-24 meses (35). Concretamente, se puede llevar a cabo un bloqueo periférico mediante antiandrógenos o un bloqueo central mediante análogos de la LHRH. En este último caso, podría aparecer una exacerbación de la sintomatología (efecto flare), lo cual se podría prevenir mediante el uso de antiandrógenos previo a la inyección de los aLHRH (Bloqueo Androgénico Completo) (13).

Hay diversas situaciones que clasifican la enfermedad como de muy alto riesgo: Tumores con compromiso vesicular seminal (T3b), invasión de órganos adyacentes (T4), así como cánceres de próstata puntaje de Gleason 8 a 10. Las opciones de tratamiento en estos pacientes incluyen radioterapia externa, con braquiterapia o sin esta, y ADT a largo plazo. En el caso de que haya metástasis a distancia, el tratamiento inicial consiste en ADT, la cual se podría combinar con quimioterapia (Docetaxel) y nuevos antiandrógenos como la Abiraterona (13,35,42).

Recientemente, se han desarrollado nuevas técnicas en el campo de la radioterapia, lo que ha provocado un importante avance de esta. Se incluyen modalidades como la Radioterapia Modulada por Intensidad (IMRT) y la Radioterapia Guiada por Imagen (IGRT), ambas formando parte de la Radioterapia Externa (EBRT), o la braquiterapia (BT) (13).

Existe una forma de IMRT denominada Arcoterapia Volumétrica de Intensidad Modulada que, combinada con la IGRT, posibilita la administración de mayores dosis de radiación en el órgano diana (74-80Gy), disminuyendo a su vez la dosis recibida por los órganos circundantes a este y, por tanto, la toxicidad. De esta manera, también se incrementa el control de la enfermedad local y se reducen las tasas de fallo bioquímico. Sin embargo, es la braquiterapia la que permite la mayor escalada en la dosis (13,43).

La braquiterapia consiste en una técnica de radioterapia que se caracteriza por aplicar determinada dosis de radiación a la Lesión Intraprostática Dominante (DIL), para la identificación de la cual hacemos uso de la RMN. Esta lesión es la zona de la próstata donde se presentan las mayores tasas de recurrencia; por lo que la administración de radiación más precisa directamente sobre esta zona nos permite tener un mayor control de la enfermedad (43).

Se pueden distinguir dos modalidades de braquiterapia con características propias. Por un lado, la Braquiterapia de Baja Dosis (LDR), la cual consiste en la implementación de semillas radioactivas permanentes dentro de la próstata. Por otro lado, la Braquiterapia de Alta Dosis (HDR), que utiliza agujas intraprostáticas por las cuales se introduce una fuente de radiación temporal (**Tabla 6**) (13).

Concretamente, en aquellos pacientes con enfermedad de riesgo intermedio/alto, las guías de la Sociedad de Braquiterapia Americana, así como la europea, recomiendan el uso de HDR seguido de radioterapia externa (EBRT) de tres a cinco semanas después (37).

Tabla 6. Diferencias entre las diferentes modalidades de Braquiterapia. Fuente: Guías clínicas EAU (13).

	Diferencias en las técnicas de braquiterapia de próstata
Braquiterapia de baja tasa (LDR)	<ul style="list-style-type: none"> • Semillas permanentes implantadas. • Usos de Yodo-125 (I-125) (más común), Paladio-103 (Pd-103) o isótopos de cesio-131. • Dosis de radiación administrada durante semanas y meses. • Efectos secundarios agudos resueltos en meses. • Problemas de protección contra la radiación para pacientes y cuidadores.
Braquiterapia de alta tasa (HDR)	<ul style="list-style-type: none"> • Implantación temporal • Isotopo Iridio-192 (Ir-192) introducido a través de agujas o catéteres implantados • Dosis de radiación administrada en minutos • Efectos secundarios agudos resueltos en semanas • Ningún problema de protección radiológica para el paciente o cuidadores

Los dos estudios aleatorizados más importantes publicados hasta la fecha que comparan radioterapia externa exclusiva frente a un tratamiento combinado de radioterapia exclusiva y braquiterapia han demostrado un mejor control bioquímico de la enfermedad en los pacientes que reciben el tratamiento combinado.

El estudio británico, publicado por Peter J Hoskin et al. (43) en el año 2022, llevó a cabo un ensayo aleatorizado de fase III en el que se demostró que la braquiterapia de alta tasa (HDR) combinada con radioterapia externa era eficaz para lograr una escalada de la dosis en la radioterapia radical del cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio y alto. La radiobiología del cáncer de próstata sugiere que el uso de grandes dosis por fracción podría ser un medio eficiente para lograr la escalada de la dosis de radiación, siendo esto altamente rentable para el paciente y el sistema de salud.

El segundo estudio, se trata de una publicación Canadiense publicada por W. James Morris et al. (44) (Ensayo ASCENDE-RT) en la revista Americana de Oncología Radioterápica en el año 2017. Este estudio demostró que aquellos pacientes que recibían tratamiento con braquiterapia de baja tasa (BRT LDR con semillas de Iodo 125), en comparación con aquellos que recibían radioterapia externa a una dosis total de 78 Gy/39 fracciones, tenían el doble de probabilidades de estar libres de fracaso bioquímico en una mediana de seguimiento de 6,5 años. Sin embargo, la toxicidad

genitourinaria fue mayor en los pacientes que recibieron el tratamiento combinado (45).

Debido a que la combinación de estas dos modalidades de radioterapia demuestra un mejor control de la enfermedad, en el Hospital Universitario de Cruces en 2011 se puso en marcha un programa de braquiterapia combinada con radioterapia externa en pacientes de riesgo intermedio y alto. Concretamente, se opta por una modalidad de tratamiento consistente en la combinación de 37,5 Gy divididos en 15 fracciones mediante Radioterapia Externa Moderada Hipofraccionada/VMAT, junto con 15 Gy en una sola fracción de braquiterapia HDR (46).

En definitiva, y a modo de resumen de la información desarrollada a lo largo de la introducción de este Trabajo de Fin de Grado, la estadificación anatómica sigue siendo el factor pronóstico más importante en la mayoría de las neoplasias malignas, y por lo general guía la selección del tratamiento. La estadificación clínica del cáncer de próstata mediante el tacto rectal y la biopsia guiada por ecografía transrectal (TRUS), no capta bien la verdadera extensión anatómica de la enfermedad, especialmente en la era de los cánceres detectados mediante el antígeno prostático específico (PSA) (11,47,48).

Fiarse únicamente del examen mediante tacto rectal y biopsias sistemáticas puede pasar por alto fácilmente la enfermedad oculta de alto grado o la extensión extra prostática cuando ésta se encuentra en la zona periférica lateral, en la glándula anterior, en la base superior o en el ápex inferior (49). Al mismo tiempo, la TAC rara vez proporciona más información a menos que haya una extensión extra prostática (EEP) o invasión vesicular seminal (IVS) muy visible.

En los pacientes con cáncer de próstata tratado mediante radiación, no se dispondrá de evidencia patológica final, haciendo hincapié en la necesidad de que la planificación del tratamiento se base en la evidencia disponible más objetiva de la carga de enfermedad. La RMN multiparamétrica ha demostrado ser de gran valor clínico para la detección, clasificación, estadificación y agrupación de riesgo de cáncer de próstata en múltiples estudios previos (50,51).

Los avances en las pruebas de imagen durante la última década han mejorado enormemente nuestra capacidad para localizar la lesión dentro de la próstata, así como

para detectar de forma temprana la diseminación extraprostática. La RMN multiparamétrica, haciendo uso de múltiples secuencias con ponderación T1 y T2, de la mejora del contraste dinámico para evaluar la perfusión, y de la imagen ponderada por difusión para evaluar el movimiento aleatorio de moléculas de agua en cáncer vs. En próstata normal, ha mejorado la sensibilidad y especificidad de la RMN para detectar y caracterizar la malignidad de la próstata (52). Además, la interpretación de estas imágenes ha sido estandarizada en el sistema PI-RADS (53). Las series modernas de RMN han demostrado una precisión en la estadificación del 70% al 90% (54).

En 2010 en el Hospital Universitario de Cruces, se puso en marcha un ensayo clínico prospectivo de braquiterapia prostática de alta tasa (HDR) guiada por imagen combinada con radioterapia externa suplementaria, usando la RMN multiparamétrica para la definición de la lesión y la delimitación de la zona de tratamiento. El objetivo del análisis actual es determinar de forma prospectiva, con un seguimiento máximo de más de 10 años, si la estadificación basada en la RMN multiparamétrica es un predictor independiente de desenlace más preciso que las variables clínicas tradicionales en pacientes tratados con braquiterapia y radioterapia externa.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. HIPÓTESIS

El tratamiento combinado de braquiterapia de alta tasa de dosis con radioterapia externa consigue tasas de control bioquímico y metastásico óptimas en una cohorte prospectiva de pacientes tratados con cáncer de próstata localizado.

2.2. OBJETIVOS

- Analizar los factores predictivos para fallo bioquímico y metástasis a distancia.
- Analizar las tasas de supervivencia libre de fallo bioquímico a los 5 y 8 años de seguimiento estratificado por grupos de riesgo.
- Analizar tasas de supervivencia libre de metástasis a los 5 y 8 años de seguimiento estratificado por grupos de riesgo.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

En este estudio se analizaron pacientes con confirmación histológica de adenocarcinoma de próstata de riesgo bajo-intermedio y alto de acuerdo con las guías prácticas de la *National Comprehensive Cancer Network (Anexo I)*. Los pacientes de riesgo bajo-intermedio presentaban al menos una de las siguientes características: estadio clínico \leq T2c, Gleason score 7 o niveles iniciales de antígeno prostático específico (iPSA) de 10 a \leq 20 ng/mL. Los pacientes de alto riesgo presentaban al menos uno de los siguientes: estadio clínico T3, Gleason score 8-10 o un PSA $>$ 20 ng/mL. Asimismo, se excluyeron los pacientes con invasión de vesícula seminal $>$ 1 cm o aquellos en los que se planteó como inviable una correcta cobertura de la afectación de la vesícula seminal con el tratamiento de braquiterapia. También fueron excluidos aquellos pacientes con ganglios pélvicos positivos detectados mediante TC o RMN multiparamétrica.

