



VNIVERSITAT  
DE VALÈNCIA

# EVALUACIÓN CLÍNICA DE TERAPIA FOCAL PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA UNILATERAL MEDIANTE ULTRASONIDO FOCALIZADO DE ALTA INTENSIDAD (HIFU)

---

## TESIS DOCTORAL

Programa de doctorado en Medicina 3139

ANDREA JIMENA DURÁN RIVERA

Directores:

Dr. Joaquín Ulises Juan Escudero

Dr. Emilio López Alcina

Dra. Cristina Doménech Pérez

Junio 2023







## AGRADECIMIENTOS

Aún recuerdo el día que estando en las consultas de Urología del Hospital General de Valencia, el Dr. Emilio Marques me hablo de este proyecto, para mi fue un honor y un privilegio, que “El Jefe” pensara en mí para llevarlo a cabo. Y aquí estamos... espero haber cumplido sus expectativas y retribuido la confianza que él depositó en mí. Gracias Jefe.

En segundo lugar quiero dar las gracias a mi madre, María Blanca Rivera Pardo, quien durante toda su vida me ha dado las herramientas que he necesitado para conseguir mis metas, al mismo tiempo que me ha brindado todo lo que ha estado a su alcance y aún más allá. Con su ejemplo, continua demostrándome que no hay causas imposibles y que la constancia, el esfuerzo y la confianza en Dios pueden lograr metas que parecían inalcanzables. Esta tesis es solo un ejemplo muy pequeño de eso, pero como es un documento que espero perdurará en el tiempo, quiero ofrecértelo a ti mamá, como tributo a tu amor incondicional, a tu sacrificio y a tu fuerza. Te admiro.

Alvaro, la mitad de esta tesis la hiciste tú, tal vez no voluntariamente, pero si motivado por tu amor. Gracias por tus consejos, por tus correcciones, por las horas de quehaceres domésticos que me permitieron trabajar en ella. Como todo lo que he logrado desde que estamos juntos, estando a tu lado, las cosas parecen más fáciles, y cuando no parecen serlo, estas ahí, para recordarme que sí lo son y que lo verdaderamente importante de la vida ya lo tenemos.

Camila, amor de mi vida, naciste justo en medio de este camino de un poco más de 5 años. Por su puesto, tenías que participar. Eres mi mayor logro, mi mayor orgullo, solo espero poder estar a la altura de ser la madre que te mereces. Tu energía me da fuerza de conseguir todo, de ser mejor, de crecer. De alguna forma esto es parte de ese deseo. Quiero mostrarte que todo se puede mientras se cumplan dos condiciones, que lo deseas y que en el fondo de tu corazón te haga feliz. Te amo.

A mi hermana, gracias por tu apoyo en la distancia, gracias por hacer un hueco en tu atareada agenda para mi tesis. Eres una gran persona, pero eso ya lo sabía, ahora también sé que además eres una gran profesional.

A mi sobrina Juana, gracias por tus charlas, por tu dulzura, por tus puntos de vista, por tus consejos. Gracias por traer luz a mi vida desde que naciste. Aunque estas lejísimos y ya no se hace cuantos años no te veo, estas presente en mi corazón y cuando hablamos, parece que no ha pasado ni un día.

A mi familia valenciana, Marta, Claudio, Katy, Matt, Maru y Kevin, gracias por apoyarme, por su ayuda, por las risas, por escucharme, por creer en mí. Tal vez no somos parientes, pero mejor aún, somos familia.

Al equipo de urología del Hospital General de Valencia, gracias a todos. Fueron ustedes quienes moldearon parte de la profesional que soy hoy en día, y me siento

orgullosa de ser una Generala. En especial gracias a Sara y Joan, que más de una vez se vieron revisando pacientes de mi base de datos, ustedes de alguna forma siempre están ahí. Dr. Rechi, gracias por tus detalladas instrucciones.

Al equipo de urología del Hospital Luis Alcañiz de Xativa, gracias por apoyarme, entenderme y escucharme. Es un placer compartir con ustedes, hacen que el trabajo no parezca trabajo, y que el día se pase volando. Me siento muy afortunada no solo de trabajar junto a grandes profesionales con una ética admirable, sino también de trabajar con personas buenas entre las que ya puedo contar algunos amigos.

Al Dr. Víctor Gonzalvo, jefe, gracias es una palabra que se queda cortísima, pero gracias por tu apoyo desde el primer momento, por la preocupación por mi proyecto, por las correcciones de redacción y castellano castizo que a veces parezco destruir. Pero más allá de todo eso, gracias por ver mis fortalezas y ayudarme a crecer, por darme alas y dejarme usarlas, por darme un voto de confianza, por creer en mí. Las distancias se hacen cortas cuando del otro lado espera una persona como tú.

A mis tutores; Dr. Emilio López, gracias por el impulso y por el tirón de orejas ocasional siempre a buen tiempo y Dra. Cristina Doménech, gracias por su amabilidad y colaboración.

Finalmente, gracias al Dr. Joaquín Ulises Juan Escudero. Chimo, creo que de todos eres la única persona sin la cual esto no hubiera sido posible. Eres la respuesta a la pregunta de cómo y por qué logré terminar la tesis. Gracias por tú motivación constante, gracias por tu esfuerzo infinito. Eres un ejemplo de excelencia y ganas de trabajar, esta tesis es muestra de ello. Tú no eres el jefe de urología del Memorial solo porque no quieres. Gracias infinitas.





## ÍNDICE

<b>AGRADECIMIENTOS.....</b>	<b>5</b>
<b>ÍNDICE DE ABREVIATURAS .....</b>	<b>13</b>
<b>ÍNDICE DE ILUSTRACIONES.....</b>	<b>15</b>
<b>ÍNDICE DE TABLAS.....</b>	<b>17</b>
<b>ÍNDICE DE GRÁFICAS.....</b>	<b>21</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>23</b>
<b>Cáncer de próstata .....</b>	<b>25</b>
Epidemiología del cáncer de próstata:.....	25
Factores de riesgo para cáncer de próstata: .....	27
Anatomía patológica del cáncer de próstata: .....	31
Diagnóstico del cáncer de próstata:.....	33
Clasificación y estadificación del cáncer de próstata .....	43
<b>Tratamiento del cáncer de próstata localizado.....</b>	<b>50</b>
Tratamiento diferido.....	50
Prostatectomía radical .....	52
Radioterapia.....	54
Braquiterapia.....	55
Nuevas terapias: Tratamiento focal del cáncer de próstata.....	56
Ultrasonido focalizado de alta intensidad: HIFU .....	60
<b>Dinámica miccional y continencia urinaria.....</b>	<b>69</b>
Anatomía básica del tracto urinario inferior masculino.....	69
Fisiología de la micción y la continencia .....	73
Incontinencia urinaria tras prostatectomía radical.....	74
Incontinencia urinaria tras radioterapia de próstata .....	75
Incontinencia urinaria tras terapia focal de próstata .....	76
<b>Aparato reproductor masculino y la función eréctil .....</b>	<b>77</b>
Anatomía básica .....	77
Disfunción eréctil tras prostatectomía radical .....	82
Disfunción eréctil tras radioterapia de próstata .....	83

Disfunción eréctil tras terapia focal de próstata.....	85
<b>Calidad de vida en el tratamiento para el cáncer de próstata.....</b>	<b>87</b>
<b>Evaluación de resultados funcionales en el tratamiento del cáncer de próstata.....</b>	<b>90</b>
Cuestionario escala internacional de síntomas prostáticos IPSS.....	90
Cuestionario de incontinencia urinaria ICIQ-SF.....	90
Cuestionario índice internacional de función eréctil 5 IIEF-5 .....	91
Evaluación funcional de terapia para el cáncer de próstata FACT-P .....	91
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>93</b>
<b>Objetivo principal.....</b>	<b>95</b>
<b>Objetivos secundarios.....</b>	<b>95</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>97</b>
<b>Diseño del estudio .....</b>	<b>99</b>
<b>Criterios de inclusión .....</b>	<b>99</b>
<b>Criterios de exclusión.....</b>	<b>100</b>
<b>Recepción del paciente .....</b>	<b>100</b>
<b>Protocolo de hemiablación prostática con HIFU.....</b>	<b>102</b>
Material requerido .....	102
Posición del paciente.....	103
Protocolo quirúrgico .....	103
<b>Postoperatorio inmediato .....</b>	<b>104</b>
<b>Controles postoperatorios.....</b>	<b>104</b>
Primera visita: dos semanas tras la terapia .....	104
Visitas sucesivas: 3, 6 y 12 meses tras la terapia.....	105
<b>Protocolo de actuación en caso de sospecha de recidiva.....</b>	<b>105</b>
<b>Parámetros estudiados.....</b>	<b>106</b>
Datos epidemiológicos .....	106
Datos clínicos.....	106
Datos funcionales iniciales .....	106
Datos de la terapia HIFU focal.....	107
Datos de seguimiento.....	108
Datos económicos.....	109
<b>Estudio estadístico .....</b>	<b>110</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>113</b>

<b>Características de la población .....</b>	<b>115</b>
<b>Características oncológicas .....</b>	<b>115</b>
<b>Características funcionales preoperatorias .....</b>	<b>117</b>
Función sexual previa a la terapia con HIFU .....	117
Continencia urinaria y síntomas de tracto urinario inferior previos a la terapia con HIFU .....	118
Calidad de vida y bienestar general previo a la terapia con HIFU.....	120
<b>Características peri-operatorias .....</b>	<b>121</b>
Datos del procedimiento: Hemiplaquéctomía prostática con HIFU .....	121
Complicaciones peri-operatorias.....	123
<b>Resultados funcionales.....</b>	<b>123</b>
Función sexual tras la terapia HIFU.....	123
Síntomas de tracto urinario inferior tras la terapia HIFU.....	127
Síntomas de tracto urinario inferior: calidad de vida según el IPSS.....	131
Continencia urinaria tras la terapia con HIFU .....	132
Calidad de vida en relación con la incontinencia urinaria.....	133
Calidad de vida y bienestar general.....	134
<b>Resultados oncológicos .....</b>	<b>141</b>
Evolución del PSA .....	141
Recidiva bioquímica .....	141
Resonancia magnética multiparamétrica de próstata de control (RNMmp).....	142
Biopsia realizada a los 12 meses.....	142
Evolución oncológica tras los primeros 12 meses de seguimiento .....	143
Terapia de rescate en pacientes con recidiva confirmada.....	144
<b>Datos económicos.....</b>	<b>145</b>
Coste de estancia hospitalaria.....	145
Tiempo de quirófano.....	145
Coste de alquiler del equipo HIFU Sonoblade® .....	145
<b>Estadística inferencial.....</b>	<b>145</b>
Resultados oncológicos .....	145
Resultados funcionales.....	146
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>151</b>
<i>¿Por qué elegimos la terapia focal mediante HIFU?.....</i>	<b>154</b>
<i>¿Por qué elegimos realizar hemiplaquéctomía prostática como tratamiento focal? .....</i>	<b>156</b>

<b>¿Cómo elegimos los pacientes candidatos a hemiablación prostática con HIFU? ...</b>	<b>157</b>
<b>Comparación de nuestros resultados con la literatura .....</b>	<b>160</b>
Características generales de los pacientes previas a la terapia con HIFU .....	161
Complicaciones peri-operatorias y seguridad de la terapia con HIFU focal.....	163
Metodología de evaluación de los resultados funcionales y calidad de vida.....	165
Resultados funcionales.....	166
Calidad de vida tras terapia con HIFU focal .....	171
Resultados oncológicos.....	173
<b>¿Qué aporta nuestro trabajo a la literatura de la terapia focal con HIFU?.....</b>	<b>182</b>
<b>Limitaciones de nuestro estudio .....</b>	<b>184</b>
<b>Perspectivas futuras de la terapia con HIFU focal.....</b>	<b>185</b>
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>189</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>193</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>215</b>

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ASAP	Atypical Small Acinar Proliferation
AUC	Area Under the Curve
BCRA	Breast Cancer Type Susceptibility Protein
BD-COG	Biopsia Dirigida por Fusión Cognitiva
BD-FUS	Biopsia Dirigida por Software Fusión
BD-RNM	Biopsia Dirigida por RNMmp
BNV	Bandeletas neurovasculares
CCI	Índice de Comorbilidad de Charlson
CYP17	Citocromo P450 17-alfa-hidroxilasa
DE	Disfunción Eréctil
El ICIQ-SF	International Consultation on Incontinence Questionnaire
El IIEF-5	International Index of erectile function”
ERSPC	European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer
ESUR	European Society of Urogenital Radiology
EUA	European Urology Association
FACT-P	Functional Assessment of Cancer Therapy- Prostate”
G8	Geriatric 8 Score
HGPIN	High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia
HIFU	High-Intensity Focused Ultrasound
HOXB13	Homeobox protein Hox-B13
ICS-SF	International Continence Society Male Short Form

IPSS	International Prostate Symptom Score
ISUP	International Society for Urological Pathology
LI	Lesión Índice
Pi-RADS	Prostate Imaging and Reporting and Data System
PLCO	Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial
PR	Prostatectomía Radical
PRI-MUS	Prostate Risk Identification Using Micro-ultrasound
PROMIS	The Prostate MRI Imagine Study
PSA	Prostate Specific Antigen
PSMA	Prostate-Specific Membrane Antigen,
RNMmp	Resonancia Nuclear Magnética Multiparamétrica
RT	Radioterapia Externa
RTGI	Radioterapia Guiada por Imagen
RTMI	La Radioterapia Modulada por Intensidad Trial
USPIO	Ultrasmall Superparamagnetic Particles of Iron Oxide

## ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Figura 1. Distribución geográfica de la mortalidad por cáncer de próstata en España

Figura 2. Secuencia axial en T2. Lesión sospechosa en zona periférica.

Figura 3. RNMmp de paciente con cáncer de próstata tratado mediante hemiablación con HIFU en el lóbulo..

Figura 4. Origen monoclonal de las metástasis en cáncer de próstata.

Figura 5. Alternativas terapéuticas focales. Ablación dirigida (Target ablation), Hemiablación y ablación zonal.

Figura 6. Tipos de terapia focal.

Figura 7. Mecanismo de focalización de las ondas de ultrasonido.

Figura 8. Principio físico de la terapia con ultrasonido focal de alta intensidad.

Figura 9. Secuencia de “lesiones diana”.

Figura 10. Tratamiento mediante múltiples lesiones focales en paralelo.

Figura 11. (A) Imágenes en tiempo real. (B) Temperatura y reflectividad en tiempo real. (C) Imagen de referencia Pre-tratamiento en dos planos.

Figura 12. División de la anatomía prostática en tres segmentos.

Figura 13. Estrategia de tratamiento para hemiablación del lóbulo prostático derecho.

Figura 14. Terapia hemi-HIFU lóbulo derecho segmento anterior.

Figura 15. Terapia hemi-HIFU lóbulo derecho segmento medio.

Figura 16. Terapia hemi-HIFU lóbulo derecho segmento medio.

Figura 17. Anatomía genitourinaria masculina.

Figura 18. Inervación periférica de la micción.<sup>191</sup>

Figura 19. Irrigación arterial del pene.<sup>7</sup>

Figura 20. Drenaje venoso del pene.<sup>7</sup>

## ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1. clasificación histológica de la Sociedad Internacional de Anatomopatología Urológica “International Society for Urological Pathology”
- Tabla 2. Riesgo de cáncer de próstata en relación con valores bajos de PSA.<sup>32</sup>
- Tabla 3. Clasificación TMN para el cáncer de próstata.
- Tabla 4. EUA clasificación en grupos de riesgo.
- Tabla 5. Resumen de parámetros estudiados.
- Tabla 6. Tabla resumen comorbilidades
- Tabla 7. Patrón de Gleason en biopsia preoperatoria
- Tabla 8. Resumen función sexual previa a la terapia HIFU
- Tabla 9. Distribución de la severidad del IPSS inicial
- Tabla 10. FACT-P previo. Estado físico general
- Tabla 11. FACT-P. Ámbito familiar y social
- Tabla 12. FACT-P. Otras preocupaciones.
- Tabla 13. Resumen de datos del procedimiento.
- Tabla 14. Potencia empleada en la terapia HIFU
- Tabla 15. Complicaciones peri y postoperatorias
- Tabla 16. Evolución del IIEF-5 durante el seguimiento.
- Tabla 17. Evolución del IPSS postoperatorio en cada uno de los pacientes.
- Tabla 18. Evolución del IPSS y distribución de pacientes por severidad
- Tabla 19. Evolución de la media del IPSS discriminado en llenado y vaciado
- Tabla 20. FACT-P. Estado físico general. Resultados previos vs 3 meses tras HIFU

Tabla 21. FACT-P. Familiar y social. Resultados previos vs 3 meses tras la terapia HIFU

Tabla 22. FACT-P. Otras preocupaciones. Resultados previos vs 3 meses tras la terapia HIFU

Tabla 23. FACT-P. Estado físico general. Resultados previos vs 12 meses tras HIFU

Tabla 24. Familiar y social. Resultados previos vs 12 meses tras la terapia HIFU

Tabla 25. FACT-P. Otras preocupaciones. Resultados previos vs 12 meses tras la terapia HIFU

Tabla 26. Pacientes con recidiva confirmada

Tabla 27. Relación con la presencia de recidiva

Tabla 28. Correlación energía y deterioro de la función sexual a los 12 meses

Tabla 29. Correlación volumen prostático y deterioro de la función sexual a los 6 meses

Tabla 30. Correlación entre IPSS 3 meses y energía utilizada en zona 3

Tabla 31. Correlación entre el IPSS a los 3 meses y el tiempo total de HIFU

Tabla 32. Correlación energía en zona 3 y capacidad de mantener una erección

Tabla 33. Características generales previas a la terapia con HIFU.

Tabla 34. Resumen de complicaciones perioperatorias

Tabla 35. Clasificación Clavien-Dindo de las complicaciones peri-operatorias

Tabla 36. Resultados de función eréctil tras la terapia Focal con HIFU.

Tabla 37. Resultados de continencia urinaria y síntomas de tracto urinario inferior tras la terapia focal con HIFU.

Tabla 38. Comparativa de resultados oncológicos. CCS= cáncer clínicamente significativo

Tabla 39. Comparativa de la localización de la recidiva CS= Cáncer clínicamente significativo



## ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Discrepancias entre TNM Clinico y TMN de la RNM

Gráfica 2. Distribución de grupos del IIEF-5

Gráfica 3. Nicturia previa a terapia con HIFU

Gráfica 4. IPSS previo

Gráfica 5. Discriminación del IPSS total en síntomas de llenado vs vaciado

Gráfica 6. Comparativa de las medias de la puntuación del IIEF-5

Gráfica 7. Evolución del IIEF-5 durante el seguimiento

Gráfica 8. Comparativa de medias de IIEF-5 en pacientes sin DE previa vs algún grado de DE previa

Gráfica 9. Evolución en la clasificación por severidad del IPSS

Gráfica 10. Comparativa de IPSS discriminado en síntomas de llenado y vaciado durante el seguimiento

Gráfica 11. Variaciones en el IPSS QL

Gráfica 12. Cambios en la continencia urinaria tras HIFU

Gráfica 13. Calidad de vida según cuestionario ICIQ

Gráfica 14. Cambios significativos en la esfera "estado físico general"

Gráfica 15. Cambios significativos en el ámbito sexual.

Gráfica 16. Cambios significativos en la función miccional.

Gráfica 17. Evolución del PSA en el seguimiento

Gráfica 18. Curva Kaplan-Meier del tiempo a recidiva



# INTRODUCCIÓN



## INTRODUCCIÓN

### Cáncer de próstata

#### Epidemiología del cáncer de próstata:

##### *Incidencia:*

El cáncer de próstata es un problema de salud importante a nivel mundial. Es la neoplasia maligna no cutánea más común, y representa el 27% de todos los tumores malignos diagnosticados en Estados Unidos. En Europa, constituye el 12% de todas las neoplasias.<sup>1,2</sup>

En Estados Unidos y Europa, la edad media de diagnóstico del cáncer de próstata se encuentra alrededor de los 67 años, y se ha observado un aumento en su incidencia desde finales de los años 80.<sup>3</sup> Dos razones principales explican dicho aumento: primero, el uso del antígeno de próstata específico (PSA) como elemento para el diagnóstico precoz. En 1995, 5 años después de la introducción del PSA, la incidencia de cáncer de próstata en Estados Unidos se duplicó, pasando de un 7.8% a un 15.3%<sup>1</sup>. La segunda razón es el aumento de la incidencia de cáncer de próstata con la edad<sup>3</sup>, el incremento en la esperanza de vida, especialmente en países industrializados, ha llevado a que se diagnostiquen más casos.

Europa, Islandia y Francia son los países más afectados, mientras que Grecia, España y Serbia cuentan con las tasas de incidencia más bajas.<sup>4</sup> Concretamente en España, es el segundo tumor maligno más frecuentemente diagnosticado después del cáncer de pulmón y su incidencia aumenta cada año. En 2010 se diagnosticaban alrededor de 16,040 casos nuevos,<sup>5</sup> mientras que en 2018 la incidencia fue de 31.728 casos, lo que supone 139 casos por 100.000 habitantes. Esta incidencia supone un gasto sanitario creciente en una población cada vez más envejecida.

##### *Mortalidad:*

A nivel global, el cáncer de próstata es la sexta causa de muerte con 280.000 muertes estimadas anualmente. Sin embargo, dicha cifra no se distribuye uniformemente, por el contrario la incidencia en mortalidad por esta causa varía en todas las áreas del mundo. Las diferencias en la recogida de datos y la definición de mortalidad cáncer específica, sumados a la variabilidad en la disponibilidad de tratamientos, explican en parte dicha heterogeneidad y nos llevan a tomar la información disponible con

cautela.<sup>6</sup>

Desde la introducción del PSA como herramienta de despistaje poblacional, la mortalidad del cáncer de próstata ha disminuido. Sin embargo, el cáncer de próstata sigue siendo la segunda causa de muerte por cáncer en hombres en Estados Unidos, suponiendo un 10% de éxitus.<sup>7</sup>

En el caso de España, el cáncer de próstata es la tercera causa de mortalidad entre los hombres, precedido solo por el cáncer de pulmón y el cáncer colorectal. La distribución de la mortalidad en todo el territorio es homogénea, con la excepción de Gran Canaria, Baleares y Castellón donde es más elevada. Figura 1.<sup>8</sup> Aproximadamente 6.601 hombres fallecen anualmente por cáncer de próstata, correspondiendo al 2.8% del total de muertes masculinas.

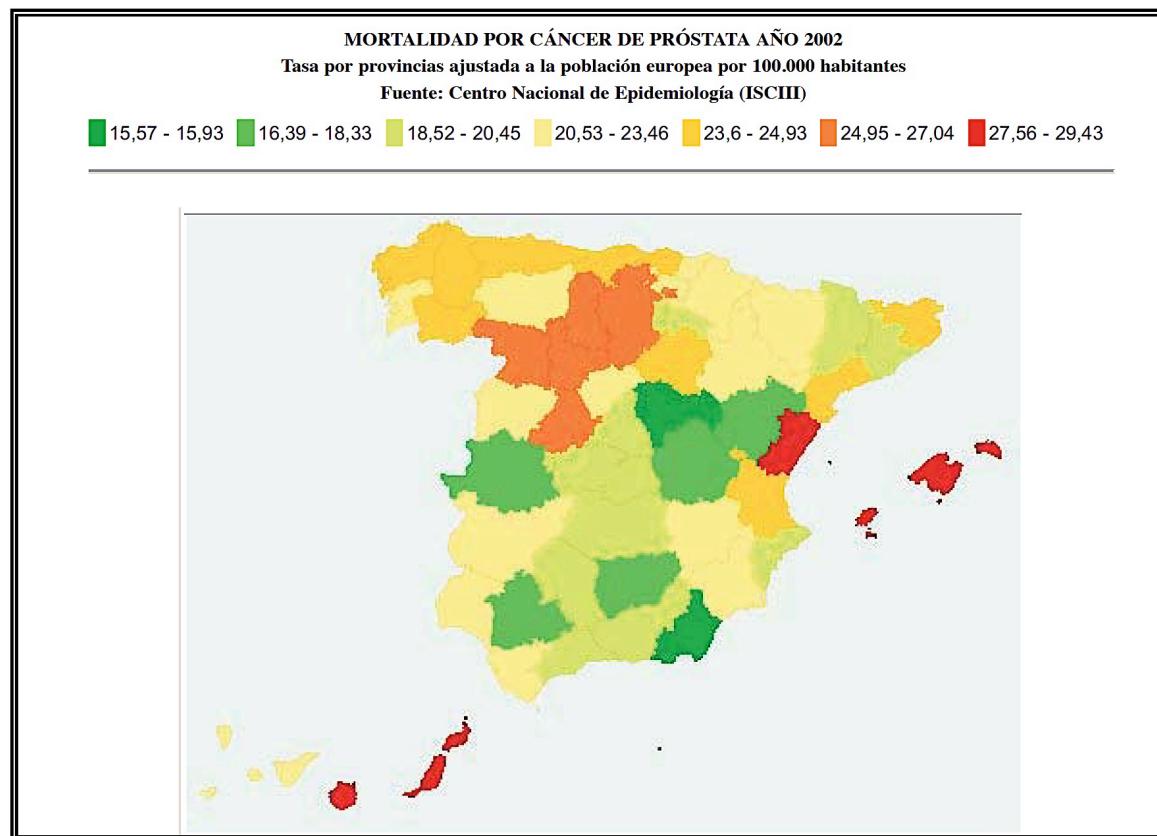


Figura 1. Distribución geográfica de la mortalidad por cáncer de próstata en España<sup>8</sup>

## INTRODUCCIÓN

### *Factores de riesgo para cáncer de próstata:*

La evidencia sugiere que existen factores tanto genéticos como ambientales que predisponen a padecer cáncer de próstata. Aunque no existe ninguna relación causal directa conocida, existen factores de riesgo que han demostrado aumentar su incidencia, como la edad, antecedentes familiares de cáncer de próstata y la etnia. Existen otros factores predisponentes los cuales, en combinación con los anteriores, también pueden influir en el desarrollo de la enfermedad.<sup>7</sup>

#### *Edad*

La edad es el factor de riesgo más relacionado con la aparición del cáncer de próstata. Su incidencia aumenta de forma directamente proporcional. El 75% de nuevos casos son diagnosticados en pacientes mayores de 65 años, y si comparamos la incidencia en autopsias por grupos de edad, encontramos que la frecuencia de cáncer de próstata a los 50 años es de alrededor de un 50%, mientras que se eleva en a un 75% en mayores de 85 años. Cabe mencionar que únicamente el 9.5% de estos diagnósticos histológicos correspondía a un cáncer de próstata clínicamente significativo.<sup>7</sup>

Lesiones predisponentes para el cáncer de próstata como la neoplasia intraepitelial prostática (PIN) y las proliferaciones acinares atípicas, también aumentan su incidencia con la edad y requieren varios años de evolución para convertirse en un carcinoma clínicamente significativo, lo que también explica el aumento de incidencia con la edad.<sup>9</sup>

#### *Factores genéticos y familiares*

La epidemiología del cáncer de próstata sugiere que existe un fuerte componente hereditario. Estudios en casos de pacientes gemelares han demostrado que puede llegar a ser hasta un 40% más alto que en otros tipos de cáncer.<sup>10</sup> el riesgo relativo de padecer la enfermedad aumenta de forma directamente proporcional al número de familiares afectos y de forma inversa respecto a la edad de diagnóstico de los casos.<sup>11</sup>

No obstante el síndrome familiar de cáncer de próstata se presenta únicamente en el 13-26% de los casos, y requiere para su diagnóstico la presencia de tres o más familiares de primer y segundo grado afectados, siendo al menos dos de estos diagnosticados antes de los 55 años.<sup>12</sup>

Los estudios gemelares han evidenciado que la alteración podría encontrarse en polimorfismos de genes necesarios para la función prostática, los cuales producen alteraciones morfológicas y funcionales en las proteínas expresadas. Los más conocidos son el receptor androgénico, CYP17 (17-alfa-hidroxilasa), SRD5A2 (5-alfa-reductasa) entre otros.<sup>10,13,14</sup>

Por otro lado, existen dos genes específicamente implicados en el aumento de la incidencia del cáncer de próstata: HOXB13 y BCRA, especialmente BCRA2. Se ha demostrado que además estos pacientes tienden a presentarse con tipos histológicos de alto grado, localmente avanzados y muchas veces con un debut metastásico, lo que implica un peor pronóstico en cuanto a supervivencia.<sup>15</sup>

### *Factores étnicos y geográficos*

Existe una clara discrepancia entre la incidencia del cáncer de próstata entre diferentes etnias que comparten una misma zona geográfica. El ejemplo más claro es la población estadounidense, donde encontramos una incidencia 1.6 veces mayor en la población afroamericana versus la población blanca caucásica. De forma similar, los hombres asiático-americanos tienen una incidencia un 38% menor que los caucásicos.<sup>12,16</sup>

Estos hallazgos reafirman el importante componente genético de la enfermedad. Alteraciones genéticas en alelos 8q24 y 17q21 prevalentes en grupos descendientes de africanos justificarían en parte estos hallazgos.<sup>16</sup> De forma similar la mortalidad es 2.3 veces más elevada en la población afroamericana. Otras razones como la disparidad en condiciones socioeconómicas y la accesibilidad al sistema de salud, podrían influir también en la disparidad observada.

Sin embargo, la evidencia sugiere que existen factores ambientales que también juegan un papel importante. Existe una mayor prevalencia de cáncer de próstata entre los asiáticos que viven en Estados Unidos si se les compara con el mismo grupo control en su país de origen.<sup>17</sup>

### *Inflamación crónica*

Existe evidencia sobre la concordancia entre presencia de inflamación crónica y la aparición de otros tipos de cáncer como esófago, estómago y vejiga.<sup>18</sup> De forma similar, el cáncer de próstata parece también verse relacionado con la inflamación,

## INTRODUCCIÓN

Algunos estudios epidemiológicos e histológicos sugieren la correlación entre infección, inflamación y cáncer de próstata<sup>19,20</sup>, aunque no arrojan conclusiones definitivas.<sup>21</sup>

Son causa de inflamación crónica: la dieta, estrógenos, infecciones y otros factores ambientales.

### *Factores hormonales*

Es evidente la asociación de los andrógenos y el cáncer de próstata. La concentración elevada de testosterona implica una elevación también en el riesgo de padecer cáncer de próstata.<sup>22</sup> Esta afirmación va en concordancia con los niveles un 15% más altos de testosterona en la población negra. De igual modo, la ausencia prolongada de andrógenos parece proteger contra la aparición de la enfermedad.<sup>7</sup> De esta manera la mayoría de los cánceres de próstata responden inicialmente a la deprivación androgénica

El efecto de los andrógenos sobre el tejido prostático es dependiente de su interacción con el receptor androgénico.<sup>12</sup> La dihidrotestosterona es mucho más potente que la testosterona a la hora de activar dicho receptor. En este sentido, el estudio “REDUCE” demostró que la inhibición la conversión de testosterona en dihidrotestosterona lograba una disminución de alrededor del 25% en la incidencia de cáncer de próstata.

El papel de los estrógenos es menos claro. Por un lado, se ha postulado que podrían ejercer un efecto protector al limitar el crecimiento de las células prostáticas epiteliales, pero por otro lado su papel pro-inflamatorio a nivel local puede convertirlos en un factor de riesgo.<sup>7</sup>

### *Factor de crecimiento insulínico (IGF-1)*

El IFG-1 a nivel prostático actúa incrementando el crecimiento celular y-limitando la apoptosis. Sus valores pueden estar aumentados a altos niveles de PSA y puede unirse al receptor androgénico activándolo para producir crecimiento celular independiente de andrógenos.<sup>23</sup>

### *Tabaquismo*

A diferencia de otros tipos de cáncer, no existe una clara relación causa-efecto entre el consumo de tabaco y el cáncer de próstata. Se ha propuesto que la exposición al cadmio presente en el tabaco pueda aumentar el riesgo de sufrir la enfermedad, ya que dicha exposición causa aumento en los niveles circulantes de andrógenos. Sin embargo, esta relación no ha sido demostrada y la evidencia existente es contradictoria.

A favor de la relación, existen estudios epidemiológicos donde se evidenció un aumento del 14% en la tasa de mortalidad por cáncer de próstata entre los fumadores respecto a los no fumadores. Así mismo, también se demostraron diferencias respecto a la cantidad de cigarrillos fumados al día, evidenciando una relación directamente proporcional entre la cantidad de cigarrillos fumados y la tasa de mortalidad.<sup>24</sup>

### *Dieta y factores medioambientales*

La influencia de la dieta y factores medioambientales en la aparición de cáncer de próstata se ha evidenciado en estudios de migración de grupos étnicos. Hombres migrantes experimentan un aumento en la incidencia de la enfermedad en comparación con sus ancestros con quienes comparten la misma carga genética. Es el caso de los migrantes chinos y japoneses de primera generación en Estados Unidos, donde se observa un incremento en la incidencia del cáncer de próstata hasta 4 veces mayor.<sup>25</sup>

Sin embargo, estudios prospectivos no han logrado demostrar una relación significativa entre una dieta específica y la incidencia de la enfermedad.

Un caso particular es el de la vitamina D. Estudios epidemiológicos sugieren que su déficit puede estar relacionado no solo con la aparición de cáncer de próstata, sino también con el grado de agresividad. Los hombres de edad avanzada y los hombres de raza negra presentan una mortalidad y una incidencia más elevada, respectivamente. Los hombres que viven en latitudes nórdicas, que están menos expuestos a la luz solar, padecen una alta mortalidad por cáncer de próstata. Todos estos grupos presentan valores medios de vitamina D más bajos. Por el contrario, los hombres japoneses cuya dieta rica en pescado es alta en vitamina D presentan menos incidencia de cáncer de próstata.<sup>26</sup>

## INTRODUCCIÓN

Se sabe que las células tumorales a nivel prostático expresan un receptor para la vitamina D. Su papel como anticancerígeno lo desempeña induciendo la detención del ciclo celular, actuando como inhibidor de proliferación y disminuyendo la migración celular y la angiogénesis, lo que podría teóricamente disminuir la aparición de metástasis.<sup>27,28</sup> Sin embargo, no ha podido demostrarse una clara correlación entre los niveles sanguíneos de vitamina D y el cáncer de próstata.

### *Obesidad*

La obesidad se ha relacionado con el aumento de la aparición de distintos tipos de neoplasias incluyendo el cáncer de próstata. Varios mecanismos explican este hallazgo. Por un lado, la obesidad presupone un estado inflamatorio crónico, aumentando el estrés oxidativo a nivel tisular. Por otro lado, los depósitos de grasa actúan como un órgano endocrino aumentando los niveles de estrógeno circulantes. Por último, el estado hiperinsulínico relacionado con la mayoría de los casos de obesidad aumenta la biodisponibilidad de IGF-1.<sup>7</sup>

### **Anatomía patológica del cáncer de próstata:**

El 95% de las neoplasias prostáticas son adenocarcinomas. El 5% restante se compone en su gran mayoría de tumores de células transicionales y menos del 0,5% corresponde a tumores neuroendocrinos y sarcomas.

El adenocarcinoma de próstata está constituido por células hipercromáticas con grandes núcleos y nucléolos prominentes. El citoplasma suele ser abundante y levemente basófilo. Sin embargo, el diagnóstico histológico de esta patología se basa más en la disposición celular. Una característica relevante es la ausencia de capa de células basales, la cual se hace más evidente ante la ausencia de coloración inmunohistoquímica de alto peso molecular. Marcadores como citoqueratina (CK) 903, 34, 5/6, y ep p63 son positivos ante la presencia de células basales en patología prostática benigna y son los primeros en estar ausentes en el cáncer de próstata.<sup>29,30</sup>

Existen dos lesiones precursoras conocidas. La primera es la neoplasia intraepitelial maligna de alto grado (HGPIN) cuya incidencia en biopsias de próstata ronda el 4-5 %. El hallazgo de un foco único de HGPIN presupone un riesgo de encontrar cáncer de próstata en una biopsia realizada en el año siguiente de un 26.4%, lo cual no es mucho más alto que para una segunda biopsia después de un diagnóstico benigno.

Sin embargo, el hallazgo de dos o tres focos de HG PIN sí aumenta de forma importante la probabilidad de encontrar un adenocarcinoma, por lo cual debe realizarse una nueva biopsia dentro del siguiente año.<sup>31</sup>

La segunda es la proliferación acinar focal atípica (ASAP). El hallazgo de este tipo de alteración implica un 30-40% de riesgo de adenocarcinoma, por lo cual su identificación también debe implicar la necesidad de repetir nuevamente la biopsia.<sup>32</sup> Por último, el hallazgo de carcinoma intraductal de próstata se relaciona en un 90% con adenocarcinoma de próstata asociado. Además, frecuentemente, suelen tratarse de tipos histológicos de alto grado y pobre pronóstico.<sup>7</sup>

Desde 1960, McNeal describió como la mayoría de la masa tumoral de los adenocarcinomas de próstata se encuentran en la zona posterior de la zona periférica<sup>7</sup>, esta ubicación sigue siendo una constante a día de hoy. Solamente un 15% de los tumores se localizan en la zona anterior o en la zona de transición.<sup>33</sup>

### *Grado Histológico*

El grado histológico del adenocarcinoma de próstata se evalúa mediante la clasificación de Gleason. Dicha clasificación se basa únicamente en la evaluación de patrones de arquitectura glandular. Se identifican 5 grados, siendo 1 el grado más diferenciado y 5 el grado más indiferenciado.<sup>29</sup> Los grados 1 y 2, no deben describirse en el informe de anatomía patológica, ya que no son considerados como tumorales.

La clasificación original tenía en cuenta los dos patrones más comunes que se sumaban para generar una puntuación de Gleason. En 2005 se introdujo la “puntuación de Gleason modificada”, en la cual se suman el patrón más común y el patrón de más alto grado.<sup>34</sup> Si sólo existe un patrón arquitectónico dominante éste se suma para obtener la puntuación de Gleason, (4+4) puntuación de Gleason 8. Esta modificación ha permitido una mejor correlación clínica entre el patrón histológico y el pronóstico de la enfermedad. La presencia de un patrón terciario de alto grado se asocia con aumento del riesgo de recidiva bioquímica.<sup>35</sup>

Buscando una correlación más entre el grado histológico y el pronóstico de la enfermedad se ha introducido el uso de la sub clasificación histológica de la Sociedad Internacional de Anatomopatología Urológica “International Society for Urological Pathology” ISUP (Tabla 1). Esta clasificación distribuye los resultados del Gleason en 5 grupos que comparten un pronóstico común, siendo el grupo 1 el de mejor pronóstico y el grupo 5 el de pronóstico más pobre.<sup>32</sup>

## INTRODUCCIÓN

Gleason score	ISUP grade
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4 o 3+5 o 5+3)	4
9-10	5

Tabla 1. clasificación histológica de la Sociedad Internacional de Anatomopatología Urológica  
“International Society for Urological Pathology”

### Diagnóstico del cáncer de próstata:

El cáncer de próstata suele ser una enfermedad de curso indolente, con periodos de latencia que pueden alcanzar los 10-15 años, esto justifica que en estadios iniciales con enfermedad órgano-confinada, el cáncer de próstata no presente síntomas. La presencia de síntomas locales como retención urinaria, obstrucción ureteral con insuficiencia renal, o síntomas sistémicos como dolor óseo o fracturas patológicas anuncian la presencia de una enfermedad en estadio localmente avanzado o metastásico.

Es por eso que surge el despistaje y el diagnóstico temprano. Su principal objetivo es detectar la enfermedad en etapas iniciales donde se pueda ofrecer al paciente la posibilidad de curación.

### Despistaje en cáncer de próstata

Desde el uso extendido del PSA en los años 60, el despistaje en cáncer de próstata se realiza como regla general en hombres mayores de 50 años mediante un tacto rectal y una analítica de PSA. Desde la introducción del PSA, la mortalidad por cáncer de próstata ha disminuido alrededor de un 40%,<sup>6</sup> y se han reducido los diagnósticos de enfermedad avanzada.<sup>36</sup>

Sin embargo, esta evidencia no ha evitado la controversia generada alrededor del cribado para cáncer de próstata que surgió inicialmente en 2008 cuando el US Preventive Services Task Force puso en duda el balance riesgo-beneficio de esta práctica,<sup>37</sup> para finalmente en 2012 desaconsejar la realización del despistaje para cáncer de próstata.

La calidad de la evidencia en la cual se apoya el US Preventive Service Task Force para desaconsejar el despistaje ha sido ampliamente criticada. El estudio en el cual apoya dichas conclusiones, el PLCO, concluye que existe una mortalidad más alta en el grupo de despistaje. Sin embargo, dicho estudio presenta una alta contaminación de pacientes en quienes se realizó despistaje en el grupo control.<sup>38</sup> Tras la aplicación en la práctica de la recomendación de 2012 en contra del despistaje se evidenció un incremento en la mortalidad por cáncer de próstata en USA, razón por la cual, el US Preventive Service Task Force retiró su recomendación de no realizar despistaje con PSA.

En contraposición a dichos hallazgos, se publicó otro estudio multicéntrico a nivel europeo,<sup>39</sup> que demostró una reducción en la incidencia de enfermedad metastásica a largo plazo. El estudio ERSPC también evidenció diferencias significativas en la reducción de la mortalidad por cáncer de próstata a favor del despistaje con PSA. Con un seguimiento medio de 12 años, el ERSPC fue criticado por presentar un “número necesario a diagnosticar” (NND) alto. Durante los primeros 10 años de seguimiento, debían diagnosticarse 76 pacientes de cáncer para evitar una muerte. Sin embargo, como era predecible dada la lenta evolución de la enfermedad, el NND ha ido disminuyendo a través de los años llegando a ser de 18 pacientes en la última actualización con un seguimiento a 16 años.<sup>40</sup>

Tras un intenso debate que a día de hoy aún ocupa gran parte de las discusiones en congresos y reuniones científicas y tras actualización de la evidencia, en la práctica clínica actual la comisión europea recomienda realizar despistaje de cáncer de próstata y ha instado a las autoridades sanitarias de cada país a incluirlo en su programa de prevención sanitaria. Así mismo, el despistaje en pacientes con una expectativa de vida menor a 10 años está desaconsejado.

### ***Diagnóstico temprano y sobretratamiento***

El objetivo del despistaje en cáncer de próstata es hacer un diagnóstico temprano de una neoplasia en estadios iniciales de la enfermedad, en un momento en el cual puede ser curada. Pero por otro lado, también puede llevar al descubrimiento de una neoplasia clínicamente irrelevante, que de otra forma nunca hubiera sido diagnosticada, ni supondría una amenaza para la salud del paciente. Este segundo escenario puede llevar a un sobretratamiento, entendido como aquellas acciones terapéuticas derivadas de dicho diagnóstico que, además, pueden tener efectos secundarios y costos significativos. El sobretratamiento ocurre cuando la lesión no es susceptible de progresar, o su evolución es tan lenta que el paciente muere de otras

## INTRODUCCIÓN

causas antes de tener algún síntoma, pero aún así es tratado para una patología que no necesita ninguna actuación.

El problema es que no es siempre fácil discernir con seguridad cuando un paciente diagnosticado no requiere un tratamiento. Este delicado balance se ve condicionado especialmente por tres factores: la tasa de crecimiento tumoral, el volumen tumoral en el momento del diagnóstico y la comorbilidad del paciente, entendida como diversas patologías que compiten como causa de mortalidad.

Abandonar el despistaje en cáncer de próstata parece una solución sencilla a este dilema, lo que implicaría tratar únicamente a aquellos pacientes que presentarán síntomas o que fueran diagnosticados de cáncer de próstata de forma incidental. Sin embargo, esta alternativa elimina por completo las ventajas de la detección temprana de una enfermedad. Desde que se inició el despistaje en cáncer de próstata en los años 90, la mortalidad por cáncer de próstata ha disminuido un 40%, lo que se tradujo en evitar 140,300 muertes en 10-15 años<sup>6,41</sup>. El despistaje claramente reduce la mortalidad, por lo cual es lógico pensar que deben buscarse otras estrategias para disminuir el sobretratamiento.

El conocimiento de la historia natural del cáncer de próstata según sus características en el momento del diagnóstico, la estratificación en grupos de riesgo y los tratamientos individualizados son estrategias que buscan disminuir el sobretratamiento. La búsqueda de herramientas diagnósticas que permitan la identificación de tumores de muy bajo riesgo o clínicamente no significativos y el tratamiento de este tipo de tumores con protocolos como la vigilancia activa es una estrategia cada vez más extendida. En el otro extremo del espectro diagnóstico se encuentran aquellos pacientes con tumores que representan enfermedades de riesgo intermedio, alto riesgo y tumores avanzados, que claramente requieren de un tratamiento inmediato.

Por último, dentro del amplio abanico de cuadros clínicos en el momento del diagnóstico, existen aquellos pacientes que no cumplen los criterios establecidos para seguir una estrategia de vigilancia activa, pero tampoco padecen una enfermedad que suponga una amenaza para su bienestar en el momento del diagnóstico. En este grupo de pacientes, se proponen estrategias de terapia focal, que buscan tratar la enfermedad de forma más localizada, con el objetivo de disminuir los efectos secundarios indeseables de los tratamientos clásicos.

### **Tacto rectal**

En la era pre-PSA el tacto rectal era la principal herramienta diagnóstica para el cáncer de próstata. Sin embargo su sensibilidad es baja y varía enormemente entre un examinador y otro. Aún así, sigue siendo de vital importancia en la práctica actual.

El PSA y el tacto rectal se consideran evaluaciones complementarias en la detección del cáncer de próstata, ya que no siempre detectan el mismo tipo de tumor, existen neoplasias que son palpables y cursan sin elevación del PSA y viceversa.<sup>42</sup> De igual forma se ha demostrado que la tasa de detección de la enfermedad es más alta si se combinan las dos exploraciones que usando cada una de forma individual.<sup>43</sup>

### **Antígeno de próstata específico**

El antígeno de próstata específico (PSA) es una proteasa sintetizada a partir del grupo genético de las kallikreinas. Su función es la licuefacción del líquido seminal. Es secretada únicamente por el tejido prostático, lo cual la convierte en un marcador órgano-específico, pero al ser producido por células benignas y tumorales no es cáncer específico. Circula en una forma libre y otra unida a proteínas, y ambas formas se usan en el diagnóstico y seguimiento del cáncer de próstata.<sup>29,44</sup>

Los niveles circulantes de PSA están fuertemente influenciados por la presencia de andrógenos. Su expresión varía con la edad, la raza, el volumen de tejido prostático. Prueba de esto último es la disminución del PSA observada tras la administración de inhibidores de la 5-alfa-reductasa, que disminuyen el volumen epitelial prostático.

Cualquier alteración de la configuración arquitectónica del tejido prostático aumenta la circulación plasmática del PSA. Es el caso de la manipulación prostática (masaje prostático, sondajes transuretrales, biopsias prostáticas), y de enfermedades (prostatitis y cáncer de próstata).<sup>45</sup> En cuanto a la influencia de la eyaculación, la evidencia es contradictoria, pero la abstinencia sexual durante 48 horas puede mejorar la interpretación de los valores basales de PSA.<sup>46</sup>

No existe como tal un valor común definido como normal de PSA. El rango de normalidad depende de esos otros factores que influyen en sus valores, raza, edad, tamaño prostático, etc. Sin embargo, la probabilidad de padecer cáncer de próstata aumenta de forma directamente proporcional con los valores de PSA (Tabla 2).<sup>47</sup>

## INTRODUCCIÓN

Nivel de PSA (ng/ml)	Riesgo de Ca de P (%)	Riesgo de Gleason >7 (%)
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

Tabla 2. Riesgo de cáncer de próstata en relación con valores bajos de PSA.<sup>32</sup>

En la práctica clínica actual la indicación de una biopsia de próstata no depende únicamente de un valor absoluto de PSA. La decisión se basa en múltiples factores: la edad del paciente, expectativa de vida, anomalías en el tacto rectal, así como de la cinética del PSA. Imágenes diagnósticas como la resonancia magnética y las tablas de estratificación de riesgo también pueden ayudar a disminuir la indicación de biopsias innecesarias.<sup>48</sup>

### *Nuevos biomarcadores*

Con el objetivo de disminuir el número de biopsias innecesarias han surgido en los últimos años nuevos test complementarios al PSA. Por un lado, existen test que miden concentraciones de kalicreinas en plasma. Los más destacados son el "Prostate Health Index (PHI) Test" y el test de 4 kallikreinas "4k score". El PHI Index test por ejemplo, ha demostrado predecir con mayor fiabilidad la presencia de cáncer de próstata en pacientes con un PSA entre 3 y 10, lo que lo convierte en una herramienta adicional a la hora de indicar una primera biopsia.<sup>49</sup>

Por otro lado, existen otros que de forma similar miden biomarcadores pero en orina, la cual debe ser obtenida después de un masaje prostático. Estos test evalúan la presencia de RNA mensajero no codificante.