3.2. DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DIAGNÓSTICO

La técnica de RMN ha sido previamente citada (46). Utilizamos un escáner 1.5T Achieva [Philips Electronics, Eindhoven, Países Bajos], y una bobina de receptor multicanal [Cardiac Sense-MS]. Se realizaron secuencias ponderadas en T1 axiales de toda la pelvis desde la cresta ilíaca hasta la sínfisis púbica y secuencias volumétricas axiales ponderadas en T2 (VISTA) como guía para la planificación de la braquiterapia. Para el estudio funcional, se realizaron secuencias de difusión (DWI). Los valores del coeficiente de difusión aparente (ADC) se obtuvieron a partir de secuencias DWI y, finalmente, se realizó una secuencia volumétrica T1 de eco de campo rápido dinámica (FFE). A partir de los datos de la imagen resultante, se analizaron varias curvas de perfusión para detectar y localizar el tumor.

Todos los estudios de RMN fueron evaluados por dos especialistas en uro-radiología (A.U, A.E). Los parámetros estudiados se establecieron por consenso en comité de tumores uro-oncológicos, los cuales se definieron como: carga tumoral (número de nódulos o masa intraprostática), lateralidad de las lesiones, presencia o ausencia de EEP, IVS, afectación de ganglios linfáticos pélvicos, y/o enfermedad ósea metastásica.

La probabilidad de EEP se evaluó en función de la presencia de signos directos o indirectos de EEP. Los signos indirectos de EEP se definieron como una longitud de contacto tumoral con la cápsula > 1 cm y un defecto de señal capsular con o sin abombamiento capsular. Los signos directos de EEP se definieron como la presencia de una señal hipointensa en cualquier área periprostática (haces neurovasculares, área subapical o perivesicular, ángulo rectoprostático y grasa periprostática lateral o posterior (55).

3.3. PROCEDIMIENTO TERAPÉUTICO DE LA MUESTRA

El tratamiento administrado a pacientes con cáncer de próstata de riesgo bajo-intermedio o alto en este estudio consistió en una sola fracción de HDR de 15 Gy, transcurridas entre 2 y 4 semanas de tratamiento con RT a una dosis de 37,5 Gy en 15 fracciones durante 3 semanas. La radioterapia externa se administró con una técnica de Radioterapia Modulada por Intensidad (IMRT) o 3D conformada (3DC). No se realizó tratamiento de irradiación pélvica profiláctica sobre áreas de drenaje ganglionar.

Los pacientes de riesgo bajo-intermedio recibieron privación de andrógenos durante no más de 6 meses, mediana de 6 meses (rango 0-6). Los pacientes de riesgo alto, por su parte, recibieron el tratamiento entre 12 y 24 meses (mediana de 24 meses) a elección del médico a cargo. La información obtenida de la RMN multiparamétrica se utilizó para la planificación del tratamiento de braquiterapia. En los casos en los que se consideró necesario, se utilizó una interfaz gráfica de usuario para realizar una fusión manual rígida de las imágenes de RM y ecografía. En caso de que esto no fuera posible, se utilizó fusión cognitiva.

Los parámetros de homogeneidad utilizados para la optimización de la dosis de braquiterapia sobre la próstata fueron: $V_{100} > 98\%$, V_{150} de 25-33% y $V_{200} < 8\%$, donde V_n es el volumen del órgano que recibe el n% de la dosis prescrita; dosis puntual máxima dentro del volumen uretral (D_{max} uretral) $< 115\%$; y la dosis a 1 cc de pared rectal (RD1cc) se limita a $< 70\%$ de la dosis prescrita. Se consideró aceptable una desviación de hasta el 2 % de estas limitaciones.

3.4. SEGUIMIENTO DE LA MUESTRA

Los exámenes clínicos de seguimiento se realizaron a los 1, 3 y 6 meses para todos los pacientes, y posteriormente cada 6 meses durante los primeros 5 años, dependiendo de los síntomas y los niveles del antígeno prostático específico (PSA). Para la medición de resultados clínicos, se registraron tanto recidivas metastásicas como bioquímicas.

La recidiva bioquímica (también conocida como fallo bioquímico o fallo de PSA) se definió como tres aumentos consecutivos de la concentración sérica de PSA después de haber alcanzado un nivel nadir o un incremento de >2 ng/ml por encima de la concentración nadir de PSA (56). Los pacientes con fallo bioquímico se sometieron a estudios de estadificación (PET-TC Colina) para descartar la presencia de enfermedad metastásica.

3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DEL ESTUDIO

Para describir la cohorte de pacientes con respecto a las variables clínicas, de imagen y resultado se utilizó la media y desviación estándar para las variables cuantitativas que siguieron una distribución normal. En caso contrario, se utilizó la mediana junto con el primer y tercer cuartil. Para determinar si una variable cuantitativa seguía o no una distribución normal, se aplicó la prueba de Shapiro-Wilks. Para las variables cualitativas, se emplearon las frecuencias absolutas y relativas de cada una de sus categorías. La comparación de dichas variables entre grupos según fallo bioquímico y metástasis se realizó aplicando el t-test o la prueba de Kruskal-Wallis para las variables cuantitativas según siguieran o no una distribución normal. En el caso de las variables cualitativas, se empleó la prueba chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher.

Se realizaron análisis de regresión de Cox univariantes y multivariantes con aquellas variables que presentaron un p -valor < 0.15 . Se consideraron variables estadísticamente significativas aquellas con un p -valor < 0.05 . Las funciones de supervivencia se calcularon mediante Kaplan-Meier para describir la supervivencia de los eventos de interés. También se proporcionaron los intervalos de confianza al 95%.

Se obtuvieron Hazard Ratios univariantes y multivariantes a partir de modelos de regresión de Cox de riesgos proporcionales, analizando en éstos últimos modelos las hipótesis de proporcionalidad y la presencia de colinealidad entre las variables incluidas. Se utilizó el log rank test para comparar los Hazard ratios de las distintas

categorías de estadio T basados en RMN, porcentaje de cilindros afectados y grupo de riesgo.

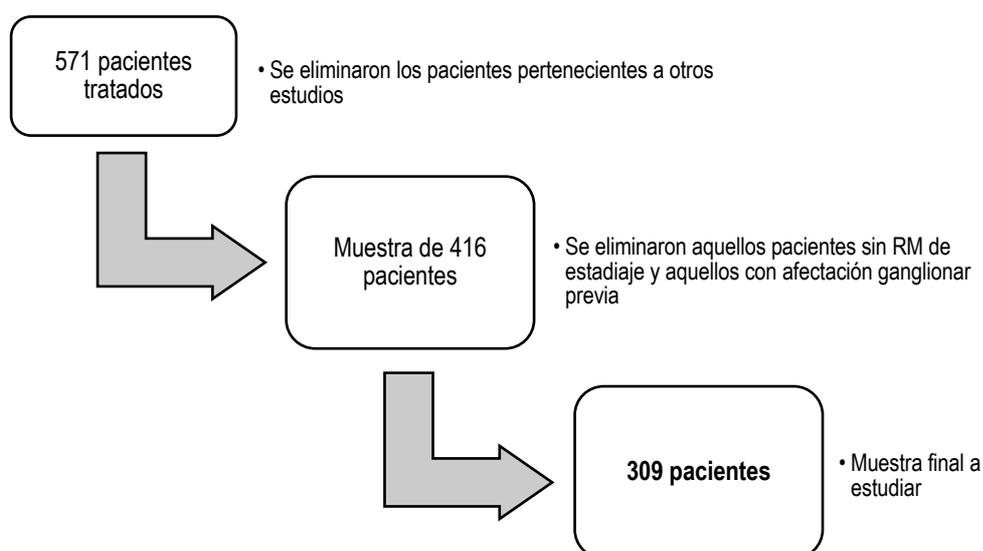
Todos los análisis estadísticos se realizaron con el software estadísticos R v 4.0.1. (R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL: <https://www.R-project.org/>.)

4. RESULTADOS

4.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

Entre septiembre de 2010 y octubre de 2020, 571 pacientes fueron tratados de forma prospectiva. Tras haber eliminado pacientes pertenecientes a otros estudios, quedó una muestra total de 416 pacientes (167 de alto riesgo y 249 de riesgo bajo-intermedio). Posteriormente se excluyeron de este análisis los pacientes sin RM de estadiaje y aquellos pacientes con afectación ganglionar pélvica, obteniendo una muestra final de 309 pacientes, de los cuales 110 (36,2%) fueron de riesgo alto y 194 (63,8%) de riesgo bajo-intermedio. Este proceso se muestra en la **Imagen 2**.

Imagen 2. Proceso de elección de los pacientes de la muestra de este estudio. Se eliminaron aquellos pacientes que pertenecían a otros estudios, aquellos que no tenían RM de estadiaje y aquellos con afectación ganglionar previa.



Las características de los 309 pacientes analizados en el presente estudio y sus características anatómo-patológicas vienen representadas en la **Tabla 7**. La mediana de edad fue de 72 años (rango intercuartil [IQR] 68,0-75,0); 58,3% tenían \leq T2c en el estadio determinado por RMN multiparamétrica (mrT), 34,1% T3a y 7,6% T3b. En cuanto al Score Gleason, el 78,9% presentaron Gleason 6-7 y el 21,1% Gleason 8-10. El 71,8% de la muestra tenía \leq 50% de cilindros positivos en la biopsia, y el 28,2% restante $>$ 50% de cilindros positivos. En cuanto al PSA pretratamiento, el 53,9% de la muestra presentó un PSA $<$ 10 ng/mL, el 29,4% un PSA entre 10 y 20 ng/mL y el 16,7% $>$ 20 ng/mL.

Tabla 7. Paciente y características anatómo-patológicas

Característica	Paciente (n)
PSA pretratamiento (ng/mL)	
<10	165 (53.9)
10-20	90 (29.4)
>20	51 (16.7)
Gleason Combinado	
6-7	243 (78.9)
8-10	65 (21.1)
Estadio cT	
T1a-T2a	261 (85.0)
T2b-T2c	30 (9.8)
T3a-T4	16 (5.2)
Estadio mrT	
T1-T2	176 (58.3)
T3a	103 (34.1)
T3b	23 (7.6)
% de cilindros positivos en la biopsia	
\leq 50%	209 (71.8)
$>$ 50%	82 (28.2)
Grupo de riesgo clínico	
Bajo-Intermedio	194 (63.8)
Alto	110 (36.2)
Edad	
Mediana [25-75]	72 [68-75]

Abreviaciones: cT = T clínica; mrT = T determinada por Imagen de Resonancia Magnética Multiparamétrica; PSA = Antígeno Prostático Específico

* Los datos entre paréntesis son porcentajes

La mediana de seguimiento fue de 77,8 meses (IQR 46,9 – 107,1 meses). En el momento del presente análisis, 23 (7,4%) pacientes presentaban un fallo bioquímico, dentro de los cuales un 17 (5,5%) presentó metástasis a distancia. La mediana de tiempo hasta el fracaso bioquímico fue de 36,1 meses (IQR 26,3 – 44,4 meses) y la mediana de tiempo hasta las metástasis fue de 38,7 meses (IQR 33,4 – 61,6 meses).