La indicación y el momento de la aplicación de estos nuevos biomarcadores es aún tema de debate. En general se consideran complementarios al PSA y tacto rectal. En guías clínicas, forman parte de la batería de información disponible antes de realizar una biopsia, especialmente después de una primera biopsia negativa.<sup>32</sup>

### *Biopsia prostática*

La biopsia prostática se debe realizar guiada por ecografía transrectal, y la toma de las muestras puede realizarse de forma transrectal o transperineal. La vía transrectal puede realizarse como un procedimiento en consulta, con la ayuda de anestesia local y benzodiacepinas orales a bajas dosis. Es un procedimiento muy bien tolerado y seguro.<sup>50</sup> Las tasas de detección de cáncer son similares entre ambas técnicas, aunque la literatura más reciente sugiere que la vía transperineal guiada por RNM ofrece una mejor tasa de detección de tumores clínicamente significativos<sup>51</sup> y que existe un ligero riesgo mayor de infección en la vía transrectal.<sup>52</sup> Aunque son técnicas relativamente sencillas, se ha demostrado que un adecuado entrenamiento y experiencia puede influir en la tasa de detección de cáncer de próstata.<sup>53</sup>

La primera biopsia debe realizarse enteramente en la zona periférica, y las muestras deben ser tomadas lo más posterior y lateralmente posible. Como se mencionó anteriormente, esta zona es donde se presentan el 85% de las lesiones tumorales significativas. Biopsias de otras zonas como la zona transicional no han demostrado rentabilidad diagnóstica.<sup>54</sup>

Si existen pruebas de imagen previas que evidencien lesiones sospechosas en otras localizaciones o si existen zonas dudosas en el tacto rectal, se tomarán muestras adicionales de estas zonas. El número de muestras tomadas en una primera biopsia debe ser de entre 10 a 12 cilindros dependiendo del tamaño prostático.<sup>55</sup>

La toma de muestra de vesículas seminales puede realizarse si se sospecha infiltración de las mismas, y si van a modificar las decisiones respecto al tratamiento. Niveles de PSA mayores a 15ng/ml se ha relacionado con un 20-25% de compromiso tumoral de las vesículas seminales.<sup>56</sup>

Aunque la presencia de hemospermia, hematuria y sangrado rectal es frecuente, también es auto limitada y no suele suponer gravedad. En general, la tasa de complicaciones de una biopsia prostática es baja, en torno a un 1%, siendo la infección la más frecuente.<sup>57</sup>

### *Biopsia de próstata en combinación con resonancia magnética*

En un intento por mejorar la rentabilidad diagnóstica de la biopsia de próstata y gracias a la evolución de la tecnología en resonancia nuclear magnética multiparamétrica (RNMmp) en los últimos años ha cambiado el diagnóstico y manejo

## INTRODUCCIÓN

del cáncer de próstata. Las imágenes potenciadas en T2 combinadas con al menos una imagen funcional tienen una sensibilidad del 93-100% para detectar lesiones con un Gleason mayor o igual a 7, y un tamaño mayor o igual a 0.5mm.<sup>32</sup>

Las secuencias potenciadas en T2 sirven para conocer la anatomía de la glándula, permitiendo diferenciar las zonas de la misma y la presencia de lesiones en cada una de ellas. La imagen de cáncer de próstata más frecuente se presenta como una zona hipointensa ubicada en la zona periférica<sup>58</sup> (Figura 2). A mayor grado histológico de Gleason, mayor hipointensidad. En la secuencias funcionales como en la contrastada, las lesiones muestran una rápida captación del contraste y un lavado temprano del mismo. Por último en la secuencia de difusión (DW), el cáncer de próstata que se ubica en la zona periférica presenta restricción en la difusión, por lo que evidencia zonas con un coeficiente de difusión más bajo que el tejido prostático normal.<sup>58</sup>

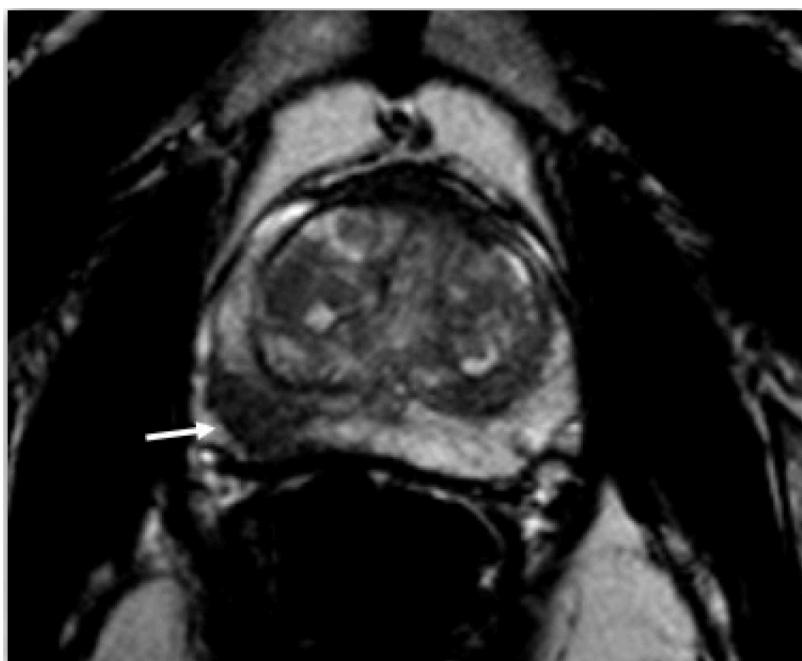


Figura 2. Secuencia axial en T2. Lesión sospechosa en zona periférica.

Dada la alta variabilidad inicial en la realización y el informe de resultados de la RNMmp de próstata, en 2012 la European Society of Urogenital Radiology (ESUR) realizó una guía de consenso, el Prostate Imaging and Reporting and Data System (PI-RADS). Dicha guía estandarizó unos parámetros mínimos para la realización de la prueba, así como para el informe de resultados de la misma. Fue actualizada y mejorada en 2014, y desde entonces es la forma más usada para la evaluación del cáncer de próstata mediante RNMmp.<sup>59</sup>

que ha logrado simplificar la interpretación de los resultados de la resonancia. Se basa en una escala de probabilidad de padecer cáncer de próstata desde PI-RADS 1 (muy baja probabilidad) hasta PI-RADS 5 (muy alta probabilidad), teniendo en cuenta la información obtenida de las secuencias T2 y DW.

Los avances tecnológicos y logísticos en torno a la RNMmp han hecho que su uso haya evolucionado. Desde 2014 era indicada únicamente en pacientes muy seleccionados, en los cuales podía influir en decisiones terapéuticas.<sup>60</sup> Hoy en día se recomienda como prueba diagnóstica antes de la realización de la biopsia prostática a no ser que no se disponga de ella<sup>32</sup> con el propósito de mejorar la rentabilidad diagnóstica de la biopsia.

Tras la realización de la RNMmp se puede llevar a cabo una biopsia dirigida de las lesiones sospechosas observadas en la RNMmp (BD-RNM). En la literatura actual es claro que la BD-RNMmp mejora el desempeño diagnóstico de la biopsia prostática en todos pacientes y que además ayuda a identificar aquellos pacientes que padecen una enfermedad clínicamente significativa.<sup>61</sup>

La combinación de ambas técnicas añade un valor añadido en la evaluación diagnóstica, especialmente en el escenario de segundas biopsias.<sup>62,63</sup> Un meta-análisis de Cochrane que incluye tres potentes estudios en la materia concluye que el valor añadido de unir la BD-RNM a la biopsia sistemática convencional incrementa el número de diagnósticos de canceres de próstata significativos entre un 20-30% para la primera biopsia y entre un 40-50% en biopsias subsecuentes.<sup>63,64,65</sup>

Las guías actuales de la Asociación Europea de Uroología EUA nos presentan dos estrategias diagnósticas basadas en la RNMmp:

- Estrategia 1: Su objetivo es mejorar la detección de cáncer de próstata clínicamente significativo. Se realiza una RM previa a la biopsia. Si se observan lesiones sospechosas, se realiza una BD-RNM más una biopsia sistemática, ambas guiadas por ecografía transrectal. En caso de que la RNMmp no evidencia lesiones, se realiza solamente la biopsia sistemática.

El primer estudio en que se fundamentó esta estrategia fue The Prostate MRI Imagines Study (PROMIS)<sup>66</sup>, evidenciando una sensibilidad mayor de la RNMmp frente a la ecografía transrectal para la detección de lesiones con un Gleason mayor o igual a 4+3 y una longitud mayor a 6 mm por cilindro afecto de 93% vs 48% ( $p<0.0001$ ). Sin embargo, hay que tener en cuenta que el estudio PROMIS no evalúa directamente la BD-RNMmp, por lo que sus resultados deben ser tomados con

## INTRODUCCIÓN

cautela. Estudios posteriores mencionados anteriormente como el M4 trial<sup>65</sup> y el MRI-FIRTS<sup>64</sup> confirmaron las ventajas de agregar la BD-RNM a la biopsia convencional

- Estrategia 2: Su objetivo es reducir el número de biopsias innecesarias. Se realiza la RM y, en caso de no evidenciarse ninguna lesión sospechosa, no se realiza ningún tipo de biopsia. La fiabilidad de esta estrategia depende principalmente del valor predictivo negativo (VPN) de la RM para descartar enfermedad con alta confiabilidad. Sin embargo, dicho VPN varía en función de la prevalencia del cáncer de próstata en la población estudiada y, así mismo, del grupo de riesgo al cual pertenecen los pacientes evaluados.<sup>67</sup> Es por esto que una adecuada estratificación de riesgo usando otras herramientas diagnósticas como los nuevos biomarcadores o calculadoras de riesgo<sup>68</sup> puede ayudar a la toma de decisiones a la hora de no realizar una biopsia.

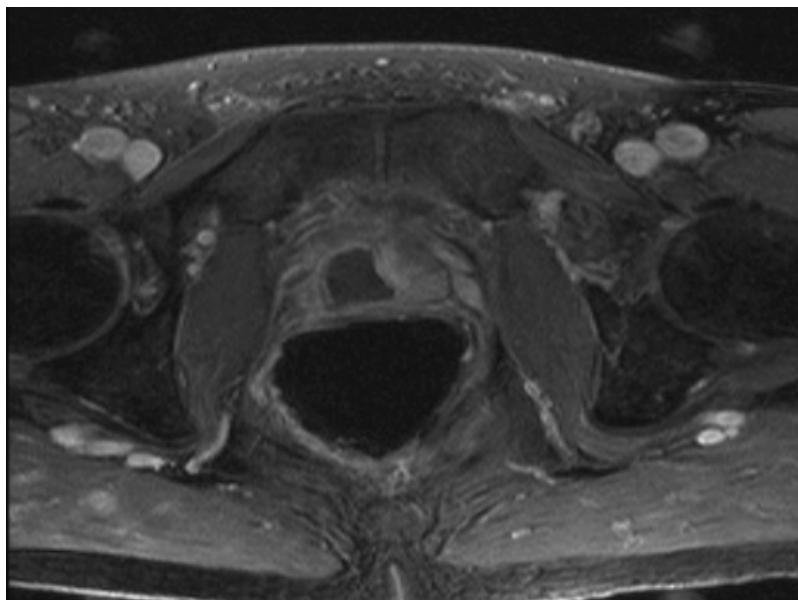
Uno de los inconvenientes de esta segunda estrategia es que a pesar del uso extendido del PI-RADS 2v existe una gran variabilidad interobservador en la interpretación de la RNMmp. La falta de radiólogos dedicados únicamente a la interpretación de esta técnica explica parcialmente dichos hallazgos. Otra limitación de esta estrategia es la imprecisión que existe para dirigir la toma de las muestras en la BD-RNM y la consecuente variabilidad de resultados.<sup>64,69</sup> Aumentar el número de muestras tomadas de la lesión sospechosa es una opción interesante para mejorar la precisión de la biopsia. Sin embargo, el número ideal de muestras que deben tomarse para lograr la mejor rentabilidad diagnóstica está aún por establecerse.

Para dirigir la toma de las muestras a las regiones sospechosas evidenciadas en la RNMmp existen tres opciones. La primera de ellas y la menos disponible es la guía de la toma de las muestras a través de imágenes de RM en tiempo real (BD-RNM). En la segunda, un software de computadora fusiona las imágenes previas de la RNMmp con la imagen en tiempo real de una ecografía transrectal para dirigir la toma de las muestras a las zonas sospechosas en la RNM (BD-FUS). Y la última opción, llamada fusión cognitiva (BD-COG), consiste en que el examinador previamente evalúa las imágenes de la RNMmp para posteriormente realizar la biopsia dirigida por ecografía transrectal, y de forma “cognitiva” dirige la toma de muestras a las zonas previamente identificadas como sospechosas.

De estas tres alternativas, BD-RNM parece ofrecer cierta ventaja para la detección global de cáncer de próstata. Sin embargo es una técnica de difícil realización a nivel logístico y poco accesible, por lo que su uso no está muy extendido.<sup>70</sup> Por otro lado, al comparar las dos técnicas más utilizadas, BD-FUS y BD-COG, no se ha evidenciado clara superioridad de ninguna de las dos.<sup>70,71,72</sup>

El panel de expertos de la EUA es consciente que a día de hoy, a pesar del uso extendido de la RNM y del PI-RADSv2, existe gran variabilidad en cuanto a la sensibilidad y especificidad de la RNM dependiendo de la realización de la técnica y la interpretación de las imágenes por radiólogos expertos<sup>73</sup>. La mayoría de los centros que tratan cáncer de próstata no pueden reproducir los resultados de los estudios en los cuales se basan estas recomendaciones, por lo tanto el uso de la RM previa a la realización de la primera biopsia diagnóstica, está especialmente dirigido a centros que cuenten con un alto volumen de casos. Así mismo si la sospecha de enfermedad es alta, una RNMmp negativa no debe impedir la realización de una biopsia sistemática convencional.

Por último, es importante destacar que la RNMmp también ha contribuido en el desarrollo de la terapia focal. La evaluación de los pacientes tratados con terapia focal antes de procedimiento permite la localización de las zonas prostáticas afectas que deben ser tratadas (Figura 2), así como también permite descartar lesiones clínicamente significativas en aquellas zonas de tejido prostático que será preservado tras el tratamiento. Durante el seguimiento, la RNMmp identifica claramente las zonas tratadas, a la vez que evalúa el tejido preservado en búsqueda de nuevas lesiones que deban ser biopsiadas (Figura 3). Hoy en día la gran mayoría de los grupos que están realizando terapia focal incorporan la RNMmp dentro del protocolo de evaluación y seguimiento de los casos.<sup>74,75</sup>



**Figura 3. RNMmp de paciente con cáncer de próstata tratado mediante hemiablación con HIFU.**

## INTRODUCCIÓN

### Clasificación y estadificación del cáncer de próstata

La clasificación del cáncer de próstata busca agrupar pacientes con similares características para predecir una evolución pronóstica común. La clasificación del TNM (Tabla 3) se basa en información obtenida previa al tratamiento, mientras que la European Urology Association “EUA risk group classification”, que está basada en la clásica calificación de D’Amico (Tabla 4<sup>32</sup>) usa también criterios histológicos. Ambas clasificaciones se combinan y su uso está muy extendido en la práctica clínica.

<b>T. Tumor primario</b>	
Tx	No se puede evaluar el tumor primario
T0	Ausencia de tumor primario
T1	Tumor clínicamente inaparente, no palpable ni visible en las pruebas de imagen T1a Hallazgo histológico incidental afectando 5% o menos del tejido resecado T1b Hallazgo histológico incidental afectando mas del 5% del tejido resecado T1c Tumor identificado en biopsia de próstata (Por elevación del PSA)
T2	Tumor palpable localizado únicamente en la próstata T2a Afecta la mitad de un lóbulo o menos T2b Afecta más de la mitad de un lóbulo, pero no los dos T2c Afecta los dos lóbulos
T3	Tumor que se extiende a la capsula prostática T3a Extensión extra capsular, incluyendo afectación microscopia del cuello vesical T3b Tumor que invade las vesículas seminales
T4	Tumor que esta fijo o que invade estructuras adyacentes diferentes de las vesículas seminales: Esfinter estriado, recto, elevador del ano, y/o pared pélvica
<b>N. Ganglios linfáticos</b>	
Nx	No se puede evaluar la presencia de ganglios linfáticos
N0	Ausencia de metástasis ganglionares regionales
N1	Presencia de metástasis ganglionares locales
<b>M. Metástasis a distancia</b>	
Mx	No se pueden evaluar las metástasis a distancia
M0	Ausencia de metástasis a distancia
M1	Presencia de metástasis a distancia M1a Ganglios linfáticos no regionales M1b Metástasis en hueso M1c Otros focos metástasicos

1.Un tumor hallado en uno o ambos lóbulos mediante una biopsia por punción, pero que no es palpable ni visible en las pruebas de imagen, se clasifica como T1c

2.La invasión del vértice de la próstata, o de la cápsula prostática (pero sin sobrepasarla), no se clasifica como pT3, sino como pT2.

3.Las metástasis no mayores de 0,2cm pueden designarse pN1.

4.Cuando exista más de un foco de metástasis, debe utilizarse la categoría más avanzada.

**Tabla 3. Clasificación TNM para el cáncer de próstata**

Bajo riesgo	Riesgo	Alto riesgo
-------------	--------	-------------

<b>intermedio</b>			
PSA <10 ng/ml	PSA 10-20 ng/ml	PSA>20 ng/ml	Cualquier PSA
Y GS <7 (ISUP 1)	O GS <7 (ISUP 2/3)	O GS >7 (ISUP 4/5)	Cualquier GS Cualquier ISUP
Y cT1-2a	O Ct2b	O cTc	cT3-4 o cN+
Localizado			Localmente avanzado

**Tabla 4. EUA clasificación en grupos de riesgo.**

El uso de la clasificación histológica de la ISUP (Tabla 1) permite dar un pronóstico más preciso dentro del amplio y heterogéneo grupo de pacientes de riesgo intermedio. Esta clasificación divide el grupo histológico del Gleason 7 en dos subgrupos: Grupo 2 (Gleason primario grado 3) y Grupo 3 (Gleason primario grado 4). Esta subdivisión se adapta mejor a la distinta evolución clínica, la cual es más favorable para el grupo 2 que para el grupo 3.

#### **Cáncer de próstata clínicamente significativo**

La existencia de una alta proporción de autopsias que revelan cáncer de próstata como hallazgo incidental puso en evidencia el hecho de que no *todos* los tumores de próstata implican un *peligro inminente* para la salud del paciente, y algunos de ellos nunca dan síntomas, teniendo en cuenta que es una patología que puede cursar de forma indolente y tener un periodo de latencia de entre 10 y 15 años. Todo esto dependerá de la edad del paciente y de la presencia de otras enfermedades que compiten como causa de morbi-mortalidad. Dicha realidad ha motivado la búsqueda de una definición que identifique aquellos cánceres de próstata que sí pueden suponer un riesgo para la salud del paciente.

En 1994, Epstein publicó la primera definición de cáncer de próstata clínicamente significativo y desarrolló un modelo predictivo para determinar que pacientes no van a requerir tratamiento y que pacientes, por el contrario, deben ser tratados.<sup>76</sup> A día de hoy, aquellos pacientes que no padecen un cáncer de próstata clínicamente significativo, según los criterios de Epstein, pueden ser incluidos en protocolos de vigilancia activa. Dichos criterios son Gleason menor o igual a 6, menos del 20% de cilindros positivos y menos del 50% de afectación por cilindro.

Por otro lado, las guías actuales de la EUA, aunque no siguen exactamente los criterios de Epstein, sí siguen un criterio similar y definen como cáncer de próstata clínicamente significativo a un Gleason mayor o igual a 3+4 o afectación de más de 5 mm en un cilindro.<sup>32</sup>

## INTRODUCCIÓN

### *Evaluación de la extensión tumoral local y a distancia*

Existen diferentes estudios de imagen para la evaluación del cáncer de próstata. La indicación y el momento de su uso para la mayoría de ellos está bastante demostrado dentro del diagnóstico primario de la enfermedad. Sin embargo, en los últimos años la evidencia y los avances tecnológicos han generado gran debate especialmente alrededor de la resonancia magnética multiparamétrica de próstata, por lo cual se hará una revisión más exhaustiva de dicha prueba.

### *Estadificación local*

#### *Ecografía prostática*

La ecografía transrectal convencional permite una valoración inicial de la anatomía prostática. Sin embargo, es una prueba que carece de sensibilidad suficiente para el diagnóstico de todas las lesiones neoplásicas. En la mayoría de los pacientes, especialmente en aquellos que padecen hiperplasia prostática benigna, es posible la identificación de las zonas periférica y transicional. Sin embargo la identificación del resto de zonas anatómicas de la próstata es muy limitado. La presencia de los “cuerpos amiláceos”, pequeñas calcificaciones presentes entre la zona transicional y la periférica, representan un límite anatómico que facilita la identificación de la zona periférica para la toma de muestras en una biopsia.<sup>58</sup>

La uretra prostática también es claramente visible y se observa en el plano sagital como una línea hipoeocoica, que corre longitudinalmente sobre la línea media del órgano.<sup>7</sup> De forma similar, también se pueden identificar los conductos eyaculadores, los cuales se observan como dos estructuras lineales hipoecoicas que atraviesan la glándula desembocando a nivel uretral a la altura del *veru montanum*. Las vesículas seminales se sitúan posterior y lateralmente a cada lado de la base prostática. Se observan como estructuras saculares simétricas, y pueden observarse en su interior lesiones quísticas que suelen ser benignas, o lesiones nodulares que requieren investigación.<sup>58</sup>

El principal uso de la ecografía transrectal es como elemento guía para la toma de biopsias prostáticas, ya que permite una buena identificación de la zona periférica. Así mismo, si en la zona periférica se identificaran lesiones hipoeocogénias, estas deben ser biopsiadas porque se ha observado que hasta un 57% de ellas pueden

corresponder a lesiones malignas. Sin embargo, no todas las lesiones malignas son hipoeucogénicas y viceversa, pues los tumores pueden ser indistinguibles del resto del parénquima prostático hasta en un 39% de los casos. Un pequeño porcentaje, en torno al 1% pueden presentarse como lesiones hipereucogénicas.<sup>77</sup>

Recientemente, se ha desarrollado un tipo de ultrasonido de alta frecuencia que usa un escáner de micro ultrasonidos que permite una imagen de mejor resolución del tejido prostático. Estas imágenes logran identificar zonas sospechosas de cáncer de próstata. Es una tecnología que se encuentra en fases iniciales de evaluación, pero es una alternativa interesante, ya que ofrece todas las ventajas de la ecografía frente a la RNM, como la rápida disponibilidad y sencillez de la técnica. Un estudio publicado recientemente donde evalúan la capacidad de estratificación de riesgo para cáncer de dicha técnica encontró un área bajo la curva de (AUC) de 0.81 comparado con el 0.64 de la ecografía convencional.<sup>78</sup>

Al igual que la ecografía convencional, existe el inconveniente de que los resultados son operador dependientes. Para unificar criterios se ha establecido un protocolo (PRI-MUS) “prostate-risk-identification-using-micro-ultrasound”, el cual se ha usado en varios estudios que evalúan esta técnica.<sup>79,80</sup> Los micro ultrasonidos también han demostrado que pueden contribuir al diagnóstico de pacientes que van a ser sometidos a BD-RNMmp,<sup>79,81</sup> demostrando diagnosticar un 17% adicional de cáncer de próstata en pacientes a los cuales además de la biopsia dirigida tras la RM se les realizó biopsia de las zonas sospechosas en la ecografía por microultrasonidos.<sup>79</sup>

Al igual que la RNMmp, la ecografía por micro ultrasonidos es una técnica prometedora que permitiría mejorar el diagnóstico y correcta clasificación de los tumores de próstata, permitiendo una identificación más precisa de la anatomía de la lesión maligna, lo cual se traduce indudablemente en un aporte para la terapia focal. Sin embargo, al ser una tecnología muy reciente y aún poco disponible hacen falta más estudios que evalúen su papel real dentro del diagnóstico y tratamiento de la enfermedad prostática.

## INTRODUCCIÓN

### Resonancia magnética multiparamétrica de próstata

La RNMmp de próstata aporta información adicional a la ecografía en cuanto a la situación del tumor a nivel local. Permite la identificación de extensión local evaluando el nivel de compromiso de la cápsula prostática, así como la extensión a las vesículas seminales. Al igual que otras técnicas diagnósticas, su rendimiento es evaluador dependiente.<sup>82,83,84</sup> Con el uso de una buena técnica y radiólogos experimentados, la RNMmp puede diagnosticar la presencia de extensión extracapsular con una sensibilizada y especificidad alrededor de 87 y 92%, respectivamente, y un valor predictivo positivo y negativo de 84 y 94%, respectivamente.<sup>85</sup> La RNMmp ayuda a definir si existe extensión fuera de la próstata en todas las categorías de riesgo, pero especialmente en los grupos de intermedio y alto riesgo,<sup>86</sup> es por esto que las guías la recomiendan como parte del estudio de extensión de estos grupos.<sup>32</sup>

En los grupos de bajo y muy bajo riesgo su principal aportación es en la toma de decisiones de tratamiento. Por ejemplo, puede influir en la decisión de resecar o conservar las bandeletas neurovasculares (BNV) en la prostatectomía radical (PR),<sup>87</sup> así como en la terapia focal ayuda a la caracterización de la lesión y del tejido a preservar, ayudando a descartar enfermedad clínicamente significativa presente en el tejido no tratado.<sup>75,88</sup>

### *Estudio de extensión a distancia*

#### TAC y RM

Con similares tasas de rendimiento, tanto el TAC abdomino-pélvico como la RM evalúan el compromiso de ganglios linfáticos basados en la forma y el tamaño de los mismos. Desafortunadamente, esta evaluación deja escapar metástasis ganglionares microscópicas que no alteran el tamaño ni la morfología de los ganglios, lo cual se traduce en una baja sensibilidad. Así mismo, el aumento de tamaño de algunos ganglios no necesariamente se debe a invasión tumoral, lo cual implica baja especificidad. Un meta-análisis de 24 estudios concluyó que con un corte de tamaño mayor a 8 mm en adenopatías redondas y 10 mm en ovaladas, la sensibilidad de ambas técnicas para invasión ganglionar se encuentra en torno a un 40% y la especificidad en torno a un 82%.<sup>89</sup> Por otro lado, la hiperplasia ganglionar reactiva también puede aumentar el tamaño de las adenopatías y producir falsos positivos. En

el otro lado del espectro, hasta un tercio de los pacientes con adenopatías de aspecto normal tienen evidencia de metástasis ganglionares en la linfadenectomía.<sup>90</sup>

En un esfuerzo por mejorar los resultados de la RNM en la detección de metástasis linfáticas, existen estudios prometedores que usan un material de contraste linfotrófico llamado USPIO por sus siglas en inglés “ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide”. Se trata de una substancia que es captada por los ganglios linfáticos e internalizada por los macrófagos. La presencia del material produce una disminución en la intensidad de la señal, y ésta identifica una adenopatía como sospechosa aunque su tamaño se encuentre dentro de límites normales. Su uso ha mejorado la sensibilidad de un 46 a un 84%<sup>91,92,93</sup>. Sin embargo, dicho material de contraste aún se encuentra en fase experimental y no está disponible comercialmente.

En cuanto a la evaluación de otras metástasis, el TAC y especialmente la RNM ofrecen mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de metástasis óseas. Además, permiten la evaluación de metástasis viscerales. La RNM de cuerpo entero parece ser una alternativa para la evaluación integral de la enfermedad a distancia.<sup>94</sup> Un meta-análisis con más de 1000 pacientes, mostró tasas de sensibilidad y especificidad para metástasis óseas<sup>95</sup> de 96 y 98%, respectivamente. De forma similar, otro meta-análisis concluyó que la RNM es más sensible que el PET/TAC colina y la gammagrafía para el diagnóstico de metástasis óseas.<sup>96</sup> Sin embargo, su uso no se ha extendido por la escasa disponibilidad de esta técnica y por la falta de consenso en la adquisición y la interpretación de las imágenes.

### Gammagrafía ósea

Las metástasis iniciales del cáncer de próstata se localizan más frecuentemente en el esqueleto pélvico y axial. Pueden causar dolor, fracturas patológicas y compresión de la medula espinal con las subsecuentes repercusiones neurológicas. La gammagrafía con tecnecio ha sido la modalidad diagnóstica más utilizada para la evaluación de las metástasis óseas.<sup>7</sup>

Las áreas con alto metabolismo como las metástasis blásticas presentan una captación aumentada del trazador. La sensibilidad y especificidad de la prueba se encuentran alrededor del 79% y 82% respectivamente. Sin embargo, el rendimiento de la prueba se encuentra directamente relacionado con el nivel de PSA y el Gleason. De esta manera, para niveles de PSA menores de 10ng/ml, la posibilidad de una gammagrafía positiva es del 2.3%, mientras que para niveles de PSA entre 10ng/ml y

## INTRODUCCIÓN

20ng/ml es de 5.3% , y es de 16.2% para PSA entre 20ng/ml y 50ng/ml.<sup>97</sup> En cuanto al Gleason, se ha observado que la presencia de un patrón Gleason 4 o mayor predominante es un factor predictor de una gammagrafía positiva.<sup>98</sup>

Independientemente del valor de PSA o el patrón de Gleason, la gammagrafía siempre debe realizarse en un paciente sintomático. De forma similar, la elevación plasmática de la fosfatasa alcalina en un paciente con cáncer de próstata debe hacer sospechar sobre la presencia de metástasis óseas, la cual se correlaciona con la presencia de metástasis hasta en un 70%.<sup>99</sup>

### PET/TAC Colina

Esta prueba diagnóstica tiene una buena especificidad pero una sensibilidad relativamente baja para las metástasis ganglionares, siendo de un 92% y un 62% respectivamente. De forma similar es más específica para metástasis óseas que la gammagrafía<sup>95</sup>, pero su sensibilidad no parece ser claramente superior.<sup>100,101</sup> Sin embargo, el PET/TAC colina ofrece la posibilidad de evaluar metástasis viscerales en una sola prueba diagnóstica. Las guías de la EUA recomiendan que, en caso de no estar disponible el PSAM PET/TAC, se use PET/TAC colina especialmente para el diagnóstico de recidivas más que para el diagnóstico inicial del cáncer de próstata.<sup>32</sup>

### PSMA PET/TAC

El PSMA (Prostate-Specific Membrane Antigen, por sus siglas en inglés) es una prueba diagnóstica cuyo uso se ha extendido rápidamente. Tiene especificidad por el tejido prostático pero aún así, la enfermedad de Paget y la sarcoidosis pueden producir falsos positivos<sup>102,103</sup>. Su rentabilidad para el diagnóstico de metástasis ganglionares es prometedora. Con una sensibilidad diagnóstica por paciente del 80% y una especificidad del 97% según un meta-análisis que incluye 1309 pacientes de 18 estudios y que usa los hallazgos de la linfadenectomía como punto de referencia.<sup>104</sup> Sin embargo otro estudio multicéntrico similar solo encontró una sensibilidad y especificidad de 53 y 86% respectivamente.<sup>105</sup>

Su rentabilidad como método diagnóstico en estudio de extensión de la enfermedad está demostrada. Al igual que otras técnicas sus resultados también se ven influenciados por el grupo de riesgo y el nivel de PSA. Se ha demostrado que su uso en diagnóstico primario en pacientes de riesgo intermedio y alto puede detectar un 25% extra de metástasis ganglionares y un 65 más de metástasis viscerales, comparado con imágenes convencionales como el TAC, la RNMmp o la gammagrafía

ósea. Dichos hallazgos se tradujeron en un cambio en el manejo de los pacientes en un 21% de los casos.<sup>106</sup>

Por otro lado, su costo-efectividad y las ventajas clínicas reales en términos de morbimortalidad de la detección más temprana de metástasis asintomáticas aún no están claramente demostradas. Las guías de la EUA reconocen su mayor efectividad en el estadiaje de pacientes con alto riesgo, pero aún no existe información acerca de cómo estos datos deben influir en el manejo subsecuente de dichos pacientes.<sup>107</sup>

### **Tratamiento del cáncer de próstata localizado**

El tratamiento del cáncer de próstata es un campo en constante evolución. La decisión sobre la terapia más indicada para un paciente con enfermedad localizada se ha convertido en un reto para el urólogo. Existen diferentes alternativas que ofrecen un amplio abanico de posibilidades terapéuticas con sus respectivas ventajas y desventajas.

La selección de la estrategia a seguir depende de múltiples variables: el grupo de riesgo, la carga tumoral, la edad del paciente y su expectativa de vida, las comorbilidades que presenta, la experiencia y disponibilidad de opciones terapéuticas en el centro tratante, las preferencias del paciente en cuanto a riesgo-beneficio de los posibles efectos secundarios, etc. La decisión se hace más compleja a medida que se desarrollan diferentes técnicas que permiten un diagnóstico más preciso y a medida que aparecen nuevas opciones de tratamiento. Este creciente espectro de clasificaciones clínicas al diagnóstico y de posibilidades terapéuticas es probablemente el precursor de la medicina personalizada.

En las siguientes líneas se presentarán las diferentes alternativas terapéuticas existentes para el cáncer de próstata localizado, profundizando especialmente en la terapia focal con HIFU (Ultrasonido focalizado de alta intensidad).

### **Tratamiento diferido**

Dentro de las estrategias de tratamiento diferido existen dos posibilidades: la vigilancia activa y la espera vigilante. Aunque se agrupen dentro de un mismo concepto de tratamiento diferido, son dos estrategias radicalmente diferentes, dirigidas a dos tipos de paciente distintos.

## INTRODUCCIÓN

La vigilancia activa está encaminada a retrasar el tratamiento curativo al momento óptimo, logrando postergar la aparición de efectos secundarios, sin que esto se traduzca en un detrimento del pronóstico de la enfermedad. La espera vigilada busca tratar únicamente los síntomas, mejorar la calidad de vida y disminuir los efectos secundarios de los tratamientos, no tiene intención curativa, únicamente paliar los síntomas derivados de la enfermedad. La espera vigilada esta dirigida a pacientes con expectativa de vida menor a 10 años, que tienen más probabilidades de morir por causas diferentes al cáncer de próstata.

### *Vigilancia activa*

El Protec T trial, un estudio prospectivo aleatorizado con 1.643 pacientes, comparó los resultados del tratamiento del cáncer de próstata con cirugía, radioterapia o un seguimiento activo. Tras 10 años de seguimiento, no se encontraron diferencias en cuanto a sobrevida entre los diferentes grupos de tratamiento. Sin embargo, sí se evidenció menos progresión de la enfermedad y metástasis en los grupos tratados con radioterapia o cirugía.<sup>108</sup>

Dichos resultados deben ser interpretados con cautela, ya que los criterios de inclusión y la estrategia de seguimiento no son los mismos que se emplean para la vigilancia activa, y existe evidencia que sugiere que hay diferencias significativas en cuanto a la mortalidad específica a favor del grupo de tratamiento.<sup>109</sup> De forma similar la última revisión de Cochrane publicada en junio de 2020 confirmó que el tratamiento con PR disminuye la aparición de metástasis y la progresión de la enfermedad.<sup>110</sup> La realidad es que el estudio Protec T Trial impulsó el uso de la vigilancia activa como una estrategia de tratamiento válida y segura.

La vigilancia activa es una terapia dirigida a pacientes que padecen un cáncer de próstata de muy bajo riesgo y que tengan una expectativa de vida mayor de 10 años. Inicialmente, se ofrece un seguimiento estricto con la intención de ofrecer un tratamiento curativo definitivo en el momento en que la enfermedad evidencia algún tipo de progresión.

Un 30% de los pacientes incluidos inicialmente en vigilancia activa finalmente requieren tratamiento definitivo.<sup>111</sup> Otros pacientes que cumplen criterios de vigilancia no son candidatos a la misma, por miedo del propio paciente a “convivir” con el diagnóstico de cáncer. Por último, otros pacientes con enfermedad de muy bajo riesgo no llegan a cumplir los estrictos criterios de los protocolos de vigilancia

actuales. Para estos grupos de pacientes, la terapia focal puede ofrecer una alternativa que se ajuste mejor a sus condiciones específicas.

Las criterios clínicos para entrar en un protocolo de vigilancia activa son: un estadio clínico T2b o menor, un PSA menor de 10 ng/ml, un Gleason menor o igual a 6 y menos del 20% de cilindros afectos en la biopsia con una carga tumoral menor al 50% en cada uno.

Así mismo, los criterios para interrumpir la vigilancia activa y pasar a tratamiento curativo son: hallazgos en rebiopsia que no cumplan los criterios de inclusión mencionados, un tiempo de duplicación del PSA menor a 3 años, cambios en el tacto rectal, o deseo del paciente de tratamiento definitivo.

### ***La espera vigilada***

Como se mencionó anteriormente, la espera vigilada es una estrategia dirigida a pacientes con una expectativa de vida menor a 10 años, ya sea por su edad avanzada o más correctamente por su estado general y comorbilidades. Para decidir si la espera vigilada es una buena alternativa terapéutica, es de vital importancia conocer el estado general del paciente y su expectativa de vida. Para esto se han desarrollado escalas de evaluación como el Geriatric 8 (G8) o el Índice de comorbilidad de Charlson (CCI). Es importante utilizar este tipo de herramientas para valorar de forma más objetiva el estado de salud del paciente.<sup>112,113</sup>

Varios estudios sobre la espera vigilada con seguimientos a 25 años han evidenciado tasas de supervivencia cáncer específica de 82% a 10 años<sup>114,115,116</sup> y de 79% y 58% a más de 15 años<sup>117</sup>

### ***Prostatectomía radical***

El tratamiento quirúrgico mediante prostatectomía radical es la única opción terapéutica que ha demostrado aumento en la supervivencia específica frente al seguimiento expectante.<sup>118</sup> La principal limitación de este estudio es que se realizó únicamente en pacientes de riesgo intermedio, por lo que sus conclusiones no pueden ser generalizadas a todos los grupos de riesgo. Dicha conclusión, sin embargo, fue confirmada nuevamente en la revisión publicada por Cochrane en 2020, con 4 estudios multicéntricos, incluyendo 2635 pacientes que padecían cáncer de próstata localizado (T1-2, N0,M0), donde se encontró que la PR reduce el riesgo de muerte global frente al seguimiento expectante con una tasa de riesgo de 0.79%. Esto

## INTRODUCCIÓN

corresponde a que con un seguimiento de alrededor de 30 años, se producirán 764 muertes por cada 1000 casos en el grupo tratado con PR versus 839 en el grupo de seguimiento expectante.<sup>110</sup>

La PR consiste en la extirpación quirúrgica de la próstata con su cápsula intacta, así como de las vesículas seminales, para posteriormente realizar una anastomosis uretro-vesical para restaurar la vía urinaria inferior. El objetivo de la PR es lograr eliminar el cáncer de próstata mientras se preserva la continencia y la función eréctil. Para mejorar los resultados funcionales, en la mayoría de los pacientes con un tumor de próstata localizado, se puede realizar una preservación de las bandeletas neurovasculares.<sup>119,120</sup> Algunas contraindicaciones relativas para esta conservación por riesgo alto de enfermedad extracapsular son: un T2c o T3, o un ISUP > 3 en la biopsia. Existen normogramas predictores de riesgo que pueden ayudar a decidir sobre la preservación de bandeletas.<sup>121,122</sup>

Existen varias alternativas para abordar la realización de la PR. Las técnicas más extendidas son la PR abierta (PRA), la PR laparoscópica (PRL) y la PR asistida por robot (PRAR). La evidencia temprana sugería que no existían diferencias en cuanto a los resultados oncológicos ni funcionales entre las tres técnicas.<sup>123</sup> Sin embargo la creciente experiencia en cirugía robótica está demostrando ventajas a favor de la PRAR,<sup>124,125</sup> no solamente a nivel de una estancia hospitalaria más corta y menor pérdida de sangre<sup>126</sup> sino también a nivel de resultados funcionales.<sup>127,128</sup>

La PR en cualquiera de sus técnicas puede acompañarse o no de linfadenectomía pélvica. El papel real de la linfadenectomía en cuanto a control de la enfermedad oncológica aún es un tema de intenso debate. Donde sí existe consenso es en su valor como procedimiento diagnóstico y pronóstico.<sup>129</sup> Debe realizarse siempre que los nomogramas homologados de predicción de riesgo, como el Briganti, Partin o el Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC),<sup>130</sup> estimen un riesgo de compromiso ganglionar mayor o igual al 5%.<sup>131,132</sup>

Como se mencionó anteriormente, los dos principales efectos secundarios de la PR son la incontinencia urinaria y la disfunción eréctil. Hasta la fecha no existe clara evidencia de que alguna de las técnicas existentes puede ofrecer mejores resultados. Aunque existe evidencia de una baja tasa de complicaciones en manos de cirujanos expertos, la literatura reporta una enorme tasa de variabilidad. Encontramos tasas de incontinencia urinaria de entre 0.3-65% y de disfunción eréctil de entre 11-87%.<sup>133,134,135</sup> Realizaremos una descripción más detallada de las complicaciones y sus tratamientos más adelante.

## Radioterapia

La radioterapia modulada por intensidad (RTMI) es el tipo de radioterapia externa (RT) que se ha convertido en el patrón de oro indicado en el tratamiento del cáncer de próstata y puede administrarse guiada por imagen(RTGI) o sin ella.

Los datos adquiridos de las imágenes del paciente en la posición en la cual se realizará la terapia se transfieren a un sistema de planificación del tratamiento. Este sistema visualiza la imagen diana y añade un margen de seguridad. En la RTMI, los colimadores se ajustan continuamente y de forma automática se ajustan a los contornos del volumen en cada haz de energía de forma no homogénea para adaptarse a las diferentes formas del tejido diana, lo que permite mejor protección a los tejidos y órganos vecinos y por lo tanto menores efectos secundarios.<sup>136,137</sup>

Existe evidencia suficiente que demuestra que la dosis recomendada de RT debe ser en el rango de los 74-80Gy. Dosis menores se relacionan con aumento significativo de las recidivas bioquímicas a 5 años, especialmente en pacientes de riesgo intermedio y alto.<sup>138-139</sup> Con el incremento de la dosis, el movimiento de los órganos circundantes se vuelve más crítico, y por eso existen grupos que ya combinan la RTMI con RT guiada por imagen en tiempo real. Sin embargo, aun no se encuentra ampliamente disponible.

Recientemente ha surgido la RT hipofraccionada, donde se aumenta la dosis por sesión disminuyendo el número total de sesiones. Su principio se basa en el hecho de que las células de proliferación lenta son más susceptibles al incremento de las dosis por fracción,<sup>140</sup> el cáncer de próstata es una patología de proliferación lenta, por ello la RT hipofraccionada podría ofrecer mejores resultados. El fraccionamiento convencional usa dosis por terapia de (1.8-2 GY/Fx) mientras que la RT hipofraccionada moderada usa dosis de 2.5-4 Gy/Fx). Ya existen varios estudios que sugieren su mayor seguridad, pero su eficacia y seguridad a largo plazo aún no se conocen.<sup>141,142</sup> Existe también RT hipofraccionada extrema con dosis mayores a 3.4 Gy por fracción. Actualmente, sólo se recomienda su uso dentro de estudios clínicos debido a la posibilidad de mayor toxicidad rectal y genitourinaria.<sup>32</sup>

A diferencia de la prostatectomía radical, la evidencia demuestra con claridad que la RT debe ser acompañada de hormonoterapia consistente en bloqueo androgénico completo durante 6 meses para pacientes de riesgo intermedio y durante alrededor de 3 años para pacientes de alto riesgo.<sup>143-144</sup>

## INTRODUCCIÓN

### Braquiterapia

La braquiterapia transperineal ha demostrado ser una técnica segura y eficaz siempre y cuando se cumplan los criterios necesarios para realizarla. Dichos criterios son: estadio menor o igual a T2a,N0,M0, un PSA menor o igual a 10, menos del 50% de los cilindros de la biopsia afectos, un volumen prostático total menor a 50cc y un IPSS menor a 12 con un flujo máximo mayor a 12ml/seg.<sup>145</sup> Existen dos tipos de braquiterapia que se resumen a continuación.

#### *Braquiterapia de dosis baja*

En este tipo de braquiterapia se implantan en el tejido prostático semillas radioactivas de manera permanente. Sus tasas de sobrevida libre de recidiva bioquímica para pacientes ISUP 1 a 10 y 15 años son de 71-93% y 65-85%, respectivamente.<sup>146-147</sup> No se ha demostrado beneficio al agregar hormonoterapia en este grupo de pacientes.<sup>148</sup>

#### *Braquiterapia de dosis alta*

A diferencia de la de baja dosis, la fuente radiactiva es implantada únicamente de manera temporal y puede ser administrada en una o varias sesiones. La mayoría de los estudios combinan su uso con la RT externa y esta combinación parece ofrecer mejores resultados.<sup>149</sup> De esta manera, se ha descrito una ausencia de recidiva bioquímica a 5 años de un 90%.<sup>150,151</sup>

Tanto la RT como la braquiterapia en cualquiera de sus modalidades no están exentas de efectos secundarios. Los más comunes involucran síntomas urinarios y gastrointestinales. En cuanto a la RT, se han publicado tasas de toxicidad gastrointestinal aguda grado 1 de hasta un 50%. Sin embargo, menos del 1% son grado 3. Los síntomas urinarios más comúnmente descritos son disuria, aumento de la frecuencia miccional, hematuria, diarrea, proctitis y hemorragia rectal.<sup>152</sup> La mayoría de estos síntomas de toxicidad aguda tienden a mejorar con el tiempo.<sup>153</sup>

También existe una toxicidad tardía que puede ser grave, publicando tasas de hasta de un 5% de los pacientes con complicaciones de grado 3 o 4.<sup>154</sup> Existen comunicaciones de toxicidad tardía con una media de seguimiento de 10 años, como el del grupo del Memorial Sloan-Kettering Cancer que evaluó a 1571 pacientes tratados con RT conformada tridimensional o modulada. Publican una tasa de toxicidad gastrointestinal del 13% para la RT conformada tridimensional y del 5% para la modulada. La toxicidad genitourinaria grado 2 o mayor fue de un 15 % en las dos modalidades.<sup>155</sup>

## Nuevas terapias: Tratamiento focal del cáncer de próstata

El desarrollo de mejores técnicas de imagen y de nuevas herramientas como la crioterapia o el ultrasonido focalizado de alta intensidad (HIFU) han abierto la posibilidad de tratar únicamente la lesión tumoral y no el órgano completo como en las terapias clásicas.

El tratamiento única y exclusivamente de la lesión tumoral más un margen de seguridad buscando la preservación del resto de tejido sano es una opción bien establecida en el manejo de otras patologías como el cáncer de mama o el cáncer renal, donde las cirugías conservadoras de tejido sano buscan preservar al máximo la anatomía y la función del órgano comprometido. Este tipo de cirugía focalizada en la lesión tumoral ha probado ser oncológicamente segura y se ha convertido en el “patrón de oro” de tratamiento cuando es técnicamente posible realizarla.

En el caso concreto del cáncer de próstata, la terapia focal no busca la preservación funcional del órgano. Su objetivo es disminuir la incidencia de efectos secundarios típicamente producidos por las terapias clásicas, especialmente la disfunción erétil y la incontinencia urinaria. Limitando el tratamiento al tejido prostático afecto o a una porción del órgano que lo incluya, permite la preservación de tejido intacto alrededor del esfínter estriado y de las bandeletas neurovasculares, lo que disminuye la incidencia de efectos secundarios.

Como se mencionó anteriormente, el despistaje en cáncer de próstata ha permitido el diagnóstico temprano de la patología en estadios indolentes, aún no clínicamente significativos. Dichos pacientes son en su mayoría incorporados en protocolos de vigilancia activa, con el objetivo de retrasar los efectos secundarios de un tratamiento clásico. Sin embargo, el protocolo de vigilancia activa requiere un alto nivel de adherencia al seguimiento por parte del paciente y puede producir estrés y desconfort ante la idea de estar “conviviendo con el cáncer”. Aquellos pacientes que no cumplen estas condiciones, o que aún teniendo una enfermedad no significativa no cumplen exactamente los criterios de inclusión en un protocolo de vigilancia activa, son candidatos ideales para la terapia focal.

Hoy en día en la práctica clínica y según las guías de la sociedad europea de urología para un paciente con cáncer de próstata de bajo riesgo es perfectamente válido ofrecer una terapia clásica como la PR o RT, asumiendo todos sus efectos secundarios, u ofrecer evitar un intervención inicial y ser incorporado en un

## INTRODUCCIÓN

protocolo de vigilancia activa.<sup>32</sup> ¿Por qué no ofrecer una alternativa intermedia, donde se trate la enfermedad y al mismo tiempo se preserve tejido prostático disminuyendo efectos secundarios? Es dentro de este marco donde surge la terapia focal.

Tal vez el aspecto más criticado de la terapia focal es la naturaleza multifocal del cáncer de próstata. Sabemos que en la era pre-PSA únicamente entre un 20-40% de los tumores de próstata debutan como una lesión única.<sup>7</sup> Sin embargo, con el diagnóstico temprano, este porcentaje ha aumentado hasta un 63%.<sup>156</sup> Para estos pacientes, la terapia focal es una alternativa lógica. Sin embargo, la mayoría de pacientes que presentan una enfermedad multifocal también pueden ser candidatos a terapias focales. La principal razón es que hay evidencia de que en la mayoría de las ocasiones existe lo que se ha denominado como “Lesión índice” (LI). Ésta constituye la lesión predominante dentro de la enfermedad, suele presentar un tamaño mayor y su grado de Gleason y la presencia o ausencia de invasión extra-capsular son las que determinan la evolución y el pronóstico de la enfermedad (Figura 4).<sup>157,158</sup> Hasta en un 80% de las veces el tamaño de los nódulos secundarios no supera 0.5cc<sup>156</sup> Debido a esta naturaleza multifocal del cáncer de próstata existen diferentes alternativas para aplicar la terapia focal, pudiendo cubrir únicamente la lesión índice, o incluir varias lesiones a la vez (Figura 5).