Todas las metástasis fueron detectadas por PET-TC Colina. La localización de las metástasis regionales y a distancia fue la siguiente: 10 pacientes presentaron recaída ganglionar (5 ganglios pélvicos, 2 ganglios extrapélvicos y 3 pélvicos y extrapélvicos), 5 pacientes presentaron recaída ganglionar y ósea, 2 pacientes desarrollaron enfermedad ósea exclusiva y 1 paciente desarrolló recaída ganglionar y metástasis en un órgano diferente de hueso.

4.2. ANÁLISIS UNIVARIANTE Y MULTIVARIANTE DE FALLO BIOQUÍMICO Y METASTÁSICO

El análisis univariante de regresión de Cox en la muestra total de pacientes demostró que las variables que resultaron significativas para fallo bioquímico fueron: la presencia de IVS (T3b) en RMN multiparamétrica (HR 4,68; IC del 95%: 1,53 – 14,3; $p = 0,007$) y el porcentaje de cilindros positivos en la biopsia (HR 3,06; IC del 95%: 1,32 – 7,08; $p = 0,009$). La variable grupo de riesgo también obtuvo significación estadística; Sin embargo, dado que los grupos de riesgo se componen de las variables estadio Gleason y PSA, se decidió excluir la variable grupo de riesgo del análisis multivariante para evitar colinealidad (se procedió de la misma forma en el análisis para fallo metastásico). Posteriormente, tras hacer el análisis multivariante la única variable que mantuvo la significación estadística como predictora de fallo bioquímico fue la presencia de IVS (T3b) en RMN multiparamétrica (**Tabla 8**).

Tabla 8. Análisis de regresión de riesgo univariante y multivariante del fallo bioquímico (todos los pacientes).

Variable	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	sHR	IC 95%	P valor	sHR	IC 95%	P valor
PSA pretratamiento (ng/mL)						
<10	-	-	-	-	-	-
10-20	2.14	0.80-5.75	.130	-	-	-
>20	2.89	1.01-8.26	.048	-	-	-
Gleason Combinado						
6-7	-	-	-	-	-	-
8-10	1.60	0.66-3.88	.300	-	-	-
Estadio cT						
T1a-T2a	-	-	-	-	-	-
T2b-T2c	2.13	0.72-6.32	.200	-	-	-
T3a-T4	2.13	0.49-9.23	.300	-	-	-
Estadio mrT						
T1-T2	-	-	-	-	-	-
T3a	2.49	0.98-6.32	.055	2.49	0.98, 6.32	.055
T3b	4.68	1.53-14.3	.007*	4.68	1.53, 14.3	.007*
% de cilindros positivos en la biopsia						
<=50%	-	-	-	-	-	-
>50%	3.06	1.32-7.08	.009*	-	-	-
Grupo de riesgo clínico						
Bajo-Intermedio	-	-	-	-	-	-
Alto	2.69	1.16-6.22	.021	-	-	-

Abreviaciones: IC = Intervalo de Confianza; cT = T clínica; mrT = T determinada por Imagen de Resonancia Magnética Multiparamétrica; PSA = Antígeno Prostático Específico; sHR = Subdistribución de Hazard Ratio
* Estadísticamente significativo

A continuación, se realizó un análisis univariante de regresión de Cox para el evento fallo metastásico, que demostró que las variables significativas fueron: el estadio clínico T2b-T2c (HR 3,27; IC del 95%: 1,04 – 10,3; p = 0,043), la presencia de IVS (T3b) en RMN multiparamétrica (HR 4,95; IC del 95%: 1,40 – 17,6; p = 0,013) y el porcentaje de cilindros positivos en la biopsia (HR 4,25; IC del 95%: 1,54 – 11,7; p = 0,005). Posteriormente, el análisis multivariante demostró que la presencia de IVS (T3b) en RMN multiparamétrica (HR 3,74; IC del 95%: 1,02 – 13,7; p = 0,046) y el porcentaje de cilindros positivos en la biopsia (HR 3,46; IC del 95%: 1,21 – 9,91; p =

0,021), fueron factores predictores independientes de desarrollar metástasis a distancia, como se muestra en la **Tabla 9**.

Tabla 9. Análisis de regresión de riesgo univariante y multivariante del fallo metastásico (todos los pacientes).

Variable	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	sHR	IC 95%	P valor	sHR	IC 95%	P valor
PSA pretratamiento (ng/mL)						
<10	-	-	-	-	-	-
10-20	1.94	0.59-6.36	.300	-	-	-
>20	3.17	0.96-10.4	.058	-	-	-
Gleason Combinado						
6-7	-	-	-	-	-	-
8-10	1.98	0.73-5.35	.200	-	-	-
Estadio cT						
T1a-T2a	-	-	-	-	-	-
T2b-T2c	3.27	1.04-10.3	.043*	-	-	-
T3a-T4	3.78	0.83-17.2	.085	-	-	-
Estadio mrT						
T1-T2	-	-	-	-	-	-
T3a	2.46	0.82-7.33	.110	1.43	0.44-4.63	.5
T3b	4.95	1.40-17.6	.013*	3.74	1.02-13.7	.046*
% de cilindros positivos en la biopsia						
<=50%	-	-	-	-	-	-
>50%	4.25	1.54-11.7	.005*	3.46	1.21-9.91	.021*
Grupo de riesgo clínico						
Bajo-Intermedio	-	-	-	-	-	-
Alto	4.00	1.41-11.4	.009	-	-	-

Abreviaciones: IC = Intervalo de Confianza; cT = T clínica; mrT = T determinada por Imagen de Resonancia Magnética Multiparamétrica; PSA = Antígeno Prostático Específico; sHR = Subdistribución de Hazard Ratio
* Estadísticamente significativo

Dado que el número total de eventos fue bajo (23 pacientes con fallo bioquímico, 17 de los cuales con metástasis a distancia), añadido a que solo el 7,6% (23 pacientes) tuvieron enfermedad por mrT3b y que hubo una fuerte correlación entre la enfermedad por mrT3b y el porcentaje de cilindros positivos, se realizó un análisis exploratorio excluyendo a los pacientes con mrT3b.

Después de excluir los pacientes que presentaban IVS (T3b), en el análisis univariante las variables que resultaron significativas para fallo bioquímico fueron: el PSA

pretratamiento > 20 ng/mL (HR 3,76; IC del 95%: 1,14 – 12,4; p = 0,029) y el porcentaje de cilindros positivos en la biopsia (HR 3; IC del 95%: 1,16 – 7,78; p = 0,024). El análisis multivariante mostró como única variable predictora de fallo bioquímico el porcentaje de cilindros positivos en la biopsia, como se recoge en la **Tabla 10**.

Tabla 10. Análisis de regresión de riesgo univariante y multivariante del fallo bioquímico después de haber excluido a los pacientes que presenten mrT3b.

Variable	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	sHR	IC 95%	P valor	sHR	IC 95%	P valor
PSA pretratamiento (ng/mL)						
<10	-	-	-	-	-	-
10-20	2.46	0.78-7.77	.120	-	-	-
>20	3.76	1.14-12.4	.029*	-	-	-
Gleason Combinado						
6-7	-	-	-	-	-	-
8-10	1.52	0.54-4.25	.400	-	-	-
Estadio cT						
T1a-T2a	-	-	-	-	-	-
T2b-T2c	2.05	0.59-7.08	.300	-	-	-
T3a-T4	0.00	0.00-Inf	.900	-	-	-
Estadio mrT						
No T3	-	-	-	-	-	-
T3a	2.50	0.99-6.35	.054	-	-	-
% de cilindros positivos en la biopsia						
<=50%	-	-	-	-	-	-
>50%	3.00	1.16-7.78	.024*	3.00	1.16-7.78	.024*
Grupo de riesgo clínico						
Bajo-Intermedio	-	-	-	-	-	-
Alto	2.97	1.15-7.68	.024	-	-	-

Abreviaciones: IC = Intervalo de Confianza; cT = T clínica; mrT = T determinada por Imagen de Resonancia Magnética Multiparamétrica; PSA = Antígeno Prostático Específico; sHR = Subdistribución de Hazard Ratio
* Estadísticamente significativo

En cuanto al análisis univariante de regresión de Cox para el fallo metastásico una vez excluidos los pacientes que presentaban IVS (T3b), el porcentaje de cilindros positivos en la biopsia fue la única variable que presentó significación estadística (HR 3,69; IC del 95%: 1,17 – 11,6; p = 0,026), la cual se mantuvo significativa en el análisis multivariante (**Tabla 11**).

Tabla 11. Análisis de regresión de riesgo univariante y multivariante del fallo metastásico después de haber excluido a los pacientes que presenten mrT3b.

Variable	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	sHR	IC 95%	P valor	sHR	IC 95%	P valor
PSA pretratamiento (ng/mL)						
<10	-	-	-	-	-	-
10-20	1.69	0.42-6.78	.500	-	-	-
>20	3.45	0.92-12.9	.066	-	-	-
Gleason Combinado						
6-7	-	-	-	-	-	-
8-10	1.72	0.53-5.59	.400	-	-	-
Estadio cT						
T1a-T2a	-	-	-	-	-	-
T2b-T2c	3.13	0.86-11.4	.083	-	-	-
T3a-T4	0.00	0.00-Inf	.900	-	-	-
Estadio mrT						
No T3	-	-	-	-	-	-
T3a	2.52	0.84-7.51	.100	-	-	-
% de cilindros positivos en la biopsia						
<=50%	-	-	-	-	-	-
>50%	3.69	1.17-11.6	.026*	3.69	1.17-11.6	.026*
Grupo de riesgo clínico						
Bajo-Intermedio	-	-	-	-	-	-
Alto	3.99	1.22-13.0	.022	-	-	-

Abreviaciones: IC = Intervalo de Confianza; cT = T clínica; mrT = T determinada por Imagen de Resonancia Magnética Multiparamétrica; PSA = Antígeno Prostático Específico; sHR = Subdistribución de Hazard Ratio
* Estadísticamente significativo

Ninguna de las variables clínicas tradicionales (PSA, Gleason y estadio clínico) fueron predictores independientes de fallo bioquímico o metastásico.

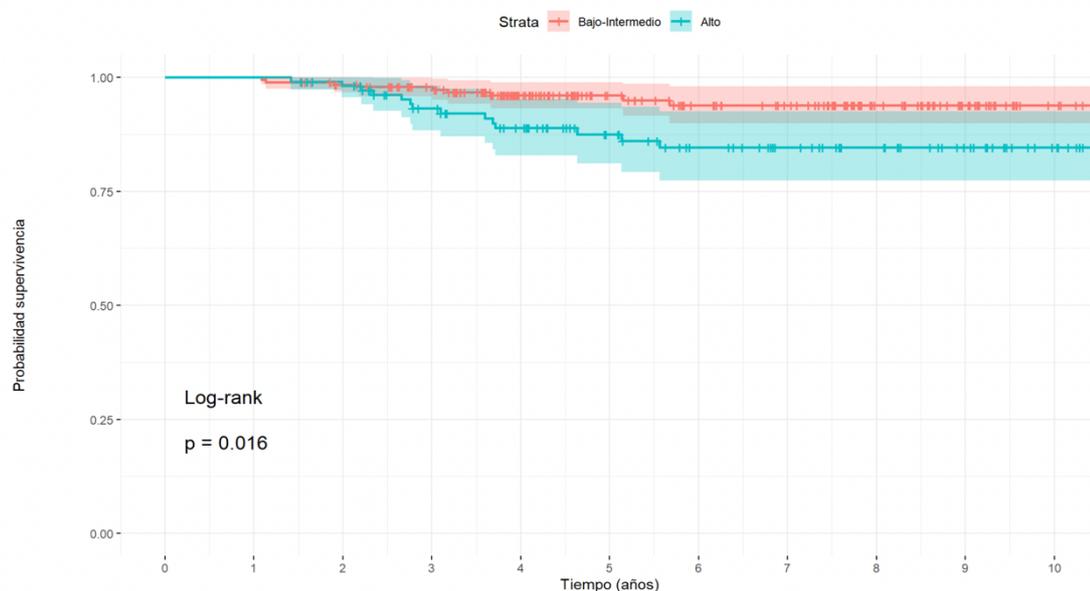
4.3. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

Posteriormente se procedió a realizar un análisis de supervivencia. Por un lado, se estudió la supervivencia libre de fallo bioquímico y, por otro, la supervivencia libre de metástasis. Ambas se analizaron agrupando a los pacientes según el grupo de riesgo, el estadio en Resonancia Magnética y el porcentaje de cilindros afectados en la biopsia.

La supervivencia libre de fallo bioquímico a los 5 y 8 años para el grupo de riesgo bajo-intermedio fue de 96,1% y 93,9% respectivamente. En el caso del grupo de riesgo

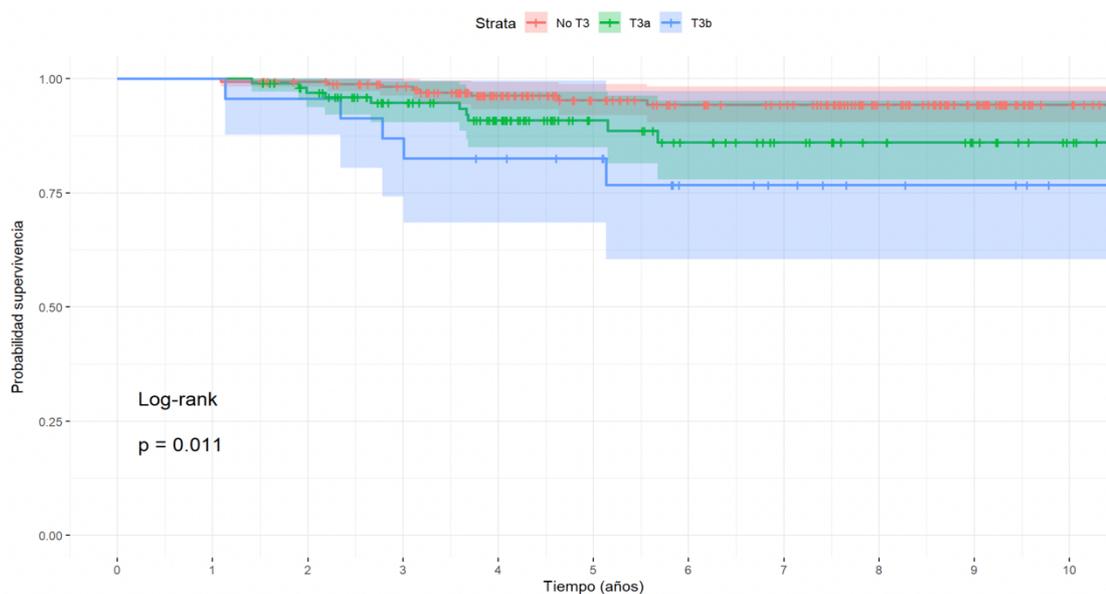
alto, la supervivencia libre de fallo bioquímico a los 5 años fue de 87,5% y a los 8 años de 84,6%. Estos datos quedan representados en la **Imagen 3**.

Imagen 3. Supervivencia libre de fallo bioquímico según el grupo de riesgo.



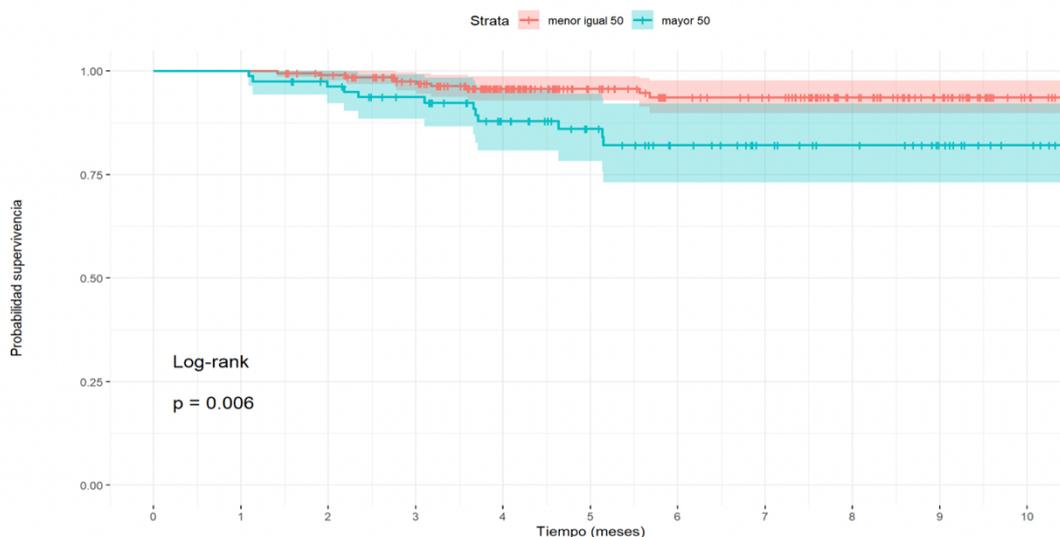
Teniendo en cuenta los individuos según el estadio T en Resonancia Magnética, la supervivencia libre de fallo bioquímico a los 5 y 8 años en el grupo No T3 fue del 95,3% y 94,3% respectivamente; en el grupo T3a fue de 90,9% y 86,1%; y en el grupo T3b del 82,6% y 76,7%. (**Imagen 4**).

Imagen 4. Supervivencia libre de fallo bioquímico según el estadio en Resonancia Magnética.



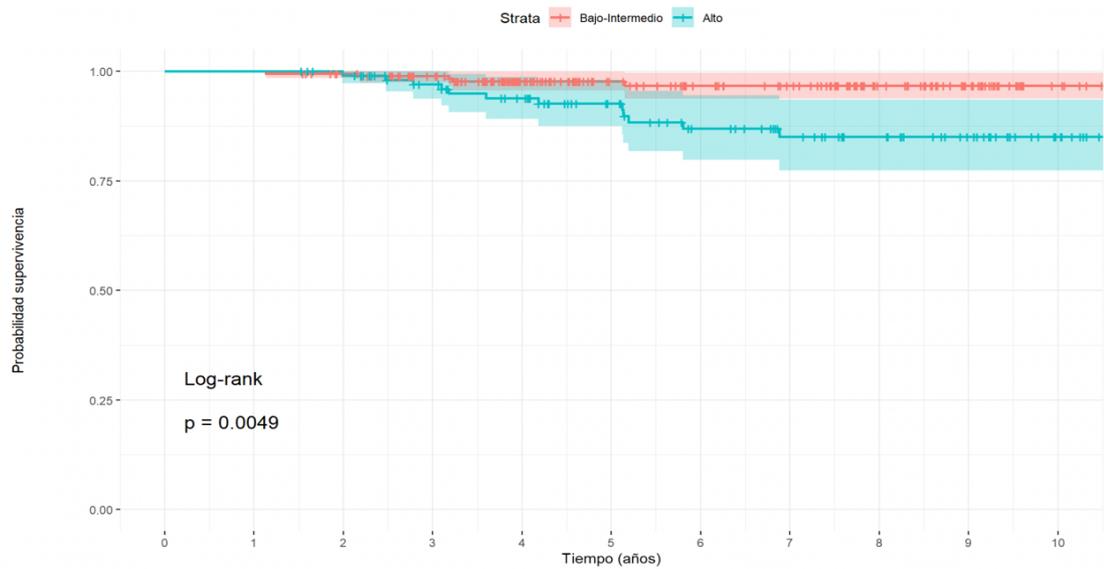
La supervivencia libre de fallo bioquímico para los pacientes con $\leq 50\%$ de cilindros positivos en la biopsia fue del 95,8% a los 5 años y del 93,7% a los 8 años. En aquellos pacientes con $>50\%$ de cilindros afectados en la biopsia la supervivencia libre a los 5 años fue del 86,1% y a los 8 años del 82,1%. Estos datos quedan reflejados en la **Imagen 5**.

Imagen 5. Supervivencia libre de fallo bioquímico según el porcentaje de cilindros afectados.