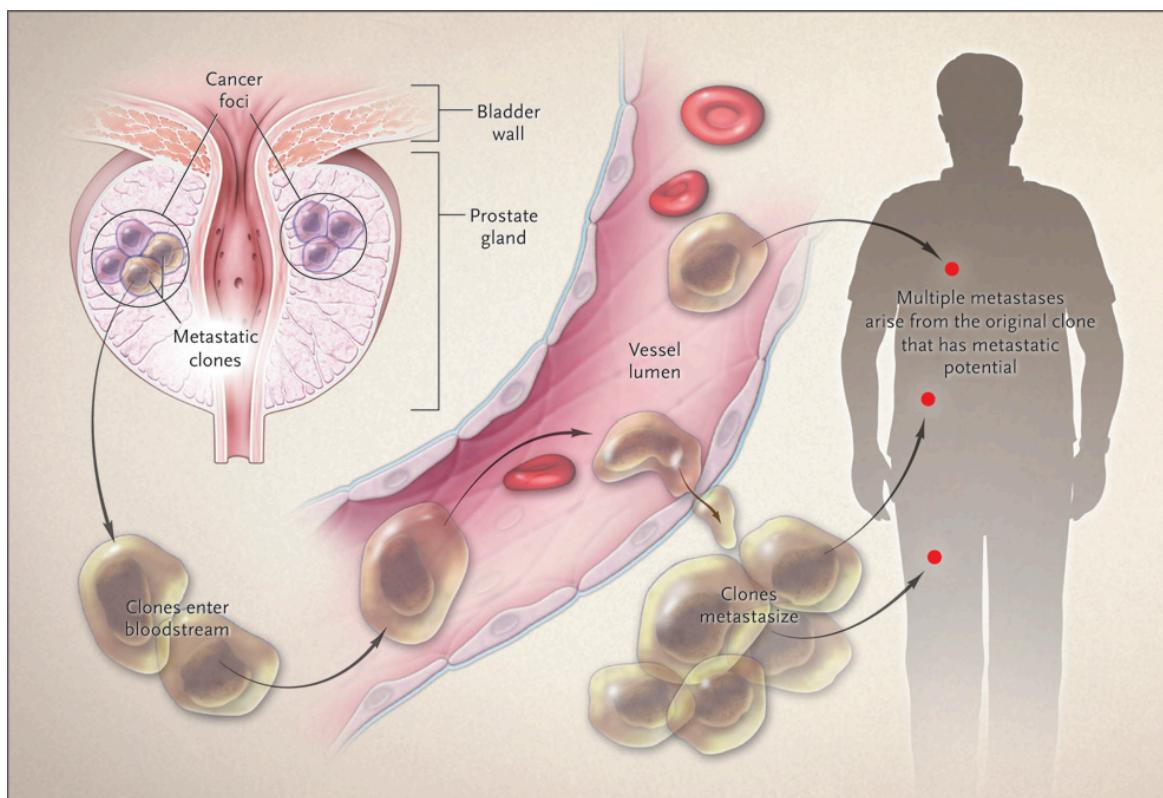
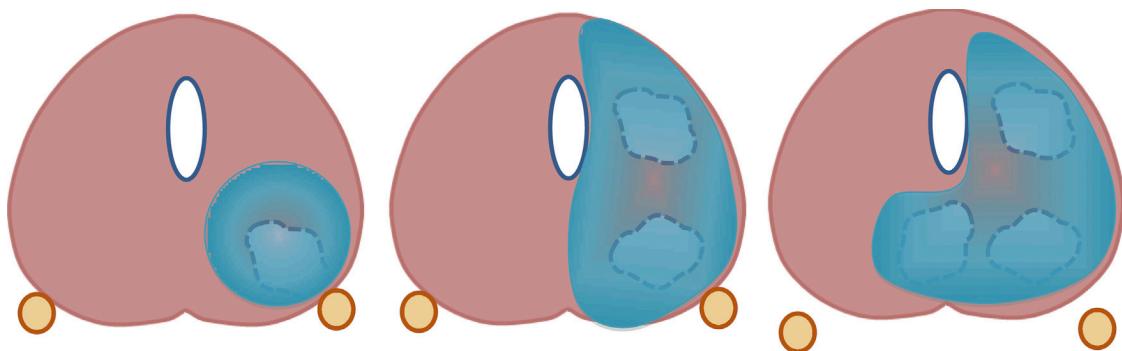


Figura 4. Origen monoclonal de las metástasis en cáncer de próstata. <sup>158</sup>



**Figura 5. Alternativas terapéuticas focales. Ablación dirigida (Target ablation), Hemiablación y ablación zonal.<sup>159</sup>**

Otra evidencia que soporta la seguridad de la terapia focal es que gracias al mapeo genético se ha demostrado en pacientes con cáncer de próstata metastásico que un sólo grupo celular es el responsable de la generación de todas las metástasis en los diferentes órganos.<sup>158</sup> Por eso, aunque existan varios focos con adenocarcinoma de próstata presentes de forma sincrónica en un mismo paciente, como se mencionó anteriormente, sólo uno de ellos tiene un potencial metastásico y es dicho foco el que marcará la evolución de la enfermedad.<sup>157,156</sup> La terapia focal permite tratar dicho foco mientras se preserva el resto del tejido. A día de hoy solamente el tiempo y los resultados oncológicos a largo plazo de la terapia focal permitirán demostrar si la teoría monoclonal y teoría de la Lesión índice son aplicables a la mayoría de los pacientes.

Para la localización de la LI, la imagen diagnóstica más utilizada es la RM, la cual ha demostrado que en combinación con una biopsia dirigida puede lograr una tasa de detección de la LI de hasta un 90%. Más importante aún es el hecho de que la RM puede descartar lesiones clínicamente significativas en el resto del tejido prostático evaluado nuevamente con una precisión del 90%.<sup>160</sup>

Existen diferentes técnicas alternativas para realizar terapia focal, muchas de ellas se encuentran en estudios iniciales, por lo que nos enfocaremos en las dos más utilizadas en la práctica clínica y que cuentan con suficientes datos publicados como para ser reconocidas como alternativas terapéuticas dentro del marco de las guías europeas de urología. Como es lógico, al ser el tema central de nuestro trabajo, profundizaremos de manera más extensa en la técnica HIFU. También mencionaremos brevemente la terapia fotodinámica, al ser otra de las tecnologías emergentes que cuenta con más evidencia publicada (Figura 6).

## INTRODUCCIÓN

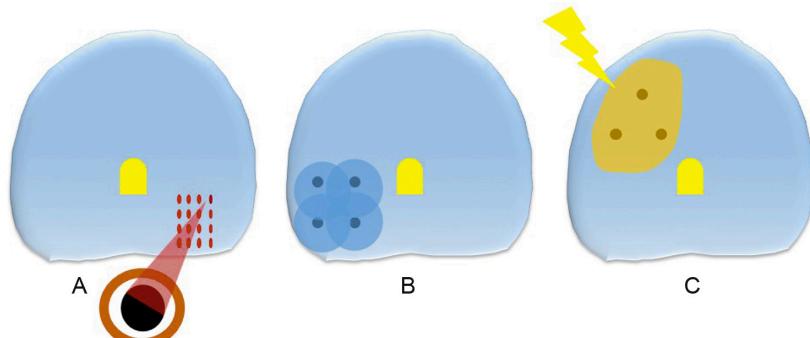


Figura 6. Tipos de terapia focal. (A) Ultrasonido focal de alta densidad. (B) Crioterapia. (C) terapia fotodinámica.

### Crioterapia

La crioterapia es una técnica que aplica energía térmica que mediante temperaturas frías extremas produce ablación del tejido afecto por diferentes mecanismos que incluyen citolisis, apoptosis, lesión vascular con estasis y microtrombosis.<sup>161,162</sup> El procedimiento se realiza mediante la introducción a través del periné de agujas que transmiten frío dentro del área prostática a tratar. Para la protección de los tejidos nobles circundantes se ponen termosensores en el esfínter estriado y la pared rectal, así como una sonda uretral con un sistema de irrigación de calor. Todo el procedimiento es guiado y controlado por imagen ecográfica transrectal. Se realizan dos ciclos de congelamiento alcanzando temperaturas de -40ºC.

Existen al menos 11 series publicadas del uso de la crioterapia, con cerca de 2000 pacientes tratados. La mayoría son retrospectivas e incluyen pacientes de grupo de riesgo bajo, moderado y alto, con una edad media de 68 años y un valor de PSA medio de 6.3ng/dl. La mayoría de ellos realizan una biopsia de control si existe sospecha de recidiva, pero algunos la realizan como parte del protocolo de seguimiento.

En general, los resultados oncológicos de la crioterapia comunican una biopsia de seguimiento positiva con enfermedad clínicamente significativa en un 5.4% de los casos, y de un 13% para enfermedad clínicamente no significativa. La sobrevida global y cáncer específica publicada es del 100%. Sin embargo, la media de seguimiento es de solo 26 meses, un tiempo aún corto para la adecuada evaluación de los resultados oncológicos de una enfermedad de lenta evolución como el cáncer de próstata.

En cuanto a los resultados funcionales, las tasas de conservación de la potencia sexual se encuentran alrededor del 81.5%, y las de continencia urinaria total son del 100%

#### ***Terapia fotodinámica: PDT***

La terapia fotodinámica consiste en la activación a nivel intravascular de una sustancia fotosensibilizadora. Esta sustancia es estimulada a través de fibras láser insertadas de forma transperineal y produce la formación de radicales libres de oxígeno causando trombosis vascular, apoptosis y necrosis en el tejido tratado. La sustancia fotosensibilizadora se administra de forma intravenosa a nivel sistémico.<sup>163,164</sup>

En la literatura se han publicado tres estudios prospectivos con el uso de esta tecnología, con un total de 116 pacientes incluyendo cáncer de próstata de riesgo intermedio y bajo, con una media de edad de 63.9 años y un PSA de 6.4ng/dl. El seguimiento reportado es apenas de 6 meses y todos los estudios realizaron biopsia transrectal de control. La presencia de tumor residual no significativo fue del 45.9% y ninguno de los estudios comunicó la presencia de tumor significativo residual. Tanto la supervivencia global como la supervivencia cáncer específica fue de 100%. El 88.4% de los pacientes conservaron su potencia sexual, mientras que las tasas de continencia urinaria no se encuentran descritas.

#### ***Ultrasonido focalizado de alta intensidad: HIFU***

El ultrasonido focalizado de alta intensidad HIFU por sus siglas en inglés (high-intensity focused ultrasound) es una tecnología que empezó a utilizarse a inicios de los años 90 en Japón y Estados Unidos. Inicialmente, surgió como un tratamiento para la hiperplasia benigna de próstata. Teóricamente, la destrucción del tejido prostático producida por el HIFU disminuiría el tamaño prostático mejorando el flujo miccional. Sin embargo, la retracción prostática producida por la técnica no se tradujo en mejoría de la obstrucción infravesical, incluso el tratamiento total de toda la glándula aumentaba la obstrucción debido a la inflamación y la presencia de tejido necrótico, produciendo retención urinaria en el postoperatorio temprano hasta en un 10% de los pacientes.<sup>32</sup> Dichas experiencias iniciales, aunque fracasaron en la indicación terapéutica, demostraron que el HIFU era una herramienta segura, eficaz y precisa para la destrucción de tejido prostático.<sup>165</sup>

## INTRODUCCIÓN

Desde la segunda mitad de la década de los noventa se inician las primeras experiencias del uso del HIFU para tratamiento del cáncer de próstata. Desde entonces se ha probado “in vitro” y también “in vivo” que su uso para la destrucción del tejido cancerígeno no induce la producción de metástasis,<sup>166,167</sup> y que puede ser administrado de forma segura a través del acceso transrectal.<sup>168,169</sup>

La administración de la terapia se realiza en decúbito supino o en decúbito lateral según el dispositivo usado y bajo anestesia general. Previo al inicio de la terapia, se debe realizar una derivación urinaria suprapúbica en la mayoría de los casos, aunque existen algunos grupos que utilizan un catéter transuretral. Esto se debe a que, debido a la inflamación local a nivel del tejido prostático producido por la técnica, es necesario garantizar la evacuación de la orina durante este periodo inicial que suele durar alrededor de 2 semanas. También es recomendable la limpieza rectal mediante uno o dos enemas para disminuir la posibilidad de infecciones.<sup>170,171</sup>

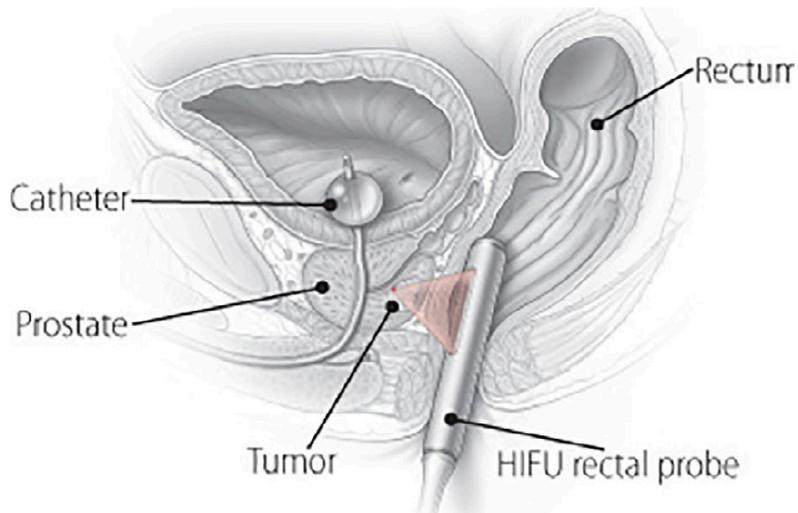
### *Mecanismo de acción del HIFU*

Hoy en día se dispone en el mercado de tres dispositivos diferentes para la realización de terapia HIFU: el Ablatherm® (EDAP-TMS S. A. Vaulx-en-Velin, Francia), el Sonablate® (Focus Surgery Inc., Indianapolis, EE. UU) y el Focus One® HIFU device (EDAP TMS France, Vaulx-en-Velin, Francia). Aunque su mecanismo de funcionamiento es esencialmente el mismo, el Sonoblate® ha destacado porque permite el control en tiempo real del tratamiento administrado.<sup>172,173</sup> Aunque más recientemente se ha introducido en el mercado el Focal One HIFU® (EDAP-TMS S A. Vaulx-en-Velin, France) que permite un mejor tratamiento de la zona anterior y apical prostática, además de poder ajustar el tratamiento en tiempo real guiado por ecografía de manera similar al Sonoblate®.

Las ondas generadas por el ultrasonido generan un efecto térmico y un efecto mecánico que produce ablación del tejido diana mediante daño tisular por desnaturalización proteica y necrosis coagulativa.

### *Ablación prostática con HIFU*

Mediante la concentración parabólica de las ondas de ultrasonido, se produce ablación del tejido tratado a través de dos mecanismos principales: un efecto térmico y un efecto mecánico. El efecto térmico se produce cuando las ondas de ultrasonido son absorbidas por las células diana y son transformadas en calor. El HIFU es capaz de producir rápidos aumentos de temperatura hasta alcanzar los 70-100 C en pocos segundos. El aumento de la temperatura depende de varias características del tejido, como su coeficiente de absorción, su forma, tamaño y su sensibilidad al calor.<sup>174</sup>



**Figura 7. Mecanismo de focalización de las ondas de ultrasonido.**

Por otro lado, el efecto del calor sobre el tejido tratado depende del tiempo de exposición y del nivel de temperatura, lo que se conoce como “dosis térmica”. Al exceder el umbral de tolerancia se produce daño tisular por desnaturización proteica y necrosis coagulativa. Una de las mayores ventajas del HIFU es la precisión geográfica con la cual se puede administrar el calor a tejidos diana, ya que existe un marcado gradiente de temperatura entre el tejido tratado y los tejidos adyacentes. Dicho gradiente permite tratar el tejido prostático mientras se preservan estructuras nobles como el esfínter externo, el recto o las bandeletas neurovasculares.<sup>175</sup>

El efecto mecánico se produce por la existencia de presión negativa producida por las ondas de ultrasonido en el tejido diana.<sup>174</sup> Esta presión negativa produce burbujas dentro de las células las cuales eventualmente colapsan y causan daño al tejido que las rodea.<sup>176</sup> El área del tejido dañado por cada explosión de ultrasonido se denomina “lesión primaria”. Esta área es pequeña ( $1.7 \times 19-26 \text{ mm}^2$ ) y muy delimitada del tejido adyacente (Figura 8). Para lograr la ablación de las áreas deseadas se deben realizar múltiples “lesiones primarias” adyacentes hasta conseguir el tamaño de área total que se busca tratar (Figura 9). Esto se logra con el movimiento del transductor para lograr cambiar el punto focal de las ondas de ultrasonido (Figura 10).<sup>177,178</sup>

## INTRODUCCIÓN

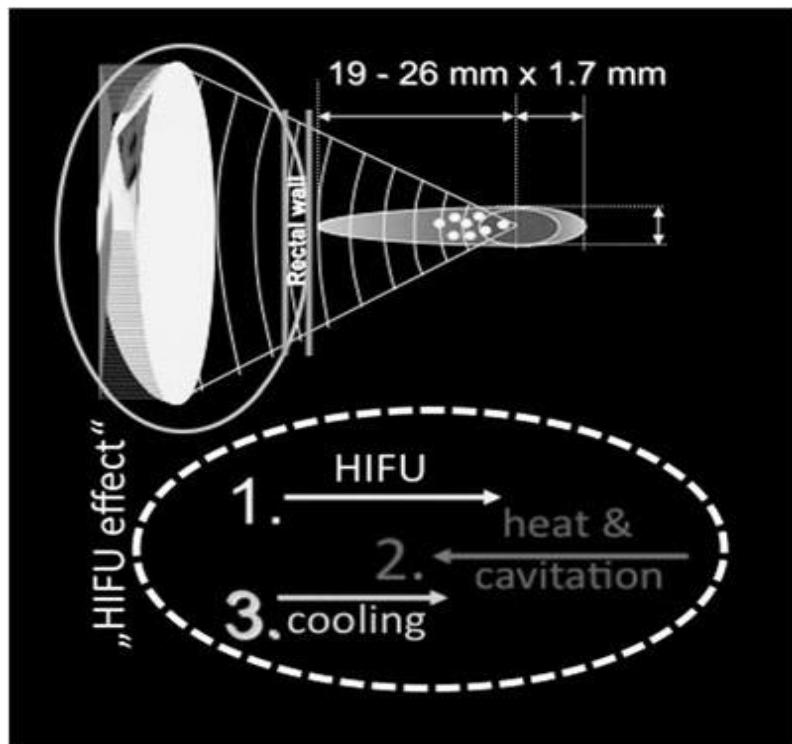


Figura 8. Principio físico de la terapia con ultrasonido focal de alta intensidad.<sup>170</sup>

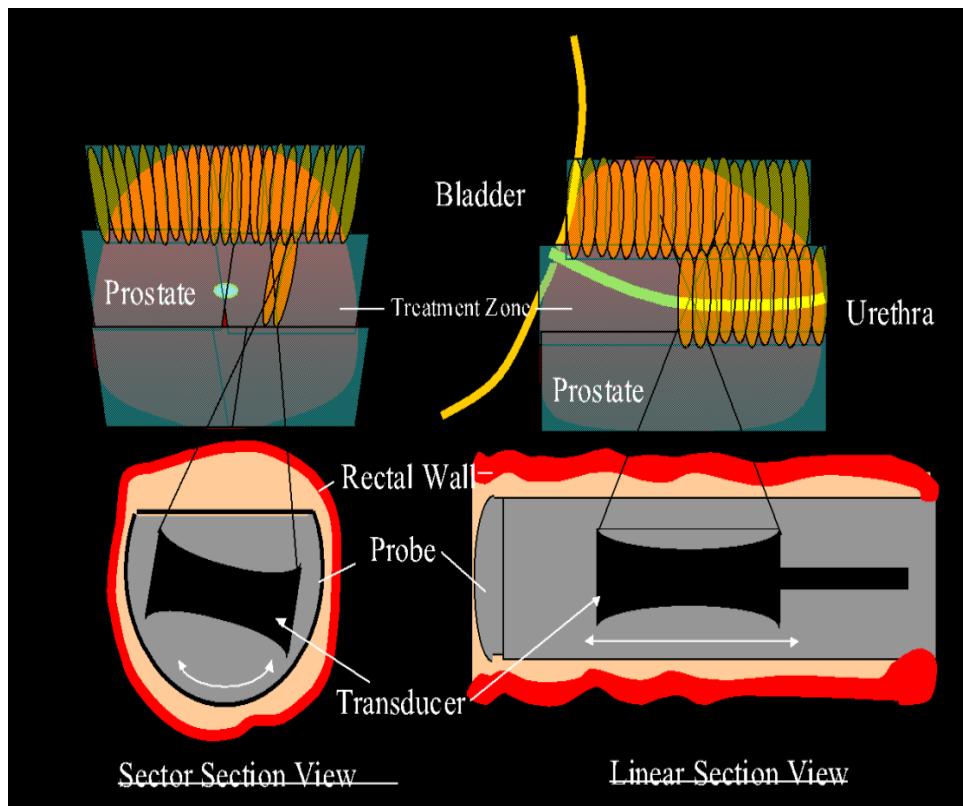
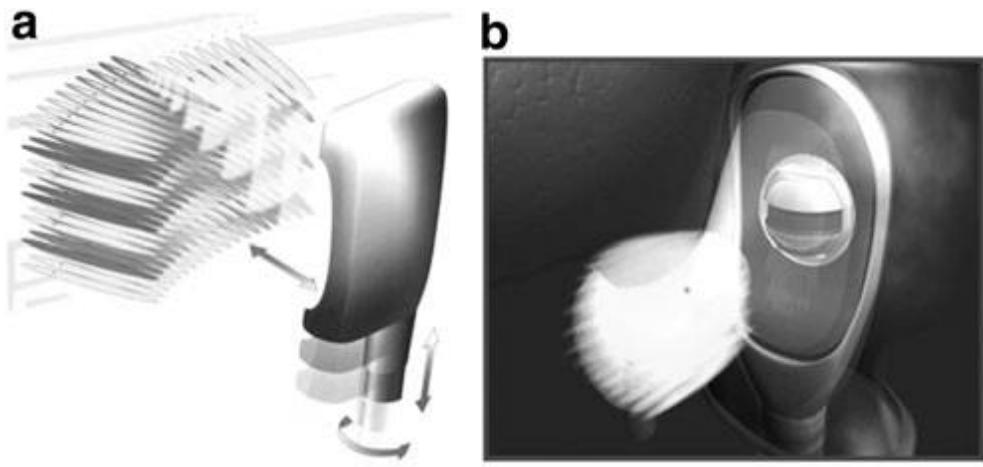
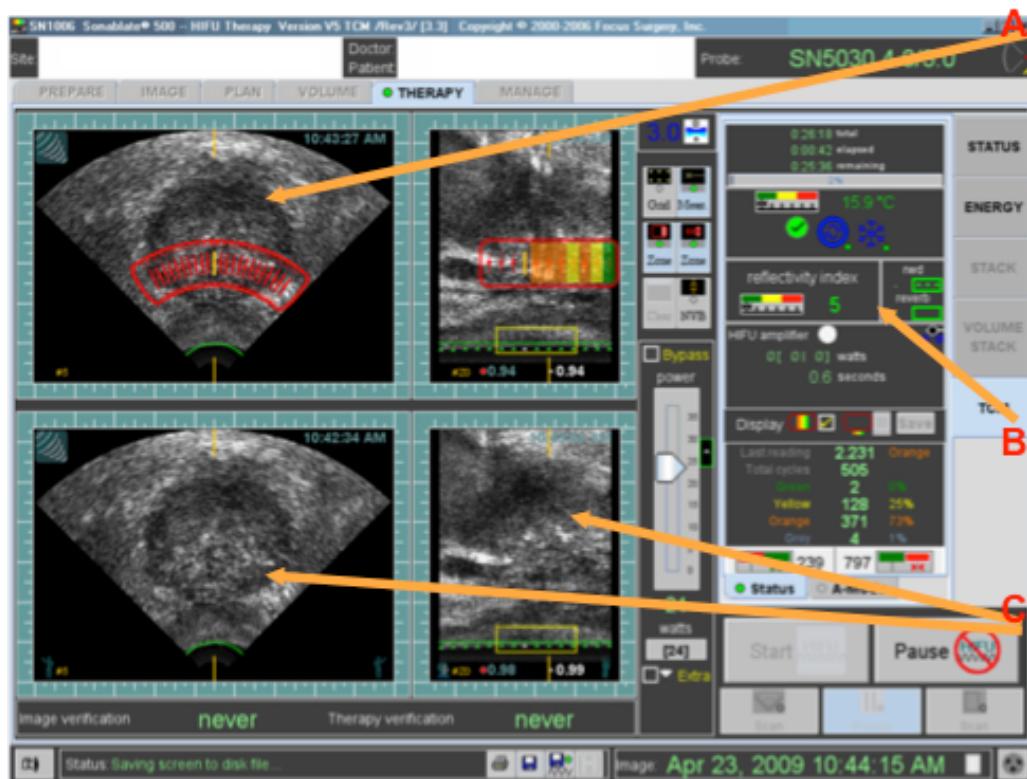


Figura 9. Secuencia de "lesiones diana".