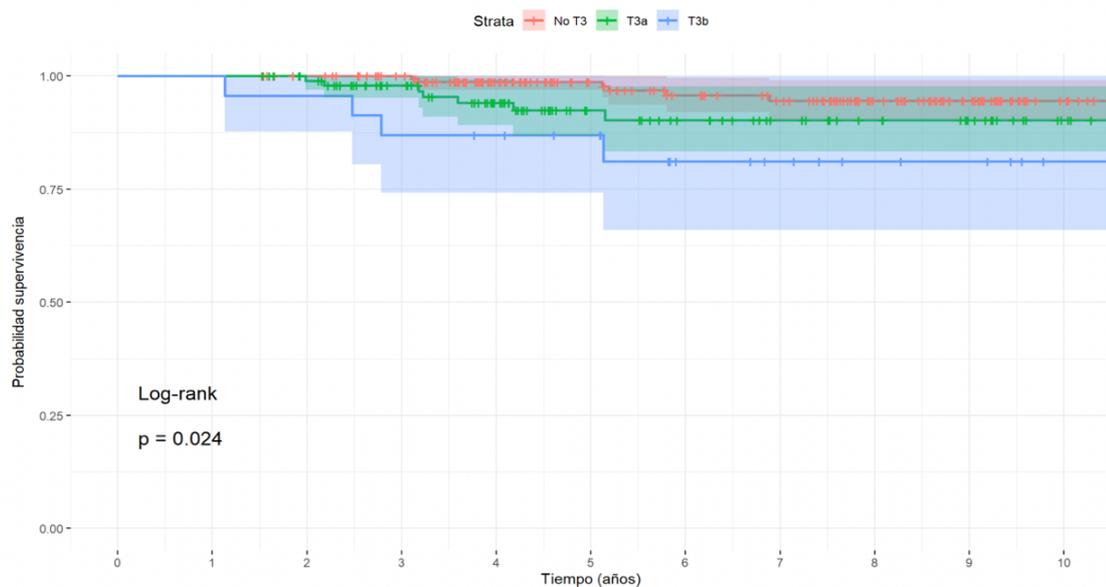
En cuanto a la supervivencia libre de metástasis a los 5 y 8 años para el grupo de riesgo bajo-intermedio, esta fue del 97,8% y 96,7% respectivamente. En el caso del grupo de riesgo alto, la supervivencia libre de fallo bioquímico a los 5 años fue de 92,7% y a los 8 años de 85,1%, como se muestra en la **Imagen 6**.

Imagen 6. Supervivencia libre de metástasis según el grupo de riesgo.



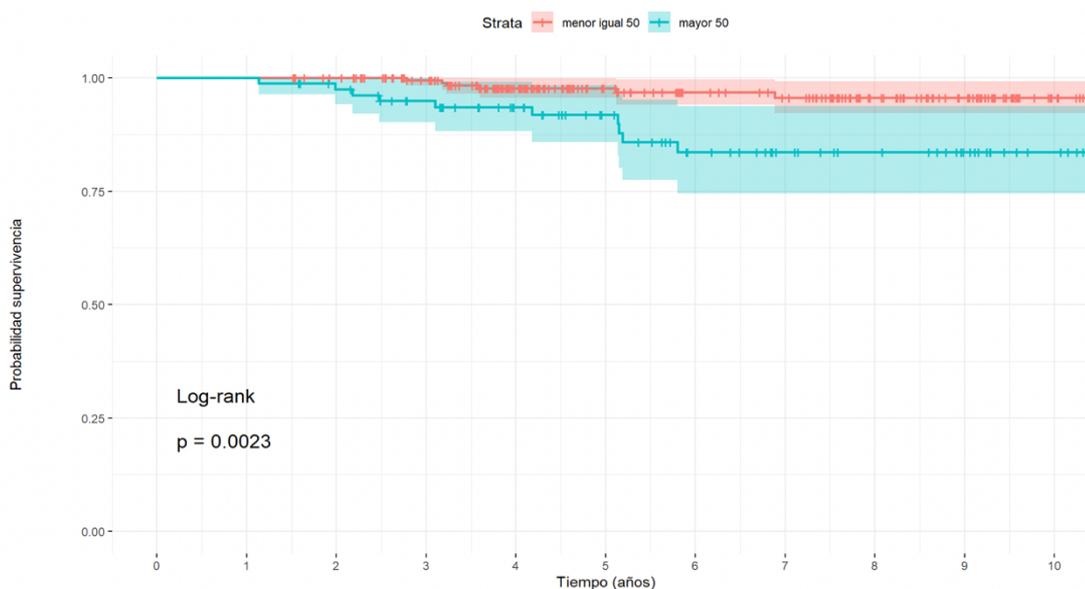
Agrupando a los individuos según el estadio en Resonancia Magnética, se vio que la supervivencia libre de fallo bioquímico a los 5 y 8 años en el grupo No T3 fue del 98,7% y 94,5% respectivamente; en el grupo T3a fue de 92,5% y 90,3%; y en el grupo T3b del 87% y 81,2% (**Imagen 7**).

Imagen 7. Supervivencia libre de metástasis según el estadio en Resonancia Magnética.



Finalmente, como muestra la **Imagen 8**, la supervivencia libre de metástasis en el grupo con $\leq 50\%$ de cilindros positivos en la biopsia fue del 97,8% a los 5 años y del 95,7% a los 8 años. En aquellos con $>50\%$ de cilindros afectados en la biopsia la supervivencia libre a los 5 años fue del 91,9% y a los 8 años del 83,6%.

Imagen 8. Supervivencia libre de metástasis según el porcentaje de cilindros afectados.



5. DISCUSIÓN

El cáncer de próstata representa una de las enfermedades más heterogéneas en oncología, mostrando una amplia diversidad de comportamientos clínicos. Por esta razón, se han desarrollado sistemas de estratificación, con el objetivo de diferenciar los tumores indolentes de los agresivos. Estos sistemas se basan en la categoría T clínica, el nivel de PSA y el Gleason score de la biopsia (57). Más recientemente, se han propuesto diversos intentos de mejorar este esquema de estratificación, integrando factores como el porcentaje de biopsias positivas y el número de factores de riesgo de la *National Comprehensive Cancer Network* (58). Desafortunadamente, ninguno de estos modelos de estratificación de riesgo todavía tiene en cuenta la estadificación de la RMN.

5.1. ESTADIFICACIÓN MEDIANTE RESONANCIA MAGNÉTICA

En el presente estudio, la RMN multiparamétrica impactó significativamente en la estadificación y clasificación de grupos de riesgo. Aquellos pacientes que fueron estadificados solo con tacto rectal solamente un 5,2% de ellos tuvieron un estadio clínico T3 o superior. Sin embargo, la realización de una RMN multiparamétrica de estadificación local encuentra un 41,7% de pacientes con afectación extracapsular.

Aunque existen limitaciones conocidas como la calidad del estudio de la RMN, las secuencias realizadas y la experiencia y formación del radiólogo, actualmente, la RMN multiparamétrica es la mejor técnica de imagen disponible para evaluar la EEP en la práctica clínica. En un reciente metaanálisis de estudios realizados en los últimos 15 años sobre la precisión de la RMN para la estadificación local de cáncer de próstata, centrándose en el estadio T2 vs T3 de Rooij et al, encontraron que la RMN tenía consistentemente alta especificidad (91%; IC del 95%, 88-93%) para determinar la EEP y el IVS (54).

5.2. LA IMPORTANCIA DEL ESTADIO EN LA RESONANCIA MAGNÉTICA EN PACIENTES TRATADOS CON RADIOTERAPIA

La importancia de la RMN multiparamétrica en la selección y asignación de grupos de riesgo necesita una evaluación adicional, pero la esta prueba de imagen parece ser predictiva del resultado. Sin embargo, los factores de riesgo tradicionales como la categoría T clínica, el PSA, y el Gleason score no fueron predictivos de fallo bioquímico o metastásico. En el presente estudio, tanto la presencia de IVS como el porcentaje cilindros positivos en la biopsia fueron predictores de fallo bioquímico y metástasis. Se debe destacar que la EEP (T3a), aunque no obtuvo significación estadística como predictora de fallo bioquímico, se quedó muy cerca de ésta (HR 2,49; IC del 95%: 0,98 – 6,32; $p = 0,055$) para una p significativa de $p < 0,05$. Seguramente, con una muestra de mayor tamaño o un seguimiento más largo, esta variable habría podido alcanzar la significación estadística. Si bien se reconoce que la IVS es un fuerte predictor de recidiva bioquímica y mortalidad específica del cáncer (59,60), no se ha determinado la importancia de la EEP en la RMN multiparamétrica para los pacientes tratados con radiación.

La asociación de la EEP con un mayor riesgo de fallo bioquímico y metástasis tiene varias explicaciones posibles. La capacidad de conformación que tiene la radioterapia moderna puede resultar en una cobertura insuficiente del tejido periprostático correspondiente a EEP. Si el tratamiento incorpora técnicas de alta conformación, el gradiente de dosis hace que la presencia o ausencia de EEP sea de gran importancia para que los márgenes puedan personalizarse de acuerdo con los hallazgos de las imágenes. Además, existe evidencia de una fuerte relación entre el volumen tumoral en RMN y EEP (61), y se ha confirmado previamente que el volumen tumoral es un importante pronóstico para el control bioquímico y las metástasis (62,63). Finalmente, se ha demostrado que la ruptura de la cápsula o la IVS aumenta el riesgo de siembra metastásica. Abdollah et al. (64) encontraron un aumento de metástasis de ganglios linfáticos con la categoría T de cáncer de próstata. De manera similar, un estudio reciente encontró que la estadificación por RMN era el único parámetro independiente (odds ratio, 21,7; $p = 0,04$) y tenía el área bajo la curva más alta para predecir micrometástasis a los ganglios linfáticos pélvicos (65).

En la actualidad, hay datos limitados con respecto al valor pronóstico de la RMN antes de la radioterapia para el cáncer de próstata y la mayoría de las pruebas publicadas se derivan de estudios retrospectivos. Joseph et al. (66) informaron retrospectivamente sobre 67 pacientes, mostrando que los hallazgos de RMN y espectroscopia de RMN previos al tratamiento relacionados con el tamaño y la extensión tumoral superaron a las variables clínicas estándar en la predicción del pronóstico después de la radioterapia externa. En particular, los hallazgos de IVS en RMN, un volumen tumoral de RMN $> 2,5\text{cc}$, o el volumen de metabolismo maligno en espectroscopia de RMN se relacionaron con peores desenlaces.

McKenna et al. (67) también mostraron que los resultados de la RMN endorrectal antes del tratamiento eran predictivos del desenlace de la radioterapia externa, lo que sugiere que la presencia y el grado de EEP en la RMN es un fuerte predictor de recidiva metastásica. El análisis multivariante de Cox mostró que el diámetro medio de la EEP era un predictor independiente (HR relativo 2,06, IC del 95% de 1,22-3,48). Esto implica que la evidencia de EEP puede no ser una simple observación binaria, sino que es un factor cuya importancia aumenta con la extensión. Se ha sugerido que la presencia de más de 5 mm de EEP radiológica es un factor para la selección de posibles

candidatos para una terapia más agresiva, como la escalada de dosis de radiación o la privación prolongada de andrógenos.

Nguyen et al. (68) encontraron una correlación entre los resultados y la estadificación de la RMN. Este estudio demostró que la identificación de IVS en RMN aumentó el riesgo de fracaso bioquímico después de radioterapia externa, de forma similar al presente estudio, donde la presencia de IVS en RMN multiparamétrica fue un predictor independiente de fracaso bioquímico en el análisis de Cox multivariante (HR 10.2, IC del 95% 2.16 - 47.9; $p = 0.003$).