**Figura 10.** Tratamiento mediante múltiples lesiones focales en paralelo (algoritmo de movimiento del transductor).<sup>170</sup>

La sonda de ultrasonido de Sonablate cuenta con una lente multi-focal 3.0/4.0 (elemento 4 cm/3 cm de distancia focal). La combinación de los dos elementos en la misma sonda permite realizar la terapia y controlarla mediante imagen con excelente resolución (elementos 8.5 Mhz). Así mismo, dichos elementos permiten realizar controles de seguridad mediante la monitorización automática de la temperatura y la distancia de la pared rectal (Figura 11).



**Figura 11.** (A) Imágenes en tiempo real. (B) Temperatura y reflectividad en tiempo real. (C) Imagen de referencia Pre-tratamiento en dos planos.

## INTRODUCCIÓN

Tras obtener las imágenes ecográficas pre-tratamiento, se realiza sobre ellas la planificación del mismo. Se divide la próstata en tres segmentos: anterior, medio y posterior.

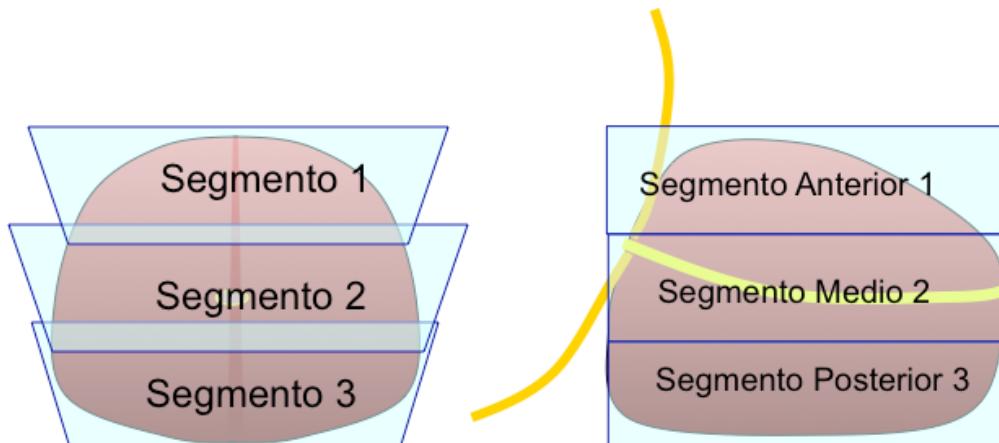


Figura 12. División de la anatomía prostática en tres segmentos.

El tratamiento se inicia de derecha a izquierda y de anterior a posterior.

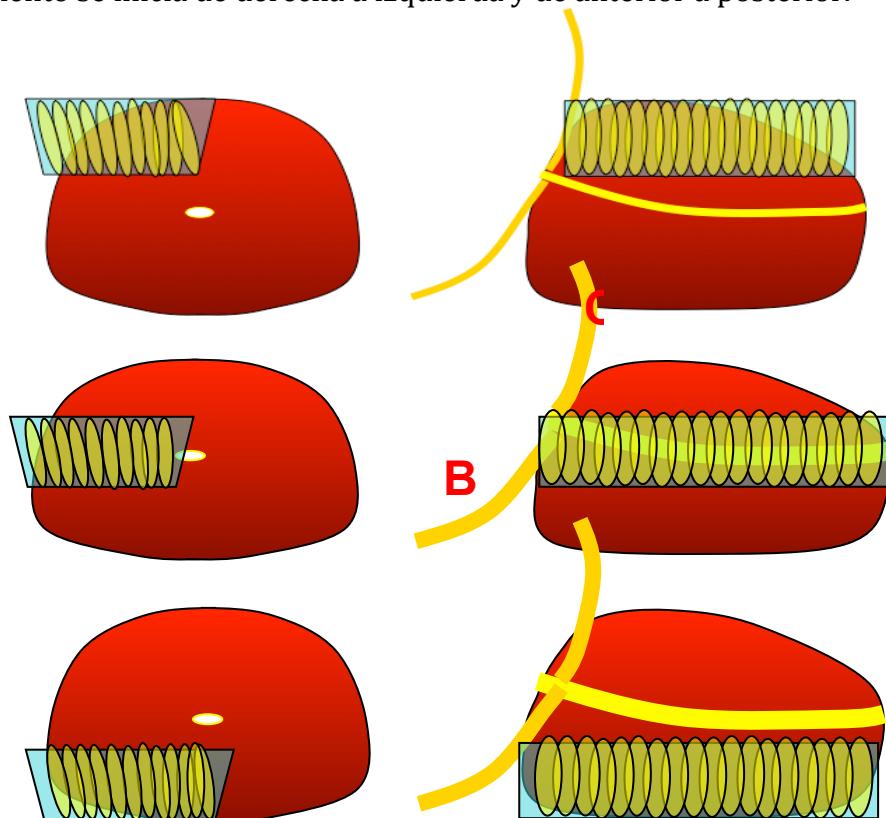


Figura 13. Estrategia de tratamiento para hemiablación del lóbulo prostático derecho.

Se trata primero el segmento anterior con la sonda en la posición de 4 cm de distancia focal ya que las estructuras de la cara anterior prostática se encuentran a mayor distancia de la sonda del HIFU (Figura 14). Se aplica la máxima potencia posible, siendo 40-45 W suficiente para alcanzar los 100 C en el área de tratamiento. Para saber que se trabaja con la temperatura óptima y evitar un sobrecalentamiento, la terapia es monitorizada con imágenes de los grados de "Uchida". Estas imágenes se observan como pequeñas explosiones de color blanquecino en la ecografía y su presencia indica que en el tejido tratado están apareciendo burbujas de aire. Estas burbujas son generadas por el aumento de temperatura local que produce que el tejido se evapore en forma de aire.

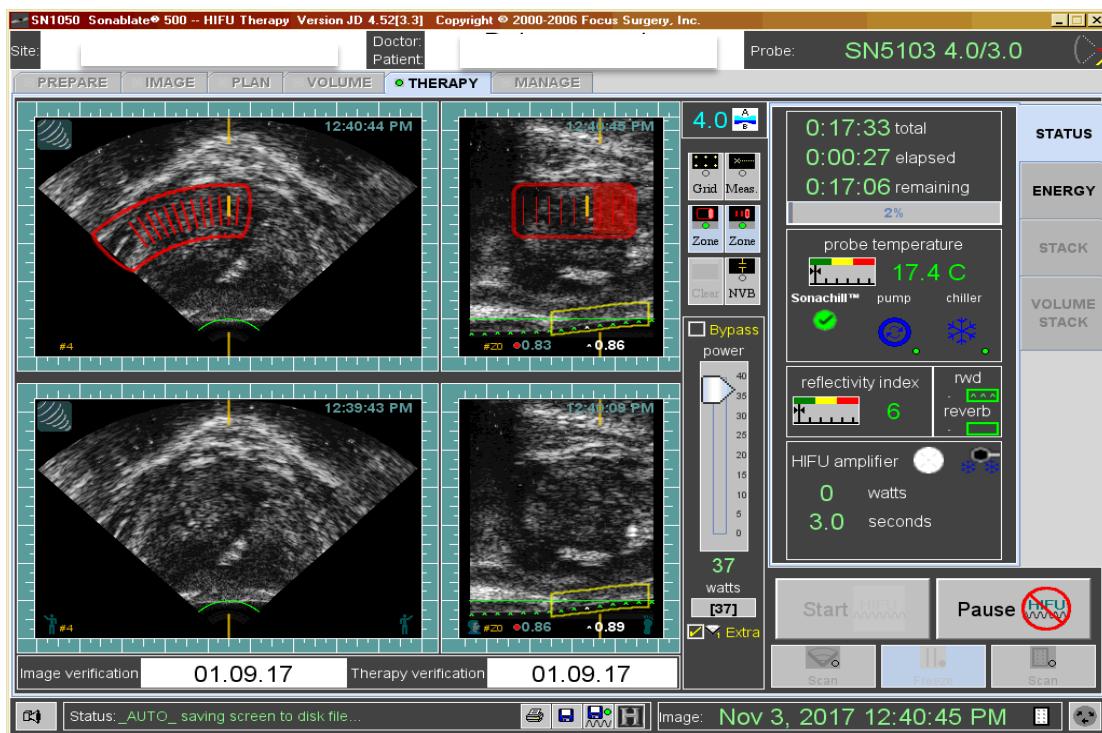
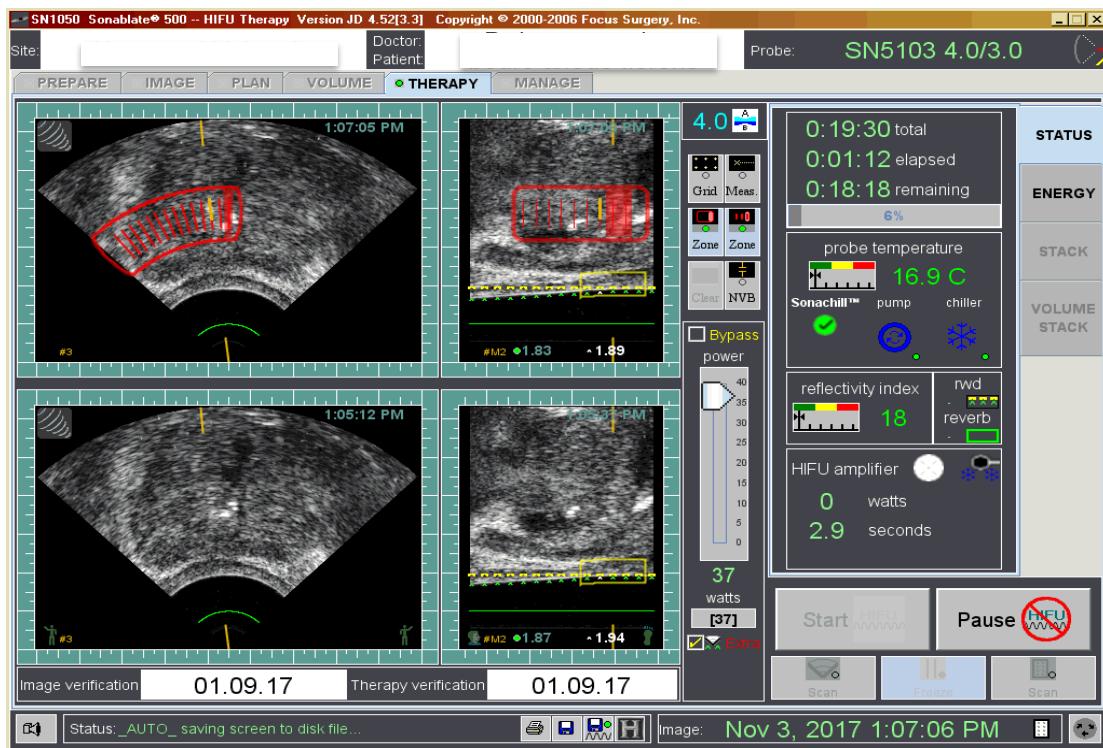


Figura 14. Terapia hemi-HIFU lóbulo derecho segmento anterior.

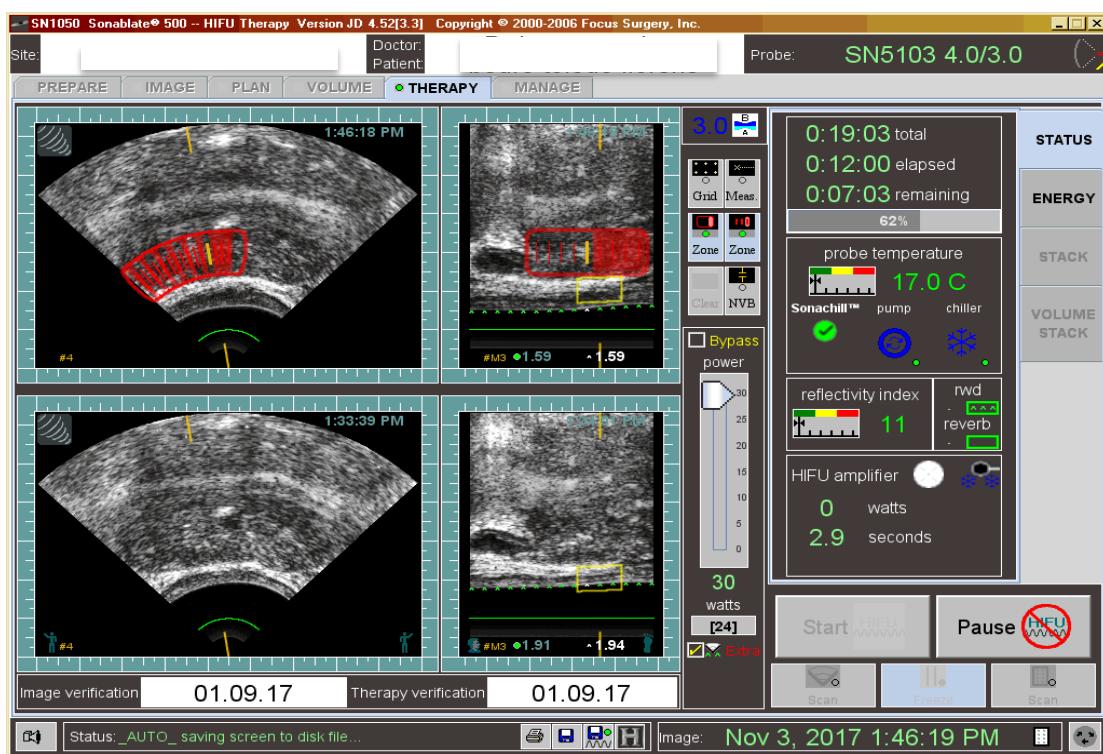
Posteriormente, se realiza el tratamiento del segmento medio. Este segmento también se trata con la sonda en la posición de 4 cm de distancia focal, pero al encontrarse más cerca del transductor, se requiere menor nivel de potencia para lograr el efecto deseado (30-35 W). Esta energía suele ser suficiente ya que las ondas de ultrasonido no tienen que atravesar tantas estructuras y, por tanto, disminuirán su atenuación durante este trayecto (Figura 15).

## INTRODUCCIÓN



**Figura 15. Terapia hemi-HIFU lóbulo derecho segmento medio.**

Por último, se trata la zona prostática más cercana al recto con la sonda en posición de 3 cm de distancia focal y aplicando en este caso en torno a 20-25 W (Figura 16).



**Figura 16. Terapia hemi-HIFU lóbulo derecho segmento medio.**

La sonda de 3 cm de distancia focal produce “lesiones primarias” más pequeñas, de 19 mm x 1.7 mm, lo que permite también un mayor grado de control de la evolución y desarrollo de la lesión térmica en esta zona cercana al recto.

#### *Indicaciones de la terapia focal con HIFU*

Dentro de las patologías urológicas, actualmente el HIFU se usa únicamente para el tratamiento del cáncer de próstata. Inicialmente se indicó en neoplasias localizadas (T1-2N0M0) con un Gleason <6 en pacientes no candidatos a cirugía por su edad o estado de salud, o en aquellos pacientes que no desearan ser tratados con RT o cirugía debido a sus efectos secundarios.<sup>169</sup> Tras las experiencias iniciales, su uso se ha ampliado y se ha utilizado como terapia de rescate tras RT o tratamiento hormonal, y como terapia cito-reductora dentro del manejo multimodal de pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) o localmente avanzado (T3-4N0M0).<sup>179,180</sup> También se ha utilizado exitosamente en el tratamiento de pacientes con neoplasias de riesgo intermedio y de alto riesgo.<sup>181,182</sup>

En los primeros trabajos publicados con uso de HIFU para el tratamiento del cáncer de próstata se realizó la ablación completa de todo el tejido prostático.<sup>169,181-183</sup> Posteriormente, con la mejoría en las pruebas de imagen que permiten la identificación de las lesiones sospechosas, el interés en el uso de esta técnica se ha centrado en el tratamiento focal. En consecuencia, hoy en día la mayoría de los grupos que trabajan con HIFU realizan ablaciones focales del tejido tumoral, o hemi-ablaciones del lado prostático afecto, preservando el resto del tejido y logrando así unos resultados funcionales superiores.

Inicialmente, la terapia focal se consideró únicamente para pacientes con unos criterios de selección muy estrictos, que se limitaban a pacientes de muy bajo riesgo con un PSA menor de 10ng/ml, ausencia de Gleason 4 y 5, y menos del 33% de cilindros afectos, esencialmente como una alternativa a la vigilancia activa.<sup>184</sup> Sin embargo, los buenos resultados obtenidos han provocado un cambio de paradigma y dichas indicaciones se han ampliado.

Hoy se considera que existen dos perfiles principales de pacientes que pueden beneficiarse de la terapia focal con HIFU. Los primeros son aquellos con un cáncer de próstata de riesgo intermedio, y los segundos son aquellos pacientes de bajo riesgo que no desean entrar en un protocolo de vigilancia activa y que prefieren recibir un tratamiento inmediato con menos efectos secundarios.<sup>88</sup> No obstante, dado que la vigilancia activa ha demostrado su seguridad, hay autores que consideran la terapia focal como un sobretratamiento, ya que no está exenta de efectos secundarios.<sup>185</sup>

## INTRODUCCIÓN

Por otro lado, el documento de consenso en terapia focal recomienda limitar el uso de terapia focal para pacientes entre 40 y 80 años y con una expectativa de vida mayor a 10 años.<sup>88</sup>

En el caso concreto de la terapia con HIFU, un volumen prostático mayor de 50mL puede ser una contraindicación relativa debido a que la distancia máxima focal está limitada a una longitud concreta. Sin embargo, existen grupos que han conseguido buenos resultados realizando previamente una RTU-P o un bloqueo hormonal para disminuir el tamaño total de la glándula permitiendo el tratamiento con HIFU.<sup>179,186,187</sup>

### Dinámica miccional y continencia urinaria

La continencia urinaria y la dinámica miccional del hombre involucran varios mecanismos y estructuras que de forma interrelacionada logran hacer de la micción una función consciente controlada de forma central. A continuación se presenta un breve repaso de la anatomía funcional y la fisiología miccional masculina haciendo énfasis en aquellas estructuras involucradas en la continencia urinaria que pueden ser lesionadas durante el tratamiento del cáncer de próstata.

### Anatomía básica del tracto urinario inferior masculino

#### *Vejiga urinaria*

La vejiga ubicada en la profundidad de la pelvis ósea tiene la capacidad de almacenar crecientes volúmenes de orina sin un aumento proporcional en la presión intravesical, lo que se conoce como “compliance” o acomodación vesical. Tiene una capacidad aproximada promedio de 500 ml, pero es capaz de acomodar volúmenes mucho más elevados en momentos puntuales como la retención aguda de orina o de forma crónica en pacientes con retención crónica de orina.<sup>44</sup>

La vejiga está cubierta en su parte interior por el urotelio, una capa compuesta usualmente por 6 filas de células transicionales. Esta compuesta por tres capas de fibras musculares lisas. La más profunda y en contacto con el urotelio se dispone de manera longitudinal, la capa media se compone de fibras circulares y la capa más externa se compone de fibras dispuestas nuevamente en forma longitudinal. La zona

más inferior de la vejiga conocida como cuello vesical es morfológica y farmacológicamente diferente del resto del detrusor, sus fibras son más delgadas y se continúan con las fibras musculares lisas de la uretra a nivel del Veru montanum.<sup>188</sup>

A nivel del cuello vesical, la capa intermedia de fibras musculares forma una red circular conocida como esfínter preprostático, el cual es responsable de la continencia a este nivel. Se ha demostrado que cuando este mecanismo se encuentra íntegro es capaz de preservar la continencia en hombres que han perdido la capacidad funcional del esfínter estriado. El esfínter periprostático y el cuello vesical masculino presentan una gran densidad de fibras adrenérgicas cuyo estímulo es responsable del cierre del complejo esfinteriano durante la eyaculación; así su lesión o bloqueo farmacológico son causantes de eyaculación retrógrada. Por el contrario, el resto del músculo detrusor está densamente inervado por fibras predominantemente parasimpáticas.<sup>44</sup>

### *La próstata*

Este órgano se ubica a continuación de la porción inferior de la vejiga, abrazando a la uretra proximal. Está rodeado de colágeno, elastina y cubierta por fibras de músculo liso que en su parte posterior se fusionan formando la fascia de Denonvilliers. Dicha fascia se encuentra separada del recto por una fina capa de tejido areolar. La capsula prostática se continua de forma lateral con la fascia endopélvica y a nivel del ápex anteriormente con los ligamentos puboprostáticos.

Los nervios cavernosos corren de forma posterolateral a la próstata dentro de la sustancia parietal de la fascia lateral prostática (fascia endopélvica) y el ápex prostático se continua con el esfínter estriado uretral.<sup>188</sup>

### *El esfínter estriado*

El esfínter estriado o voluntario está formado por dos componentes: el esfínter prostatomembranoso intramural, que a su vez se divide en esfínter estriado prostático y en esfínter membranoso; y el esfínter periuretral estriado. Funcionalmente, no se han encontrado diferencias, por lo que se consideran como una sola entidad funcional.

El esfínter estriado se encuentra justo por debajo del ápex prostático rodeando la uretra membranosa la cual se extiende desde el ápex prostático hasta la membrana

## INTRODUCCIÓN

perineal. El esfínter estriado tiene forma de anillo de sello más ancho en su base, porción más distal, y más delgado en su porción proximal que atraviesa el hiato urogenital para unirse al ápex prostático. En la parte más distal del esfínter, las fibras no se unen y adquieren forma de omega ( $\Omega$ ) insertándose posteriormente en el cuerpo perineal que le da anclaje y soporte. Contiene fibras nerviosas tipo I (fibras lentas) diseñadas para mantener el tono de la contracción.<sup>188</sup>

Por su situación y estrecha relación con el ápex prostático, el esfínter estriado es especialmente susceptible a lesionarse durante la cirugía prostática y durante cualquier técnica que involucre alteración de la estructura apical prostática. Su lesión inevitablemente conlleva a perdida de la continencia urinaria. La siguiente imagen ilustra las relaciones de los órganos anteriormente mencionados.

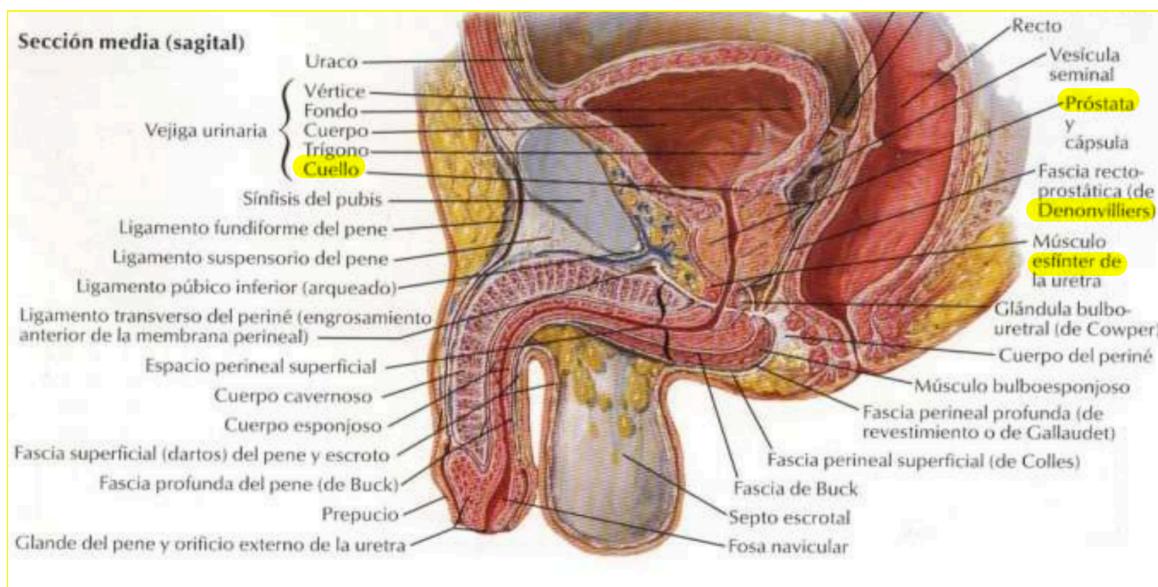


Figura 17. Anatomía genitourinaria masculina.<sup>189</sup>

### Musculatura periuretral

Existe también un esfínter periuretral que está compuesto por las fibras del músculo pubococcígeo. Está formado por fibras mixtas de contracción rápida y lenta. Las de contracción rápida son de mayor diámetro y son las responsables de la continencia durante el esfuerzo, también pueden iniciar el final voluntario de la micción junto con el esfínter estriado. Las fibras de contracción lenta son más abundantes y son las encargadas de mantener el tono pélvico para elevar ligeramente la próstata, la vejiga y el recto en los momentos en que se incrementa la presión abdominal, permitiendo que el resto del complejo esfinteriano ejerza de forma más efectiva su control sobre

la continencia urinaria. La relajación voluntaria de esta musculatura facilita el descenso de los órganos pélvicos provocando una estimulación refleja del detrusor para iniciar la micción. También de forma refleja, la contracción voluntaria de estos músculos produce inhibición de los impulsos activadores de las fibras del detrusor, lo que se traduce en una relajación vesical refleja.<sup>190</sup>

### *Inervación del tracto urinario inferior*

El almacenamiento de orina en la vejiga es un proceso autónomo, pero la micción es un proceso voluntario. La micción está regulada por el sistema nervioso central, en su coordinación participan la corteza cerebral, el tronco cerebral y la medula espinal.