En 2010, Fuchsjager et al. (69) informaron de que el PSA previo al tratamiento y la presencia de la EEP en la RMN fueron los dos únicos predictores significativamente independientes de recaída del PSA después de la radioterapia externa en el modelo de Cox. El mismo grupo en 2012, encontró que el Gleason score antes del tratamiento y la presencia de EEP en la RMN fueron los únicos predictores independientes estadísticamente significativos de recaída bioquímica en pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio y alto tratados con braquiterapia y radioterapia externa combinadas (70).

Más recientemente, Hedge et al. (51) han demostrado que en el cáncer de próstata de riesgo alto tratado con braquiterapia de alta tasa (HDR) y radioterapia externa combinadas, la presencia de IVS en RMN 3T multiparamétrica puede predecir un fallo bioquímico, mientras que las variables clásicas relacionadas con el pretratamiento y el tratamiento no son predictivas.

El equipo de Oncología Radioterápica del Hospital de Cruces que ha trabajado en el presente estudio demostró que los pacientes con estadio T3a por resonancia magnética se pueden dividir en diferentes subgrupos de riesgo para predecir mejor los desenlaces clínicos. Es importante identificar a los pacientes con T3a en RMN multiparamétrica que presenten obliteración del ángulo recto-prostático, asimetría de contacto del haz neurovascular e invasión de grasa periprostática, ya que estos pacientes pueden presentar un mayor riesgo de fallo bioquímico y metástasis (71).

5.3. LA IMPORTANCIA DEL PORCENTAJE DE CILINDROS AFECTOS EN LA BIOPSIA EN PACIENTES TRATADOS CON RADIOTERAPIA

En este estudio publicado por el equipo del Hospital de Cruces también se observó que el porcentaje de cilindros positivos en la biopsia prostática fue estadísticamente significativo como predictor de fallo bioquímico (HR 3,06; IC del 95%: 1,32 – 7,08; $p= 0,009$) y de metástasis a distancia (HR 3,46; IC del 95%: 1,21 – 9,91; $p = 0,021$). (71)

En los últimos años, varios estudios (72,73,74) han demostrado que el porcentaje de cilindros positivos en la biopsia puede ser un predictor independiente tanto de fallo bioquímico como de metástasis a distancia.

En 2008, Williams et al. (72), analizaron de forma retrospectiva diversos factores pronósticos en una cohorte de 3.264 pacientes con cáncer de próstata localizado, tratados previamente con RT, definiendo como criterio de valoración primario el fracaso bioquímico. El 21% de pacientes presentaban enfermedad de bajo riesgo, el 51% de riesgo intermedio y el 28% de alto riesgo; y el 30% recibió supresión androgénica con RT. La mediana del porcentaje de cilindros positivos en la biopsia prostática fue del 50% (IQR 29-67%), con una mediana de seguimiento de 51 meses (IQR 29-71 meses). En este estudio el PPC mostró una asociación independiente con el riesgo de fallo bioquímico ($p = 0,01$), al igual que la edad, el valor PSA, la puntuación Gleason, el estadio clínico, la duración de la supresión androgénica y la dosis de RT ($p < 0,001$ para todos).

En cuanto al evento fallo metastásico, en 2012, Huang M.D. et al. (74), reclutaron entre 1993 y 2004, 1.056 pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico T1c-T3N0M0, tratados con radioterapia externa, con o sin sobreimpresión con braquiterapia HDR en el Hospital William Beaumont. La mediana de seguimiento fue de 7,6 años. En este estudio, el porcentaje de cilindros positivos en la biopsia fue un predictor independiente de metástasis a distancia, supervivencia por causa específica y supervivencia global (todos $p < 0,05$). Un porcentaje de cilindros positivos $>50\%$ se asoció con un riesgo significativamente mayor de metástasis a distancia (cociente de riesgo, 4,01; IC del 95%, 1,86 – 8,0). La combinación del porcentaje de cilindros (50% vs. $>50\%$) con la estratificación de riesgo de la *National Comprehensive Cancer*

Network demostró un valor pronóstico añadido para la aparición de metástasis a distancia en pacientes con enfermedad riesgo intermedio (HR 5,44; IC del 95%, 1,78 – 16,6) y alto riesgo (HR 4,39; IC del 95%, 1,70 – 11,3), independientemente de la supresión androgénica y de las dosis altas de RT (todos $p < 0,05$).

5.4. INTERPRETACIÓN DE NUESTROS RESULTADOS

En general, en términos de control bioquímico y supervivencia libre de metástasis en pacientes con riesgo bajo-intermedio, nuestros resultados son satisfactorios con una supervivencia libre de fallo bioquímico a 5 y 8 años del 96,1% y 93,9% respectivamente, y una supervivencia libre de metástasis a 5 y 8 años del 97,8% y 96,7% respectivamente. Tradicionalmente, la radioterapia externa exclusiva ha sido el tratamiento para la enfermedad de alto riesgo, debido a la supuesta mejor cobertura extraprostática (75); Sin embargo, la evidencia del ensayo *Ascende-RT* recientemente publicado sugiere que la combinación de braquiterapia y radioterapia externa proporciona una mayor probabilidad de supervivencia libre de fallo bioquímico (44) para el cáncer de próstata de riesgo intermedio o alto. Aunque se debe tener en cuenta que esta mayor probabilidad de éxito a los 5 años se produjo al precio de una mayor incidencia de morbilidad genitourinaria relacionada con el tratamiento en comparación con los que recibieron radioterapia externa exclusiva (45). Por lo tanto, la superimpresión de la braquiterapia demostró que un tratamiento con dosis ablativas sobre la próstata consigue un mayor control de la enfermedad, pero a expensas de tasas superiores de toxicidad.

Los intereses actuales se centran en disminuir la toxicidad por el tratamiento aprovechando una mejor guía de imagen, como la proporcionada por la RMN, y una administración de tratamiento más precisa, como la escalada de la dosis a la lesión intraprostática dominante (46, 76, 77). Es totalmente previsible que estas soluciones puedan permitir a la escalada de dosis mantener sus beneficios sin impactar negativamente en otros aspectos como la toxicidad.

El estudio actual tiene varias limitaciones; en primer lugar, la precisión reportada de la RMN multiparamétrica es altamente variable, y depende a su vez de la experiencia de los radiólogos. Nuestro estudio se llevó a cabo dentro de una sola institución académica de atención terciaria, con experiencia multidisciplinaria subespecializada.

Por lo tanto, es posible que el rendimiento de la RMN multiparamétrica de pretratamiento no sea generalizable para la práctica comunitaria, ya que la precisión de estadificación de la EEP puede ser menor en la comunidad (78). En segundo lugar, todos los estudios radiológicos se realizaron con una RMN de 1.5T sin bobina endorrectal. Algunos autores consideran que el uso de una bobina endorrectal es esencial en un protocolo de resonancia magnética de 1.5T para la evaluación del cáncer de próstata; sin embargo, esta bobina puede deformar la próstata si no se coloca de manera óptima, generando cambios en la forma de la próstata y haciendo más difícil la fusión con otras modalidades de imagen. Por último, un seguimiento más prolongado y la presencia de más eventos podrían aclarar las implicaciones de la estadificación de la RMN multiparamétrica con respecto al resultado de la braquiterapia prostática y la radioterapia externa.

Por otra parte, no tenemos reflejado en el análisis el número de pacientes en los que se realizó una biopsia por fusión. Este hecho constituye una posible limitación metodológica, dado que con la biopsia por fusión existe una probabilidad mayor de encontrar más cilindros afectados en la muestra y un mayor porcentaje de afectación de dichos cilindros. (79,80)

Los pacientes con evidencia en RMN de IVS y afectación de más del 50% de cilindros en la biopsia prostática son pacientes con mayor riesgo de presentar una recidiva bioquímica o desarrollar metástasis por su cáncer de próstata. En estos pacientes se deberían plantear regímenes de tratamiento más intensivos para mejorar el control local y sistémico de la enfermedad. Estos podrían incluir estrategias de aumento de dosis más intensivas, que se pueden lograr con braquiterapia y Radioterapia de Intensidad Modulada, ciclos más largos de terapia de privación androgénica o la inclusión de fármacos anti-andrógenos de segunda generación.

6. CONCLUSIONES

1. El tratamiento combinado de braquiterapia de alta tasa de dosis con radioterapia externa consigue tasas de control bioquímico y metastásico óptimas en una cohorte prospectiva de 309 pacientes tratados con cáncer de próstata localizado.

2. Los pacientes con evidencia en la RMN de invasión de las vesículas seminales (T3b), así como aquellos con afectación de más del 50% de cilindros en la biopsia prostática, son pacientes con mayor riesgo de presentar una recidiva bioquímica o metastásica por el cáncer de próstata. Por el contrario, ninguna de las variables clínicas tradicionales (PSA, Gleason y estadio clínico) fueron predictores independientes de fallo bioquímico o metastásico.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Prostate Cancer Treatment. En: National Cancer Institute [Internet]. 2021 [citado el 20 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/types/prostate/hp/prostate-treatment-pdq>
2. Kantoff PW, Taplin M-E, Smith JA. Clinical presentation and diagnosis of prostate cancer. In: UpToDate [Internet]. Waltham, MA: Post T.W.; 2021 [citado el 20 de septiembre de 2021]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-prostate-cancer?search=prostate%20cancer&source=search_result&selectedTitle=2~150&usa_ge_type=default&display_rank=2
3. Pernar CH, Ebot EM, Wilson KM, Mucci LA. The epidemiology of prostate cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018;8(12):a030361.
4. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Rojas D, et al. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol.* 2017;19(7):799–825.
5. Shimizu H, Ross R, Bernstein L, Yatani R, Henderson B, Mack T. Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *Br J Cancer.* 1991;63(6):963-6.
6. Evolución y pronóstico del cáncer de próstata [Internet]. 2021 [citado el 27 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-prostata/pronostico>
7. Cancer Stat Facts: Prostate Cancer. En: National Cancer Institute [Internet]. 2021 [citado el 27 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>
8. Asociación Española Contra el Cáncer. Diagnóstico precoz: Prueba PSA [Internet]. aecc.es. 2020 [citado el 28 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-prostata/PSA>

9. Arnsrud Godtman R, Holmberg E, Lilja H, Stranne J, Hugosson J. Opportunistic testing versus organized prostate-specific antigen screening: outcome after 18 years in the Göteborg randomized population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol.* septiembre de 2015;68(3):354–60.
10. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. Cochrane Urology Group, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 31 de enero de 2013 [citado el 28 de septiembre de 2021]; Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004720.pub3/full>
11. Hoffman RM. Screening for Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2011;365(21):2013-9.
12. Etzioni R. Overdiagnosis Due to Prostate-Specific Antigen Screening: Lessons From U.S. Prostate Cancer Incidence Trends. *Cancer Spectrum Knowl Environ.* 2002;94(13):981-90.
13. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Bourke L, Cornford P, et al. EAU – ESTRO – ESUR – SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2021. [Internet]. 1st ed. Arnhem, The Netherlands: EAU Guidelines Office; 2021 [citado el 1 de octubre de 2021]. 212 p. Disponible en: <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>
14. Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, Etzioni R, Freedland SJ, Greene KL, et al. Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. *J Urol.* 2013;190(2):419-426.
15. Taneja SS. Re: National Prostate Cancer Screening Rates after the 2012 US Preventive Services Task Force Recommendation Discouraging Prostate-Specific Antigen-Based Screening. *J Urol.* 2016;195(2):350-1.
16. US Preventive Services Task Force, Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Bibbins-Domingo K, Caughey AB, et al. Screening for Prostate Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2018;319(18):1901.
17. Ilic D, Djulbegovic M, Jung JH, Hwang EC, Zhou Q, Cleves A, et al. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2018;k3519.
18. 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;62(4):656-61.