En la corteza central, el área paracentral, es la porción cerebral que decide si es un momento oportuno para orinar. Dicha región interactúa con el centro pontino en el núcleo de Barrington del tronco cerebral para controlar la micción de forma voluntaria. Es el núcleo de Barrington el que controla las contracciones vesicales y esfinterianas.

En la médula se originan los reflejos que inician la micción cuando la tensión de la vejiga alcanza un umbral determinado. Sin embargo estos reflejos pueden ser inhibidos de forma voluntaria por los segmentos superiores de la corteza y el centro pontino, si así se desea. En la Médula la región sacra S2-S4 aporta la inervación parasimpática al detrusor. En S2 también encontramos el Núcleo de Onuf que inerva los músculos estriados de uretra y suelo pélvico. También en la médula en la región toraco-lumbar se encuentran los segmentos T10-L2 que aportan la inervación simpática al detrusor y a la uretra.

En cuanto al sistema nervioso periférico, son tres los principales nervios involucrados en el control de la micción, nervios pélvicos, hipogástricos y pudendos. Los nervios pélvicos parten de la región sacra de la medula y llevan inervación parasimpática al detrusor produciendo su contracción. Los nervios hipogástricos se originan en la región toraco-lumbar y proporcionan inervación simpática al detrusor y a la uretra, manteniendo la relajación del detrusor y la contracción del esfínter uretral durante el llenado. Por último los pudendos se originan en el Núcleo de Onuf y son los encargados de la contracción y relajación de los músculos estriados del suelo pélvico y del esfínter.<sup>188</sup>

## INTRODUCCIÓN

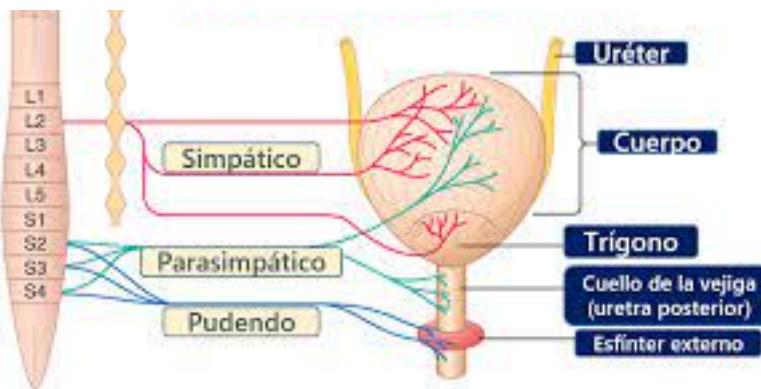


Figura 18. Inervación periférica de la micción.<sup>191</sup>

### Fisiología de la micción y la continencia

El llenado vesical inicia la transmisión de impulsos desde la vejiga a través de los nervios hipogástricos en la médula toraco-lumbar, a su vez la médula a través de los mismos nervios envía impulsos inhibitorios para mantener relajada la vejiga y aumentar la contracción del músculo liso del cuello vesical y de la uretra prolongando así la fase del llenado y evitando la incontinencia. Por su parte desde la región sacra de la médula el nervio pudendo envía impulsos para mantener la contracción del esfínter estriado reforzando la continencia. El compromiso de cualquiera de los dos mecanismos responsables de mantener la continencia origina diferentes grados de incontinencia.<sup>188</sup>

Tras haber alcanzado cierto punto de estiramiento en las fibras del detrusor durante el llenado, los nervios pélvicos de la región sacra espinal envían impulsos que transmiten esta información a la médula quien a su vez los envía al centro pontino de regulación de la micción. El centro pontino integra esta información con la enviada desde la corteza cerebral acerca de cuando es el momento oportuno para que se produzca la micción. Tras un periodo de maduración en la infancia, la corteza cerebral es la que gobierna la fase consciente del ciclo miccional.<sup>188</sup>

Si se toma la decisión de iniciar la micción, la corteza cerebral envía impulsos a través de la médula, desde la región sacra a través de los nervios pélvicos se envía información al detrusor para generar una contracción. En el mismo momento, el centro pontino envía información al área toraco-lumbar medular para enviar impulsos inhibitorios a través de los nervios hipogástricos que son los responsables de mantener el detrusor relajado durante la fase de llenado. Por último los nervios

pudendos producen una relajación del esfínter estriado y la musculatura del suelo pélvico permitiendo la salida de orina. Estos tres mecanismos simultáneos producen el vaciamiento vesical.<sup>44</sup>

### Incontinencia urinaria tras prostatectomía radical

Es difícil determinar la incidencia real de la incontinencia urinaria tras prostatectomía radical. La gran variabilidad de definiciones de continencia y a la dificultad para estandarizar la recogida de datos son algunas de las razones que lo explican. Por otro lado la enorme variabilidad de técnicas y tecnologías existentes complica aún más el panorama. Por último la experiencia del cirujano también contribuye a ampliar dicho rango, pues los resultados de centros de alto volumen y bajo número de cirujanos tienden a tener mejores resultados.

En cuanto a la prostatectomía radical la mayoría de las revisiones de datos evidencian un amplio rango de incontinencia de entre 1-87%,<sup>192</sup> sin embargo, las publicaciones de casos de un solo centro de alto volumen o mejor aún de un solo cirujano disminuyen este amplio rango y muestran excelentes resultados incluso en cirugía abierta alcanzando tasas de continencia del 91%.<sup>193</sup> El problema es que dichas tasas no siempre son reproducibles en centros de menor volumen, ni por todos los cirujanos.

Con la popularización de la cirugía robótica aparece la posibilidad de mejorar los resultados funcionales. Si bien es cierto que no se han podido demostrar mejores tasas de continencia urinaria estadísticamente significativas en muchos de los estudios que comparan las diferentes técnicas,<sup>194,195</sup> la evidencia parece demostrar que con el robot existe una menor curva de aprendizaje y se consiguen unos buenos resultados extrapolables a un mayor número de cirujanos.<sup>196</sup>

El mecanismo fisiopatológico exacto tras la incontinencia post-prostatectomía no está completamente claro, en muchos casos parece existir una lesión del esfínter estriado en el momento de la disección del ápex prostático. La preservación del mecanismo funcional de este esfínter es probablemente el factor más importante en la conservación de la continencia.<sup>197</sup> Existe evidencia de que la preservación de la zona existente desde el Veru montanum hasta el bulbo del pene es fundamental para la continencia.<sup>198,199</sup>

También se ha demostrado que la preservación de las bandeletas neurovasculares no es solo importante para la conservación de la erección, si no que también constituye

## INTRODUCCIÓN

un riesgo independiente para padecer incontinencia urinaria. La conservación de bandeletas favorece la recuperación precoz de la continencia.<sup>200</sup> Por otro lado maniobras como la conservación del cuello vesical, la preservación de los ligamentos puboprostáticos o de los ángulos de las seminales “tip-sparing prostatectomy” no han demostrado mejorar las tasas de continencia a largo plazo.<sup>201</sup>

Otros mecanismos que contribuyen a la aparición de incontinencia son: las disfunciones vesicales como la hiperactividad, o la disminución de la contractilidad, ambas se han relacionado con denervación vesical en el momento de la cirugía.<sup>192</sup> se ha demostrado la presencia de disfunción vesical hasta en un 34-45% de los pacientes tras prostatectomía radical, pero como única causa de la incontinencia urinaria solamente puede explicar el 1.5-4% de los casos.<sup>188</sup> La obstrucción infravesical secundaria a estenosis de la anastomosis uretrovesical también se ha relacionado con la presencia de incontinencia urinaria y de hiperactividad vesical tardías secundaria.<sup>192</sup>

Además de los factores relacionados con la técnica quirúrgica, también existen factores de riesgo intrínsecos que predisponen a la aparición de incontinencia urinaria. La edad por encima de 70 años, la presencia de hiperactividad vesical previa o de obstrucción infravesical conllevan un riesgo mayor de incontinencia urinaria tras la cirugía.<sup>201</sup>

### Incontinencia urinaria tras radioterapia de próstata

La radioterapia como tratamiento del cáncer de próstata también conlleva un riesgo de incontinencia urinaria. La incidencia real, al igual que sucede con la prostatectomía radical, es difícil de establecer dada la enorme variabilidad de definiciones existentes en la literatura. Se considera que la tasa de incontinencia urinaria tras radioterapia se encuentra entre un 10-30%,<sup>202</sup> siendo aún más prevalente si se realiza en pacientes previamente tratados con prostatectomía radical, aún cuando tras la cirugía no padecieran incontinencia secundaria.<sup>203</sup> Por otro lado a diferencia de la incontinencia urinaria tras prostatectomía radical, la incontinencia tras radioterapia tiende a debutar meses o incluso años tras la realización del tratamiento.<sup>204</sup>

Por su íntima relación anatómica con la próstata la vejiga es un órgano susceptible de daño secundario a radioterapia. Dentro de los posibles mecanismos relacionados con la aparición de incontinencia urinaria tras la radioterapia destaca la producción de una micción disfuncional e incluso de retención urinaria. Existen dos causas

principales, por un lado la aparición de fibrosis por daño directo y remodelación desorganizada de las fibras musculares del detrusor. Y por otro lado, isquemia y fibrosis de los vasos sanguíneos vesicales circundantes que contribuyen también a producir isquemia crónica de la pared vesical. Se ha demostrado que tras 6-12 meses post-radioterapia la capacidad funcional vesical disminuye en promedio en 54ml.<sup>205</sup>

De forma similar también puede producir alteraciones en el esfínter urinario estriado, y se ha visto que los músculos del suelo pélvico también pueden sufrir alteraciones que están relacionados con la dosis administrada total.<sup>188</sup> Por otro lado, existen estudios que están demostrando que al menos a corto plazo, el hipofraccionamiento no parece aumentar las tasas de incontinencia urinaria.<sup>141</sup>

Una de las consecuencias más comunes de la radioterapia y especialmente de la braquiterapia es la aparición o empeoramiento de los síntomas obstructivos del tracto urinario inferior. Se ha demostrado que hasta un 8.3% de los pacientes requieren cirugía desobstructiva tras ser tratados con braquiterapia.<sup>206</sup> Adicionalmente aquellos pacientes que son sometidos a resección transuretral de próstata tras radioterapia, presentan mayores tasas de incontinencia post RTU-P comparados con pacientes no irradiados, llegando a una incidencia de hasta de un 33%.<sup>207</sup>

### **Incontinencia urinaria tras terapia focal de próstata**

Al igual que en el presente trabajo, la mayoría de la literatura que aborda la terapia focal para el cáncer de próstata utiliza el HIFU como técnica ablativa, por ello nos centraremos especialmente en esta técnica para evaluar las consecuencias a nivel funcional del tracto urinario inferior.

La definición exacta de continencia varia en los diferentes estudios, algunos definen incontinencia como el uso de una o más compresas al día, pero existen otros que permiten el uso de hasta una compresa de seguridad dentro de la definición de pacientes continentes lo que se conoce como “continencia social”.<sup>208</sup>

En cuanto a la severidad de la incontinencia urinaria la mejor forma de evaluarla es sin duda la utilización del test de la compresa, sin embargo, no suele utilizarse en las publicaciones que describen los efectos funcionales de la terapia focal. Por el contrario las series indican únicamente la existencia o no del uso de compresas como definición de incontinencia y su severidad.

## INTRODUCCIÓN

Si es bastante extendido, el uso de cuestionarios validados, los más utilizados para evaluar la continencia y los síntomas de tracto urinario inferior son el IPSS (international prostate symptom score), el ICS-SF (international continence society male short form).

Según lo que describe la literatura, los resultados de la terapia focal con HIFU son excelentes desde el punto de vista de la incontinencia urinaria. La mayoría de los estudios hablan de que la continencia no se ve afectada por la terapia, reportando tasas de continencia de un 100% en muchos casos.<sup>209, 210</sup>

La evidencia parece demostrar que la terapia focal con HIFU genera un impacto negativo inicial de la continencia urinaria, aunque en menor medida que otras alternativas terapéuticas. Esto se ve reflejado en que las tasas de continencia iniciales a los 3 y 6 meses que son muy inferiores a las encontradas al año, encontrando tasas de tan solo 86-98% de pacientes continentes.<sup>211,212</sup> Dicha afectación tiende a recuperarse durante los primeros 12 meses.<sup>213,211,212,214</sup>

Por último, muchos de los trabajos publican que tras la terapia con HIFU existe una mejoría de los síntomas del tracto urinario inferior, especialmente en relación al componente obstructivo, que se ve reflejado en mejores puntuaciones del IPSS tras 12 meses de realización de la terapia.<sup>209</sup>

## Aparato reproductor masculino y la función eréctil

### Anatomía básica

#### *Estructura del pene*

El pene está compuesto por tres estructuras cilíndricas, dos cuervos cavernosos y un cuerpo esponjoso que contiene la uretra, estas tres estructuras están cubiertas por tejido conectivo y piel. La longitud del pene del hombre adulto varia enormemente según si se encuentra en estado flácido o en erección pero en promedio suele tener una longitud de 8cm en estado flácido a 13 en estado de erección medidos desde la unión pubopeneana hasta el meato uretral.<sup>7</sup>

La túnica albugínea es una red de tejido conectivo rico en colágeno, está estructurada en dos capas que cubren los cuerpos cavernosos aportándoles rigidez, flexibilidad y fuerza, su integridad es vital para dar soporte al tejido eréctil. Se extiende desde el glande hasta insertarse en la crura proximalmente. La capa externa de la albugínea parece desempeñar un importante papel en la compresión venosa eferente durante

la erección. En contraste el cuerpo esponjoso carece de esta envoltura más firme, lo que le permite mantener una baja presión durante la erección.

Hay dos ligamentos que le dan soporte externo al pene: el ligamento fundiforme proveniente de la fascia de Colle's y el ligamento suspensorio proveniente de la fascia de Buck. Su principal función es la sujeción de la túnica albugínea de los cuerpos cavernosos al pubis.

Los cuerpos cavernosos son dos cilindros que se originan en la crura, originada en la rama isquiopública. Emergen como dos estructuras con un septo que los separa de manera incompleta. Además del septo y la albugínea, contienen los pilares intracavernosos. Dentro de la albugínea están interconectados los sinusoides, separados por músculo liso y rodeados por fibras de tejido elástico y colágeno. Las arterias helicinas y los nervios cavernosos terminales están íntimamente relacionados con dicho músculo liso. Así cada cuerpo cavernoso contiene un conglomerado de sinusoides que son más grandes en el centro y se hacen más finos hacia la periferia.

La estructura del glande y el cuerpo esponjoso es similar a la de los cuerpos cavernosos pero con sinusoides de mayor tamaño, la túnica albugínea es mucho más delgada (solo una capa) en el cuerpo esponjoso y está ausente en el glande.

### *Irrigación peneana*

Las arterias que nutren el pene son ramas de la pudenda interna quien a su vez es rama de la arteria iliaca interna. Sin embargo, en algunas ocasiones existen ramas accesorias provenientes de la iliaca externa, de la obturatriz, de la vesical o de la femoral.<sup>215</sup> La importancia de la preservación de la pudenda interna accesoria durante la prostatectomía radical para la preservación de la función eréctil ha sido demostrada, evidenciando una recuperación más rápida de la función sexual en aquellos pacientes en quienes se realizaba.<sup>7</sup> También se ha demostrado que la lesión de la pudenda accesoria genera insuficiencia arterial directa en un porcentaje importante de pacientes.<sup>216</sup>

Una rama terminal de la pudenda interna origina la arteria peneana que a nivel del perineo se divide en tres ramas la arteria dorsal del pene, la bulbo-uretral y la cavernosa. Distalmente se unen para formar un anillo vascular cerca del glande. La arteria dorsal es la responsable de la rigidez del glande en la erección, la bulbo-uretral suple el bulbo y el cuerpo esponjoso y la cavernosa es la responsable de la tumefacción de los cuerpos cavernosos, esta última durante su recorrido se divide en

## INTRODUCCIÓN

muchas arterias helicinas que suplen los sinusoides. Las arterias helicinas están contraídas y tortuosas durante el estado flácido y rectas y dilatadas en el estado de erección.

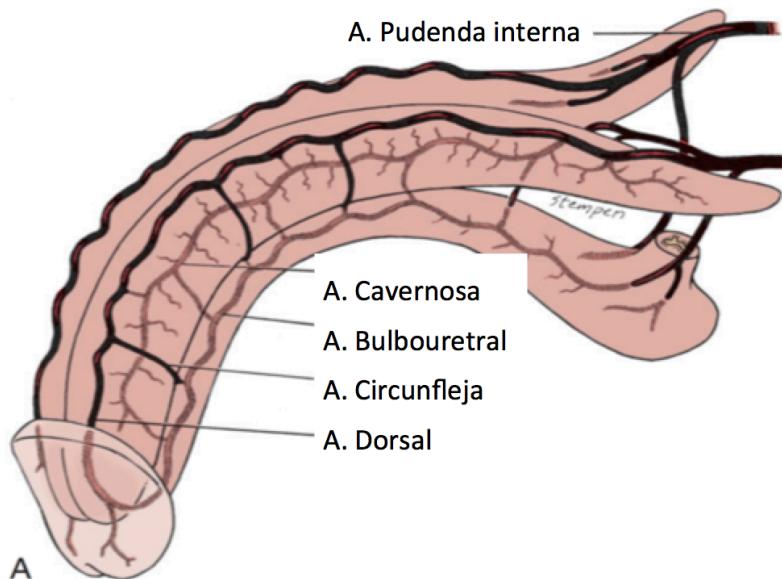


Figura 19. Irrigación arterial del pene.<sup>7</sup>

En un 4-75% de los hombres las arterias prostáticas pueden generar arterias peneanas accesorias. Durante la prostatectomía radical la cuidadosa disección a nivel lateral y apical prostático permite la preservación de estas pequeñas ramificaciones que transcurren por la capsula prostática anterior. Su lesión puede contribuir a la aparición de disfunción eréctil.

El drenaje venoso se origina en pequeñas vénulas que parten de los sinusoides periféricos justo por debajo la túnica albugínea, estas vénulas forman los plexos venosos que posteriormente conforman las venas emisarias. Las vénulas de la piel y el tejido subcutáneo forman la vena superficial dorsal del pene que posteriormente drena en la safena.

Por otro lado, las vénulas emisarias de los cuerpos cavernosos y del esponjoso forman la vena dorsal profunda. La vena superficial y la profunda tienen varias interconexiones a partir del surco coronal, lo que constituye el drenaje venoso del glande. La vena dorsal profunda del pene corre por detrás de la síntesis pública para drenar en el plexo venoso periprostático. Durante la prostatectomía radical retropélvica la fascia endopélvica debe ser dividida lateralmente al arco tendinoso de la fascia pélvica para evitar lesionar este complejo venoso.<sup>217</sup> Adicionalmente,

muchas vénulas longitudinales corren entre las capas de la albugínea para unirse a la vena dorsal o al plexo de Santorini mas proximalmente.

Por último, los cuerpos cavernosos proximales a la altura de la crura forman vénulas que se unen a las venas periuretrales provenientes del bulbo uretral y forman la vena pudenda interna.

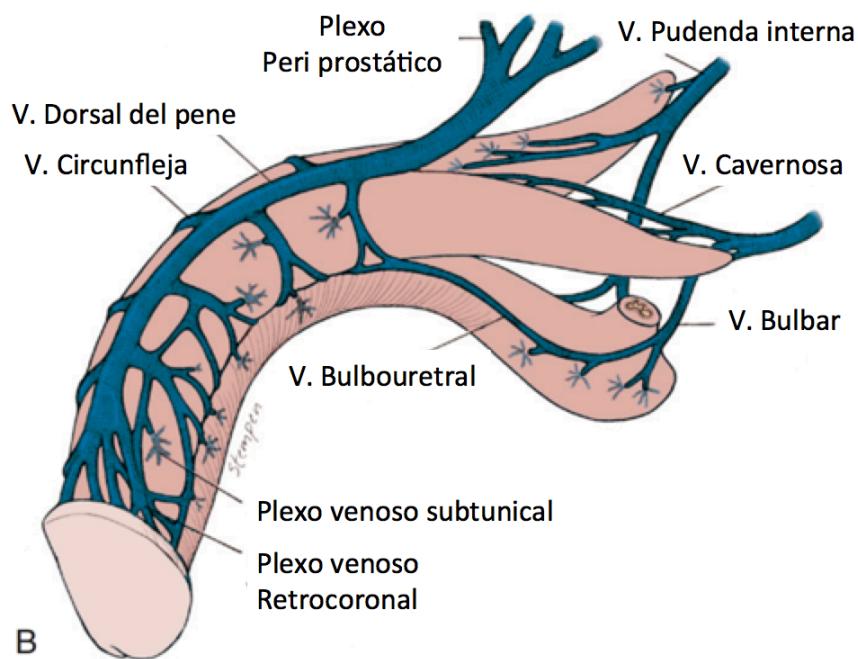


Figura 20. Drenaje venoso del pene.<sup>7</sup>

### Fisiología de la erección

#### Los cuerpos cavernosos

Al igual que las arterias y arteriolas que contienen, los cuerpos cavernosos están recubiertos por fibras de músculo liso, estas fibras se contraen durante el estado de flacidez peneana, permitiendo solo un pequeño flujo a nivel arterial.

Tras el estímulo sexual la liberación de neurotransmisores a nivel local produce relajación de estas fibras de músculo liso, esto produce por un lado dilatación de las arteriolas que aumentan el flujo sanguíneo y por otro lado relajación de los sinusoides donde la sangre se queda atrapada. Esta dilatación produce a su vez compresión de las vénulas disminuyendo el flujo venoso de salida. Este acumulo de sangre produce un estiramiento de la albugínea a su máxima capacidad lo que

## INTRODUCCIÓN

adicionalmente comprime las venas emisarias disminuyendo aún más el flujo de salida.

El final de la erección se da por una rápida caída en la presión intrapeneana tras una lenta apertura de los canales venosos que en una última fase restauran completamente el flujo venoso produciendo de nuevo el estado de flacidez.<sup>29</sup>

### Inervación peneana

La inervación de los cuerpos cavernosos proviene de la médula espinal y los ganglios periférico. El sistema nervioso autónomo modula la erección y detumescencia mientras que las fibras somáticas transmiten la sensación táctil y producen la contracción de los músculos isquiocavernosos y bulbocavernosos.

Las fibras simpáticas se originan en la médula espinal entre T11 y L2 y viajan a través de los ganglios simpáticos. Algunas fibras viajan por los nervios mesentéricos inferiores y los hipogástricos superiores a los plexos pélvicos. Las fibras parasimpáticas parten de la médula espinal sacra también hasta el plexo pélvico donde se unen a las fibras simpáticas y forman los nervios cavernosos.

Los nervios cavernosos son muy susceptibles a lesión durante las cirugías de órganos pélvicos (recto, vejiga, próstata), corren posterolateralmente a la próstata entre la substancia parietal de la fascia pélvica “fascia lateral prostática”, para preservarlos, la fascia debe ser disecada lateral a la próstata y anterior a la bandeleta neurovascular.<sup>217</sup> Con el desarrollo de la cirugía robótica y laparoscópica se han desarrollado técnicas que buscan preservar estas estructuras para disminuir el impacto negativo en la función erétil.<sup>195</sup>

La estimulación del plexo pélvico y de los nervios cavernosos produce erección mientras que la estimulación del tronco simpático produce detumescencia. Pacientes con lesión espinal sacra por debajo de T12 pueden mantener erecciones estimuladas por estímulo sexual incluso aunque exista perdida del arco reflejo de la erección, sin embargo, la rigidez de la erección puede ser insuficiente.<sup>7</sup>

Por otro lado, el nervio dorsal del pene además de llevar fibras somáticas, también transporta fibras autonómicas a través de las cuales se regulan la erección y la eyaculación. El Núcleo de Onuf en la médula espinal sacra también es un centro somatomotor de inervación peneana encargado de las contracciones de los músculos bulbocavernosos necesarias para la eyaculación.