19. Brandt A, Bermejo JL, Sundquist J, Hemminki K. Age-Specific Risk of Incident Prostate Cancer and Risk of Death from Prostate Cancer Defined by the Number of Affected Family Members. *Eur Urol*. 2010;58(2):275-80.
20. Loeb S, Gonzalez CM, Roehl KA, Han M, Antenor JAV, Yap RL, et al. Pathological Characteristics of Prostate Cancer Detected Through Prostate Specific Antigen Based Screening. *J Urol*. 2006;175(3):902-6.
21. Tempany CMC, Carroll PR, Leapman MS. The role of magnetic resonance imaging in prostate cancer. En: UpToDate [Internet]. Waltham, MA: Post T.W.; 2021 [citado el 22 de octubre de 2021]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/the-role-of-magnetic-resonance-imaging-in-prostate-cancer?sectionName=Initial%20presentation%20with%20no%20prior%20biopsy&search=prostate%20cancer&topicRef=6939&anchor=H92386340&source=see_link# H92386340
22. Gelfond J, Choate K, Ankerst DP, Hernandez J, Leach RJ, Thompson IM. Intermediate-Term Risk of Prostate Cancer is Directly Related to Baseline Prostate Specific Antigen: Implications for Reducing the Burden of Prostate Specific Antigen Screening. *J Urol*. 2015;194(1):46-51.
23. Crawford ED, Pinsky PF, Chia D, Kramer BS, Fagerstrom RM, Andriole G, et al. Prostate Specific Antigen Changes as Related to the Initial Prostate Specific Antigen: Data from the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial. *J Urol*. 2006;175(4):1286-90.
24. Boyle HJ, Alibhai S, Decoster L, Efstathiou E, Fizazi K, Mottet N, et al. Updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology on prostate cancer management in older patients. *Eur J Cancer*. 2019;116:116-36.
25. Okotie OT, Roehl KA, Han M, Loeb S, Gashti SN, Catalona WJ. Characteristics of Prostate Cancer Detected by Digital Rectal Examination Only. *Urology*. 2007;70(6):1117-20.
26. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schröder FH. The Role of the Digital Rectal Examination in Subsequent Screening Visits in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol*. 2008;54(3):581-8.
27. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*. 1993;42(4):365-74.

28. Benson MC, Seong Whang I, Olsson CA, McMahon DJ, Cooner WH. The Use of Prostate Specific Antigen Density to Enhance the Predictive Value of Intermediate Levels of Serum Prostate Specific Antigen. *J Urol*. 1992;147(3 Part 2):817-21.
29. Redactores y escritores medicos de la Sociedad Americana contra el Cancer. Pruebas de detección para el cancer de próstata. En: American Cancer Society [Internet]. 2021 [citado el 7 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-prostata/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/pruebas-de-deteccion-para-el-cancer-de-prostata.html>
30. Nordström T, Vickers A, Assel M, Lilja H, Grönberg H, Eklund M. Comparison Between the Four-kallikrein Panel and Prostate Health Index for Predicting Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2015;68(1):139-46.
31. Van Neste L, Hendriks RJ, Dijkstra S, Trooskens G, Cornel EB, Jannink SA, et al. Detection of High-grade Prostate Cancer Using a Urinary Molecular Biomarker-Based Risk Score. *Eur Urol*. 2016;70(5):740-8.
32. Diagnosis of Prostate Cancer. En: Prostate Cancer Foundation [Internet]. 2021 [citado el 7 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.pcf.org/about-prostate-cancer/diagnosis-staging-prostate-cancer/how-diagnosed>.
33. Moore CM, Robertson NL, Arsanious N, Middleton T, Villers A, Klotz L, et al. Image-guided prostate biopsy using magnetic resonance imaging-derived targets: a systematic review. *Eur Urol*. 2013;63(1):125-40.
34. Yang XJ. Interpretation of prostate biopsy. En: UpToDate [Internet]. Waltham, MA: Post T.W.; 2021 [citado el 10 de diciembre de 2021]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/interpretation-of-prostate-biopsy?sectionName=Gleason%20grading%20system&search=prostate%20cancer&topicRef=6943&anchor=H12&source=see_link#H12
35. Klein EA. Prostate cancer: Risk stratification and choice of initial treatment. En: UpToDate [Internet]. Waltham, MA: Post T.W.; 2021 [citado el 14 de diciembre de 2021]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/prostate-cancer-risk-stratification-and-choice-of-initial-treatment?search=prostate%20cancer&topicRef=6939&source=see_link
36. 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;31(9):1119-34.
37. Bekelman JE, Rumble RB, Chen RC, Pisansky TM, Finelli A, Feifer A, et al. Clinically Localized Prostate Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Endorsement of an American Urological Association/American Society for

- Radiation Oncology/Society of Urologic Oncology Guideline. *J Clin Oncol*. 2018;36(32):3251-8.
38. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer Version [Accedido el 4 de enero de 2022]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/.
 39. Bruinsma SM, Roobol MJ, Carroll PR, Klotz L, Pickles T, et al. Semantics in active surveillance for men with localized prostate cancer — results of a modified Delphi consensus procedure. *Nat Rev Urol*. 2017;14(5):312-22.
 40. 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;199(3):683-90.
 41. Albertsen PC. Observational studies and the natural history of screen-detected prostate cancer. *Curr Opin Urol*. 2015;25(3):232-7.
 42. Adolfsson J. Watchful waiting and active surveillance: the current position. *BJU Int*. 2008;102(1):10-4.
 43. Hoskin PJ, Rojas AM, Bownes PJ, Lowe GJ, Ostler PJ, Bryant L. Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2012;103(2):217-22.
 44. Morris WJ, Tyldesley S, Rodda S, Halperin R, Pai H, McKenzie M, Duncan G, Morton G, Hamm J, Murray N. Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy (the ASCENDE-RT Trial): An Analysis of Survival Endpoints for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost to a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;98(2):275-285.
 45. Rodda S, Morris WJ, Hamm J, Duncan G. ASCENDE-RT: An Analysis of Health-Related Quality of Life for a Randomized Trial Comparing Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost With Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-Risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;98(3):581-589.
 46. Gomez-Iturriaga A, Casquero F, Urresola A, Ezquerro A, Lopez JI, Espinosa JM, et al. Dose escalation to dominant intraprostatic lesions with MRI-transrectal ultrasound fusion High-Dose-Rate prostate brachytherapy. Prospective phase II trial. *Radiother Oncol*. 2016;119(1):91-6.

47. King CR, McNeal JE, Gill H, Presti JC Jr. Extended prostate biopsy scheme improves reliability of Gleason grading: implications for radiotherapy patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004;59(2):386–391.
48. Pinthus JH, Witkos M, Fleshner NE, Sweet J, Evans A, Jewett MA, et al. Prostate cancers scored as Gleason 6 on prostate biopsy are frequently Gleason 7 tumors at radical prostatectomy: implication on outcome. *J. Urol.* 2006;176(3):979–984.
49. Taira AV, Merrick GS, Galbreath RW, Andreini H, Taubenslag W, Curtis R, et al. Performance of transperineal template-guided mapping biopsy in detecting prostate cancer in the initial and repeat biopsy setting. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2010;13(1):71–77.
50. Kamrava M, Kishan AU, Margolis DJ, Huang J, Dorey F, Lieu P, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging for prostate cancer improves Gleason score assessment in favorable risk prostate cancer. *Pract. Radiat. Oncol.* 2015;5(6):411–416.
51. Hegde JV, Demanes DJ, Veruttipong D, Raince J, Park SJ, Raman SS, et al. Pretreatment 3T multiparametric MRI staging predicts for biochemical failure in high-risk prostate cancer treated with combination high-dose-rate brachytherapy and external beam radiotherapy. *Brachytherapy.* 2017;16(6):1106-1112.
52. Turkbey B, Albert PS, Kurdziel K, Choyke PL. Imaging Localized Prostate Cancer: Current Approaches and New Developments. *Am. J. Roentgenol.* 2009;192(6):1471–1480.
53. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs J, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur. Radiol.* 2012;22(4):746–757.
54. De Rooij M, Hamoen EHJ, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur. Urol.* 2016;70(2):233–245.
55. Cornud F, Rouanne M, Beuvon F, Eiss D, Flam T, Liberatore M, et al. Endorectal 3D T2-weighted 1mm-slice thickness MRI for prostate cancer staging at 1.5Tesla: Should we reconsider the indirect signs of extracapsular extension according to the D'Amico tumor risk criteria? *Eur. J. Radiol.* 2012;81(4):e591–e597.
56. 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;65(4):965–974.

57. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, 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. *JAMA*. 1998;280(11):969–974.
58. Anon. NCCN guidelines version 3. 2016 Prostate Cancer.
59. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Bianco FJ Jr, Yossepowitch O, Vickers AJ, et al. Prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy for patients treated in the prostate-specific antigen era. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2009;27(26):4300–4305.
60. Pierorazio PM, Ross AE, Schaeffer EM, Epstein JI, Han M, Walsh PC, et al. A Contemporary Analysis of Outcomes of Adenocarcinoma of the Prostate With Seminal Vesicle Invasion (pT3b) After Radical Prostatectomy. *J. Urol.* 2011;185(5):1691–1697.
61. Karavitakis M, Ahmed HU, Abel PD, Hazell S, Winkler MH. Margin Status After Laparoscopic Radical Prostatectomy and the Index Lesion: Implications for Preoperative Evaluation of Tumor Focality in Prostate Cancer. *J. Endourol.* 2012;26(5):503–508.
62. Delongchamps NB, Beuvon F, Eiss D, Flam T, Muradyan N, Zerbib M, et al. Multiparametric MRI is helpful to predict tumor focality, stage, and size in patients diagnosed with unilateral low-risk prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2011;14(3):232–237.
63. Okamura T, Umemoto Y, Yamashita K, Suzuki S, Shirai T, Hashimoto Y, et al. Pitfalls with MRI evaluation of prostate cancer detection: comparison of findings with histopathological assessment of retropubic radical prostatectomy specimens. *Urol. Int.* 2006;77(4):301–306.
64. Abdollah F, Suardi N, Gallina A, Bianchi M, Tutolo M, Passoni N, et al. Extended pelvic lymph node dissection in prostate cancer: a 20-year audit in a single center. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 2013;24(6):1459–1466.
65. Park SY, Oh YT, Jung DC, Cho NH, Choi YD, Rha KH. Prediction of Micrometastasis (< 1 cm) to Pelvic Lymph Nodes in Prostate Cancer: Role of Preoperative MRI. *Am. J. Roentgenol.* 2015;205:328–334.
66. Joseph T, McKenna DA, Westphalen AC, Coakley FV, Zhao S, Lu Y, et al. Pretreatment Endorectal Magnetic Resonance Imaging and Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging Features of Prostate Cancer as Predictors of Response to External Beam Radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol.* 2009;73(3):665–671.

67. McKenna DA, Coakley FV, Westphalen AC, Zhao S, Lu Y, Webb EM, et al. Prostate Cancer: Role of Pretreatment MR in Predicting Outcome after External-Beam Radiation Therapy—Initial Experience. *Radiology*. 2008;247(1):141–146.
68. Nguyen PL, Whittington R, Koo S, Schultz D, Cote KB, Loffredo M, et al. Quantifying the impact of seminal vesicle invasion identified using endorectal magnetic resonance imaging on PSA outcome after radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol*. 2004;59(2):400–405.
69. Fuchsjäger MH, Pucar D, Zelefsky MJ, Zhang Z, Mo Q, Ben-Porat LS, et al. Predicting Post-External Beam Radiation Therapy PSA Relapse of Prostate Cancer Using Pretreatment MRI. *Int. J. Radiat. Oncol*. 2010;78(3):743–750.
70. Riaz N, Afaq A, Akin O, Pei X, Kollmeier MA, Cox B, et al. Pretreatment Endorectal Coil Magnetic Resonance Imaging Findings Predict Biochemical Tumor Control in Prostate Cancer Patients Treated With Combination Brachytherapy and External-Beam Radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol*. 2012;84(3):707–711.
71. Gomez-Iturriaga A, Büchser D, Miguel IS, Marban M, Urresola A, Ezquerro A, et al. MRI detected extaprostic extension (EPE) in prostate cancer: Do all T3a patients have the same outcomes? *Clin Transl Radiat Oncol*. 2020;24:135-139.
72. Williams SG, Buyyounouski MK, Pickles T, Kestin L, Martinez A, Hanlon AL, et al. Percentage of biopsy cores positive for malignancy and biochemical failure following prostate cancer radiotherapy in 3,264 men: statistical significance without predictive performance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70(4):1169-75.
73. Qian Y, Feng FY, Halverson S, Blas K, Sandler HM, Hamstra DA. The percent of positive biopsy cores improves prediction of prostate cancer-specific death in patients treated with dose-escalated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(3):e135-42.
74. Huang J, Vicini FA, Williams SG, Ye H, McGrath S, Ghilezan M, et al. Percentage of positive biopsy cores: a better risk stratification model for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83(4):1141-8.
75. Febles C, Valicenti RK. Combining external beam radiotherapy with prostate brachytherapy: Issues and rationale. *Urology*. 2004;64:855–861.
76. Fonteyne V, Villeirs G, Speleers B, De Neve W, De Wagter C, Lumen N, et al. Intensity-modulated radiotherapy as primary therapy for prostate cancer: report on acute toxicity after dose escalation with simultaneous integrated

- boost to intraprostatic lesion. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008;72(3):799–807.
77. Crook J, Ots A, Gaztañaga M, Schmid M, Araujo C, Hilts M, et al. Ultrasound-planned high-dose-rate prostate brachytherapy: dose painting to the dominant intraprostatic lesion. *Brachytherapy.* 2014;13(5):433–441.
78. Davis R, Salmasi A, Koprowski C, Kim S, Kwon YS, Fainea I, et al. Accuracy of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Extracapsular Extension of Prostate Cancer in Community Practice. *Clin Genitourin Cancer.* 2016;14(6):e617–e622.
79. Van der Leest M, Cornel E, Israël B, Hendriks R, Padhani AR, Hoogenboom M, et al. Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naïve Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study. *Eur Urol.* 2019;75(4):570-8.
80. Das CJ, Razik A, Sharma S, Verma S. Prostate biopsy: when and how to perform. *Clin Radiol.* noviembre de 2019;74(11):853-64.

ANEXO I: ESQUEMA DE ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO PARA EL CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO, SEGÚN LA NCCN

Risk group	Clinical/pathologic features
Very low	<ul style="list-style-type: none"> ■ T1c AND ■ Grade group 1 AND ■ PSA <10 ng/mL AND ■ Fewer than 3 prostate biopsy fragments/cores positive, ≤50% cancer in each fragment/core AND ■ PSA density <0.15 ng/mL/g
Low	<ul style="list-style-type: none"> ■ T1 to T2a AND ■ Grade group 1 AND ■ PSA <10 ng/mL AND ■ Does not qualify for very low risk
Favorable intermediate	<ul style="list-style-type: none"> ■ No high or very high risk features ■ No more than one intermediate risk factor: <ul style="list-style-type: none"> ● T2b to T2c OR ● Grade group 2 or 3 ● PSA 10 to 20 ng/mL AND ■ Grade group 1 or 2 AND ■ Percentage of positive biopsy cores <50%
Unfavorable intermediate	<ul style="list-style-type: none"> ■ No high or very high risk features ■ Two or three of the intermediate risk factors: <ul style="list-style-type: none"> ● T2b to T2c ● Grade group 2 or 3 ● PSA 10 to 20 ng/mL AND/OR ■ Grade group 3 AND/OR ■ ≥50% of positive biopsy cores
High	<ul style="list-style-type: none"> ■ No very high risk features AND ■ T3a OR ■ Grade group 4 or 5 OR ■ PSA >20 ng/mL
Very high	<ul style="list-style-type: none"> ■ T3b to T4 OR ■ Primary Gleason pattern 5 OR ■ Two or three high-risk features OR ■ >4 cores with Grade group 4 or 5

Fuente: Klein EA. Prostate cancer: Risk stratification and choice of initial treatment. En: UpToDate [Internet]. Waltham, MA: Post T.W.; 2021 [citado el 14 de diciembre de 2021]. (35)

ANEXO II: CLASIFICACIÓN TNM DEL CÁNCER DE PRÓSTATA SEGÚN LA AJCC UICC, 8ª EDICIÓN (2017)

Primary tumor (T)	
Clinical T (cT)	
T category	T criteria
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
T1	Clinically inapparent tumor that is not palpable
T1a	Tumor incidental histologic finding in 5% or less of tissue resected
T1b	Tumor incidental histologic finding in more than 5% of tissue resected
T1c	Tumor identified by needle biopsy found in one or both sides, but not palpable
T2	Tumor is palpable and confined within prostate
T2a	Tumor involves one-half of one side or less
T2b	Tumor involves more than one-half of one side but not both sides
T2c	Tumor involves both sides
T3	Extraprostatic tumor that is not fixed or does not invade adjacent structures
T3a	Extraprostatic extension (unilateral or bilateral)
T3b	Tumor invades seminal vesicle(s)
T4	Tumor is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles such as external sphincter, rectum, bladder, levator muscles, and/or pelvic wall
Pathological T (pT)	
T category	T criteria
T2	Organ confined
T3	Extraprostatic extension
T3a	Extraprostatic extension (unilateral or bilateral) or microscopic invasion of bladder neck
T3b	Tumor invades seminal vesicle(s)
T4	Tumor is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles such as external sphincter, rectum, bladder, levator muscles, and/or pelvic wall
NOTE: There is no pathological T1 classification.	
NOTE: Positive surgical margin should be indicated by an R1 descriptor, indicating residual microscopic disease.	
Regional lymph nodes (N)	
N category	N criteria
NX	Regional nodes were not assessed
N0	No positive regional nodes
N1	Metastases in regional node(s)
Distant metastasis (M)	
M category	M criteria
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
M1a	Nonregional lymph node(s)
M1b	Bone(s)
M1c	Other site(s) with or without bone disease
NOTE: When more than one site of metastasis is present, the most advanced category is used. M1c is most advanced.	

Este sistema analiza la extensión local del tumor primario (T), la afectación regional de los ganglios linfáticos (N) y la enfermedad metastásica a distancia (M).

Fuente: Klein EA. Prostate cancer: Risk stratification and choice of initial treatment. En: UpToDate [Internet]. Waltham, MA: Post T.W.; 2021 [citado el 14 de diciembre de 2021]. (35)

ANEXO III: GRUPOS PRONÓSTICO DEL TNM DEL CÁNCER DE PRÓSTATA SEGÚN AJCC UICC

When T is...	And N is...	And M is...	And PSA is...	And Grade Group is...	Then the stage group is...
cT1a-c, cT2a	N0	M0	<10	1	I
pT2	N0	M0	<10	1	I
cT1a-c, cT2a, pT2	N0	M0	≥10 <20	1	IIA
cT2b-c	N0	M0	<20	1	IIA
T1-2	N0	M0	<20	2	IIB
T1-2	N0	M0	<20	3	IIC
T1-2	N0	M0	<20	4	IIC
T1-2	N0	M0	≥20	1-4	IIIA
T3-4	N0	M0	Any	1-4	IIIB
Any T	N0	M0	Any	5	IIIC
Any T	N1	M0	Any	Any	IVA
Any T	Any N	M1	Any	Any	IVB

Al sistema TNM se suman el grado histológico (Gleason) y las concentraciones del PSA pacientes, dividiendo así a los pacientes en categorías pronósticas. TNM: tumor, nooe, metástasis; AJCC: American Joint Committee on Cancer; UICC: Union for International Cancer Control; PSA: Antígeno Prostático Específico.

Fuente: Klein EA. Prostate cancer: Risk stratification and choice of initial treatment. En: UpToDate [Internet]. Waltham, MA: Post T.W.; 2021 [citado el 14 de diciembre de 2021]. (35)