A nivel cerebral la integración de los estímulos sexuales (visuales, auditivos, táctiles etc..) se produce a nivel de la amígdala media, el área pre-óptica media y el núcleo paraventricular. Enfermedades como accidentes cerebrovasculares o el Parkinson que afecten estas áreas frecuentemente se ven acompañados de disfunción eréctil.<sup>7</sup>

### **Disfunción eréctil tras prostatectomía radical**

Dada la íntima relación anatómica de los nervios cavernosos y los órganos pélvicos la disfunción eréctil tras cirugía de próstata es un afecto adverso frecuente, las tasas varían según la experiencia del cirujano y la técnica usada pero pueden llegar a ser de hasta un 40-100%.<sup>29</sup> La disfunción eréctil postprostatectomía tiene un origen mixto, neurogénico, arterial y venoso, no solamente la lesión directa del plexo pélvico o los nervios cavernosos durante la disección apical y lateral de la próstata pueden ser la causa, también existe neuroapraxia causada por tracción, compresión, o coagulación que también producen denervación con la consecuente hipoxia y fibrosis del tejido eréctil. De igual manera aunque se conserven intactas las vías nerviosas, las lesiones de las arterias pudendas accesorias también producen hipoxia local.<sup>218</sup>

Como se menciono anteriormente en la anatomía, la cuidadosa preservación de las estructuras peri-prostáticas es también un factor importante en la conservación de la función eréctil. Tras el desarrollo de la cirugía laparoscópica que permitió una mejor visualización y entendimiento de las estructuras anatómicas, se popularizo la cirugía radical de próstata con conservación de bandeletas prostáticas. Se describieron tres planos de disección periprostática (intra-fascial inter-fascial y extra-fascial), la disección intra-fascial permite la preservación de las bandeletas neurovasculares. Esta técnica ha logrado disminuir la incidencia de disfunción eréctil, logrando tasas de entre un 30-50%.

Recientemente gracias a la magnificación óptica de los tejidos en la cirugía robótica se ha podido avanzar un paso más. Existen publicaciones que mencionan un cuarto plano de disección tomando las venas que corren en la capsula periprostática lateral como referencia y realizando la disección entre estas y la pseudocápsula prostática logrando un nivel máximo de conservación de tejido periprostático.<sup>219</sup> La conservación de bandeletas con asistencia de cirugía robótica puede alcanzar tasas de recuperación de la función eréctil de hasta el 70-95% a 12 meses.<sup>194,195, 220</sup>

## INTRODUCCIÓN

La cirugía con preservación de bandeletas neurovasculares está contraindicada en pacientes con factores de alto riesgo como la evidencia de extensión extracapsular, estadios clínicos mayores a T2c o la presencia de un Gleason score mayor de 7.<sup>218</sup> En pacientes sin estos factores de riesgo es posible realizarla, sin embargo, a pesar de que ofrece mejores resultados funcionales siguen siendo muchos los pacientes que tras cirugía radical de próstata requieren la asistencia de inhibidores de la fosfodiesterasa 5 para lograr mantener erecciones satisfactorias.<sup>221</sup>

Son muchos los estudios que evalúan los resultados funcionales de la prostatectomía radical en cuanto a la esfera sexual y como se mencionó anteriormente la variabilidad de las tasas de conservación de la función eréctil es enorme. Se ha evidenciado que los resultados no solo son dependientes del cirujano o de la tecnología y técnica empleadas, al contrario, existen características individuales del paciente que también influyen en sus probabilidades de conservar erecciones adecuadas tras la cirugía. Es así como una menor edad, un nivel más bajo de PSA, y mejores resultados en los cuestionarios de función eréctil previos al tratamiento son predictores de buenos resultados.<sup>221,218</sup> Por el contrario factores como enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus o una edad avanzada son predictores de disfunción eréctil postoperatoria en pacientes previamente potentes.<sup>218</sup>

Se ha demostrado que la edad tiene un efecto negativo linear en la posibilidad de desarrollar disfunción eréctil tras la cirugía y es tal vez el factor de riesgo más importante. Las probabilidades de recuperación de la función eréctil tras prostatectomía radical son del 70%, 45% y 30% respectivamente para pacientes menores de 60 años, de entre 60 y 65 años y para mayores de 65 años.<sup>222</sup> Incluso con conservación de bandeletas prostáticas las probabilidades de recuperación de la función eréctil son mucho menores en pacientes mayores de 70 años respecto a los menores de 70 años, 35.5% vs 53.3% según otro estudio<sup>223</sup>.

### Disfunción eréctil tras radioterapia de próstata

Al igual que la disfunción eréctil tras prostatectomía radical, existe un amplio rango de incidencia de deterioro de la función sexual tras radioterapia de próstata. Los estudios hablan de tasas de entre 6 al 84%,<sup>224</sup> este amplio rango se puede explicar por la naturaleza retrospectiva de muchos estudios, por las amplias diferencias reportadas entre pacientes y evaluadores, y por la falta de homologación en la definición de disfunción eréctil. Sin embargo, la mayoría de los estudios hablan de tasas de preservación de la función eréctil de alrededor de un 60-70%.<sup>225,226</sup>

La etiología de dicho deterioro no está del todo clara, si bien es cierto que la localización en el espacio postero-lateral prostático hace que los nervios erectores estén en riesgo de lesión, muchos estudios con ecografía doppler color sugieren que en la mayoría de los pacientes (60%) la etiología de la disfunción eréctil postradioterapia es vascular evidenciando una reducción en la velocidad pico sistólica de las arterias cavernosas.<sup>226,227</sup> Existe evidencia que indica que usando angiografía por resonancia magnética para la planeación y administración de la radioterapia, se pueden respetar las estructuras vasculares obteniendo mejores tasas de preservación de la función eréctil.<sup>228</sup>

En cuanto a la dosis administrada un estudio comparó una dosis de 68Gy vs una de 72Gy y no se evidenciaron diferencias significativas en cuanto a la repercusión en la función sexual.<sup>225</sup> Sin embargo, la distribución de la dosis si parece ser importante, algunos estudios con radioterapia de conformación tridimensional usando dosis totales entre 72 y 76GY evidencian que el uso de una dosis media menor de 50 Gy en el bulbo peneano es un factor determinante para mantener la potencia sexual.<sup>229,230</sup> Contradicoriamente estos resultados no se corroboran en estudios similares realizados por otros autores que no encuentran diferencias en cuanto a la dosis administrada a nivel del bulbo penenano.<sup>231,232</sup>

Se ha visto que la alteración en la función sexual no solo se debe a una lesión crónica, si no que se da de forma aguda, notando un importante deterioro incluso cuando aún se están recibiendo sesiones de la radioterapia, además, dicho deterioro tiende a aumentar con el paso del tiempo incluso en ausencia de otros factores que repercutan negativamente en la función sexual.<sup>225,226</sup> Las puntuaciones de cuestionarios más bajos suelen encontrarse coincidiendo con el final de la radioterapia, posteriormente se puede evidenciar una pequeña recuperación que puede deberse más que a una mejoría funcional a la adaptación del paciente a los problemas sexuales adquiridos.

Factores adicionales como la edad y la coexistencia de diabetes mellitus actúan como factores de riesgo independientes para la aparición de disfunción eréctil tras radioterapia de próstata, mientras que la existencia de erecciones nocturnas previas a la realización de la terapia actúan como un factor protector.<sup>226</sup>

Cabe mencionar que la mayoría de la evidencia demuestra que dentro de la radioterapia, englobando la diversidad de técnicas de administración que existen de la misma, la braquiterapia es la que mejores tasas de conservación de la función sexual presenta con tasas de conservación de la misma de un 76%.<sup>229,233</sup> Sin embargo, igual que sucede con otras técnicas la variabilidad de los resultados

## INTRODUCCIÓN

publicados es muy amplia y las tasas de éxito disminuyen cuando se añade concomitantemente terapia de deprivación androgénica.<sup>234</sup>

### Disfunción eréctil tras terapia focal de próstata

Poco se conoce sobre los mecanismos fisiopatológicos que producen disfunción eréctil tras el uso de terapias focales, al igual que sucede en el caso de terapias tradicionales las hipótesis plantean un origen vascular resultado de daño de arterias pudendas aberrantes como único soporte vascular hasta en un 75% de los pacientes.<sup>235</sup> Por otro lado, la tendencia a la recuperación de la función eréctil algunos meses tras la terapia, al igual que se produce en la prostatectomía radical, se cree que pueda ser secundaria a una neuroapraxia que sucede de manera temporal.<sup>218,236</sup>

En cuanto a la repercusión de la terapia focal en la función eréctil la evidencia es aún escasa y no existen estudios aleatorizados que comparan directamente terapias focales con terapias tradicionales o de glándula completa. Sin embargo, la literatura existente parece demostrar que aunque evidentemente existe un impacto en la función sexual, dicho impacto es cuando menos menor que el producido por terapias más radicales como la radioterapia, braquiterapia y prostatectomía radical. Actualmente se están reclutando pacientes para la realización del estudio PART que busca comparar los resultados oncológicos y funcionales de la prostatectomía radical versus terapia focal con terapia vascular fotodinámica dirigida (Vascular targeted photodynamic therapy VTP).<sup>237</sup>

En un intento de responder a la pregunta anterior, existe una revisión sistemática de la literatura en donde se comparan los resultados en la función sexual de tratamientos de glándula completa versus tratamientos de terapia focal. Se analizaron 17 estudios entre los que se incluían tratamientos con crioterapia y HIFU de toda la glándula, así como crioterapia, HIFU y ablación foto-térmica como terapias focales. La primera conclusión arrojada es que la comparación de las diferentes técnicas es difícil dada la heterogeneidad de la definición de disfunción eréctil y la variabilidad en la forma de evaluarla, sin embargo, la evidencia sugiere que las terapias focales producen menos detrimiento en la función sexual que las terapias sobre la glándula completa, aunque se debe tener en cuenta que las lesiones sometidas a terapia focal son más pequeñas que las tratadas con terapia de toda la glandula.<sup>238</sup> Aún así, estudios de Hemi-HIFU han demostrado como es esperable que la conservación intacta de al menos una de las bandeletas prostáticas mejora los resultados funcionales.<sup>210,239</sup>

Existe también evidencia que soporta que dentro de las alternativas de terapia focal más utilizadas el HIFU tiene tasas de conservación de la función eréctil mejores que la crioterapia incluso cuando se usa en glándula completa.<sup>240,241</sup> La teoría detrás de estos resultados es que el gradiente de diferencia de temperatura entre el tejido tratado y no tratado en HIFU es mayor, mientras que en la crioterapia el efecto de enfriamiento tisular puede alcanzar hasta 5mm alrededor de la “bola de hielo”, mientras al mismo tiempo se recomiendan márgenes de hasta 10mm con el foco del tumor, lo cual hace que exista más cercanía entre la zona tratada y las estructuras nobles como las bandeletas prostáticas.<sup>241,242</sup>

En un análisis combinado de tres estudios prospectivos que usaban HIFU como terapia focal para el tratamiento del cáncer de próstata se encontró que las diferencias en la puntuación del cuestionario IIEF fueron estadísticamente significativas únicamente a 1 y 3 meses posteriores a la terapia, recuperando los valores iniciales cuando se había completado el año de seguimiento. Reportan una puntuación inicial de IIEF de 23, al mes de tratamiento la puntuación de IIEF fue de 9 y finalmente al año de 20. Lo que sugiere que el impacto real en la función sexual es escaso. El único factor determinante predictor de disfunción eréctil fue la puntuación de IIEF inicial.<sup>236</sup> Un dato a destacar sobre la consistencia de los resultados es que al comparar los tres estudios analizados no se encontraron diferencias significativas en la repercusión de la terapia sobre la función sexual.

Otra forma de determinar el impacto en la función eréctil es evaluar el uso de inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (IPDE-5), en el mismo estudio el porcentaje del uso de IPDE-5 fue de 10% antes de la terapia, 23% a los 3 meses tras el tratamiento, alcanzando el pico de utilización a los 6 meses postratamiento con un 43%, para descender finalmente a un 37% de uso al año de tratamiento. Si se excluyen aquellos pacientes que antes de la terapia ya usaban IPDE-5, solamente un 30% de la población continuó requiriendo su uso pasado 1 año tras la terapia. Ningún paciente reportó uso de terapias de segunda línea para la disfunción eréctil.<sup>236</sup> Esta evidencia sugiere que el uso de terapia focal con HIFU tiene altas probabilidades de mantener una puntuación de IIEF igual al preoperatorio en pacientes que previamente presentaran una adecuada función sexual, por lo que la terapia focal con HIFU sería una alternativa de tratamiento a considerar en esta población.

## INTRODUCCIÓN

### Calidad de vida en el tratamiento para el cáncer de próstata

La mayoría los pacientes con adenocarcinoma de próstata tienen excelentes tasas de supervivencia, además el uso del PSA hace que se diagnostique la enfermedad a edades más tempranas, esto hace crucial el ofrecer tratamientos que tengan un impacto mínimo en la calidad de vida, ya que serán muchos años los se deban convivir con las consecuencias indeseadas del tratamiento que se haya elegido. Este es posiblemente el principal factor por la cual el desarrollo de terapias para tratar esta patología está muy enfocado en minimizar el impacto negativo en el bienestar del paciente. La vigilancia activa, la cirugía con preservación de zonas anatómicas funcionales y las terapias mínimamente invasivas son la respuesta a la búsqueda de tratamientos con mínimo impacto en la calidad de vida.

En relación a la amplia literatura que cubre el tema de adenocarcinoma de próstata y sus tratamientos, son pocos los estudios que publican resultados en cuanto a la calidad de vida de los pacientes, además aquellos estudios que dedican apartados a este tema suelen presentar información limitada y enfocada únicamente a los efectos secundarios sobre la función eréctil y la continencia urinaria.

Las principales terapias para el tratamiento del adenocarcinoma de próstata producen diferentes perfiles de efectos secundarios indeseados, los pacientes deben elegir entre este creciente abanico de posibilidades cuales son las consecuencias que prefieren asumir. Se sabe que la prostatectomía radical se relaciona más con disfunción eréctil y con incontinencia urinaria, la radioterapia con disfunción eréctil, alteraciones a nivel intestinal (rectal) y síntomas obstructivos de tracto urinario inferior, estos últimos especialmente característicos de la braquiterapia. La terapia de privación hormonal puede producir disminución de la libido, perdida de masa muscular, alteraciones cognitivas y aumento del riesgo cardiovascular, y por último la vigilancia activa se relaciona con ansiedad e incertidumbre.<sup>243</sup>

Un estudio intentó establecer cuales eran los efectos secundarios más relacionados con arrepentimiento respecto a la terapia elegida, se encontró que los síntomas relacionados con la terapia hormonal y los efectos secundarios a nivel intestinal eran los que más se relacionaban con arrepentimiento respecto a la terapia elegida.<sup>244</sup> Esto podría hacer pensar que es la radioterapia acompañada de bloqueo hormonal el tratamiento con peores índices de tolerancia, pero por su puesto la literatura al respecto presenta opiniones y conclusiones diversas.

En el campo de la radioterapia el desarrollo de SBRT (stereotactic body RT) que permite el hipofraccionamiento de las dosis administradas, logra administrar dosis

más altas en cada sesión, disminuyendo así el número de sesiones lo cual es logísticamente más cómodo para el paciente. Aunque la evidencia aún no es extensa, también existen estudios que sugieren que se disminuyen los efectos secundarios respecto a la RT convencional. Un estudio que compara los índices de calidad de vida de vigilancia activa vs radioterapia convencional vs SBRT concluye que la SBRT produce un impacto en la calidad de vida similar al de la vigilancia activa. Por el contrario, la RT convencional produce un deterioro estadísticamente significativo en los dominios de continencia urinaria y función sexual. Otros estudios también apoyan el hipofraccionamiento defendiendo que se logra un adecuado control oncológico en menos sesiones, lo cual también disminuye el impacto del tratamiento en la calidad de vida del paciente.<sup>245</sup>

En contraposición existe también evidencia que sugiere que el hipofraccionamiento produce más efectos secundarios que la radioterapia convencional.<sup>246</sup> Observando un aumento en la aparición de más efectos gastrointestinales tan severos como fistulas recto-uretrales.<sup>247</sup> Sin embargo, debido a la naturaleza lentamente progresiva de la radioterapia, aún es un poco prematuro establecer el perfil real de efectos secundarios del hipofraccionamiento y su impacto real en la calidad de vida. Por otro lado, la SBRT que permite el hipofraccionamiento extremo usa una inmovilización más precisa del paciente, seguimiento del movimiento de los órganos subyacentes y radioterapia más dirigida, lo cual teóricamente debería traducirse en una menor toxicidad.<sup>248</sup>

En términos de calidad de vida es de suponer que la vigilancia activa es la terapia que menos detrimiento produce, es por esto que en la mayoría de los estudios que abordan el tema, usan la vigilancia activa como grupo control. Dichos estudios también reflejan como la vigilancia activa también produce un deterioro en la calidad de vida con el paso del tiempo. A partir de los 12 meses, momento en que la mayoría de las guías indican realizar una nueva biopsia, se observa un deterioro en las puntuaciones, es interesante ver como incluso a los 24 meses las puntuaciones de calidad de vida de los pacientes en vigilancia activa se equiparan a los de otras terapias de tratamiento. La posible explicación es que para este punto algunos de los problemas iniciales secundarios a otras terapias han ido mejorando o el paciente convive con ellos de mejor manera.<sup>243</sup>

De manera similar en los protocolos de vigilancia activa también se produce un deterioro en la función sexual, en el estudio mencionado anteriormente a 24 meses solo un 44.6% de los pacientes conservaban una función sexual normal,<sup>243</sup> lo que no se ha determinado es si dicho impacto es producto directo de los procedimientos que

## INTRODUCCIÓN

conforman la vigilancia activa (biopsias, RNM etc....) o el simple deterioro de la función sexual atribuible a comorbilidades como factores de confusión.

La realización de las biopsias de seguimiento no es procedimiento libre de complicaciones y molestias, en un metaanálisis sobre vigilancia activa se evidenció que el 21% de los pacientes que padecieron alguna complicación durante la biopsia se negaron a la realización de las biopsias subsiguientes, de manera similar otro 12% de pacientes también se negaron pese a no padecer ninguna consecuencia directa tras las biopsias.<sup>249</sup> A pesar de esto, la vigilancia activa es la alternativa con menos impacto en la calidad de vida, especialmente en los dominios de función sexual y continencia urinaria, pero desafortunadamente no puede ser ofrecida a todos los pacientes, ya sea por incumplimiento de criterios clínicos o por incapacidad de afrontar la ansiedad e incertidumbre que puede suponer el no tratamiento inmediato de una patología maligna. Según el protocolo PRIAS hasta un 10% de los pacientes eligen terapia radical basado únicamente en sus preferencias personales,<sup>250</sup> y según un metaanálisis de 17 estudios dicho porcentaje se puede extender hasta un 20% de los pacientes.<sup>251</sup>

Ante la necesidad de proporcionar resultados oncológicos seguros disminuyendo el impacto en la calidad de vida de los pacientes se desarrollan las terapias focales. De acuerdo con lo esperado, la evidencia está demostrando como la terapia focal ofrece un mejor perfil de efectos indeseados.<sup>183</sup> Se han informado tasas de continencia urinaria de entre 94-100% y de hasta un 86% de conservación de la habilidad de mantener relaciones sexuales con penetración.<sup>252</sup>

Igual que sucede para las terapias tradicionales la evidencia en cuanto a el impacto de la calidad de vida en relación a la terapia focal es escasa, existen pocas publicaciones que aborden directamente este tema. En un estudio reciente enfocado en este punto donde también evalúan la existencia de arrepentimiento en cuanto a la elección de la terapia focal como otra forma de evaluar la satisfacción de los pacientes, se demostró que el arrepentimiento a la decisión de HIFU focal como terapia de tratamiento puede ser hasta del 20% de la población (48 pacientes en total) y que está más relacionado con aquellos que presentaban una biopsia de control positiva. Este porcentaje de arrepentimiento no difiere del reportado para otros tipos de terapia a pesar de los mejores resultados funcionales.<sup>253</sup>

Ante el amplio arsenal de tratamientos para el cáncer de próstata, en general es escasa la información disponible en cuanto al impacto de la calidad de vida de los tratamientos contra el cáncer de próstata, especialmente comparando unos a otros, ya que el perfil de efectos secundarios puede variar considerablemente. Es

imprescindible que las grandes publicaciones al respecto no centren sus datos únicamente en resultados oncológicos y funcionales, ya bastante conocidos, si no que se aborde también la satisfacción, el grado de arrepentimiento con la elección de la terapia y la repercusión en la calidad de vida de estos tratamientos.

### **Evaluación de los resultados funcionales en el tratamiento del cáncer de próstata.**

Para la evaluación y estandarización de los resultados funcionales obtenidos tras las terapias utilizadas en el tratamiento del cáncer de próstata la mayoría de autores utilizan cuestionarios validados de forma seriada. Estos cuestionarios realizados en varios puntos en el seguimiento reflejan los cambios y alteraciones producidas por la terapia. A continuación un breve resumen de los cuestionarios más utilizados que son los empleados en el presente trabajo.

#### **Cuestionario escala internacional de síntomas prostáticos IPSS**

El IPSS de las siglas en inglés “international prostate symptom score” evalúa la gravedad de los síntomas de tracto urinario inferior y consta de 8 preguntas, 4 preguntas enfocadas en los síntomas de vaciado (1, 3, 5 y 6), 3 preguntas enfocadas en los síntomas de llenado (2, 4 y 7) y una última pregunta que evalúa el impacto en la calidad de vida de dichos síntomas. Se recogen los datos de los cuestionarios realizados por los pacientes en las diferentes visitas y se clasifica a los pacientes en tres grupos: 1) síntomas leves (0-7); 2) moderados (8-19); y 3) severos (20-35). Dicha puntuación se obtiene de la sumatoria de las preguntas 1-7 que evalúan la intensidad de los síntomas. También, se evalúan individualmente los resultados de la sumatoria de las preguntas de llenado y de vaciado con la idea de conocer los síntomas predominantes en cada caso. Por último se describen de forma individual los resultados de la pregunta 8, que evalúa el impacto en la calidad de vida.

#### **Cuestionario de incontinencia urinaria ICIQ-SF**

El ICIQ-SF de las siglas en inglés “International consultation on incontinence questionnaire” evalúa la incontinencia urinaria con fines descriptivos y orienta acerca de la severidad de la misma mediante tres preguntas que abarcan tres esferas (frecuencia, cantidad e impacto en la calidad de vida). Una cuarta pregunta evalúa las características de la incontinencia urinaria con la idea de determinar si es predominantemente de esfuerzo, de urgencia o mixta. La puntuación total del cuestionario se calcula con la suma de las preguntas de las 3 primeras esferas y los resultados oscilan en un rango entre 0-21 puntos. Se considera diagnóstico de

## INTRODUCCIÓN

incontinencia urinaria cualquier puntuación superior a 0. Mayores puntuaciones suponen un mayor grado de incontinencia. Se entiende como incontinencia urinaria moderada o severa una puntuación superior a 12.

Para evaluar los resultados, se han sumado las puntuaciones de las 3 primeras preguntas (Preguntas 3, 4 y 5). Los resultados de la pregunta 5, enfocada a la afectación en la calidad de vida, se han analizado de manera individual de forma descriptiva.

### Cuestionario índice internacional de función eréctil 5 IIEF-5

El IIEF-5 de las siglas en inglés “international index of erectile function” es un cuestionario de 5 preguntas que evalúa diferentes aspectos de la función sexual masculina como la rigidez de la erección, la duración de la misma y la satisfacción derivada de la actividad sexual. Con los resultados obtenidos, los pacientes son clasificados en 5 grupos según la severidad de afectación en la función sexual de la siguiente manera: 1) 22-25 sin disfunción eréctil; 2) 17-21 disfunción eréctil leve; 3) 12-16 disfunción eréctil leve a moderada; 4) 8-11 disfunción eréctil moderada; y 5) 5-7 disfunción eréctil severa. Los resultados son analizados de manera descriptiva.

### Evaluación funcional de terapia para el cáncer de próstata FACT-P

FACT-P de las siglas en inglés “functional assessment of cancer therapy- prostate” es un cuestionario que consta de 26 preguntas que evalúa diferentes aspectos relacionados con el impacto que tiene el padecer cáncer de próstata. Entre los aspectos evaluados se encuentran el estado físico, emocional, social y familiar de los pacientes, así como el grado de afectación funcional. Dada la extensión del mismo y su relativa poca variabilidad, se evalúa únicamente en dos momentos durante el seguimiento, a los 3 y a los 12 meses tras la terapia con HIFU. En consecuencia, se realiza un análisis descriptivo de los resultados comparando los dos momentos evaluados.



## **OBJETIVOS**



## OBJETIVOS

El cáncer de próstata es una de las patologías oncológicas más prevalentes en la población. El despistaje y el uso extendido del PSA han logrado que la enfermedad se detecte en estados más tempranos y en muchas ocasiones en etapas pre-clínicas. Aunque hoy en día existen programas de vigilancia activa que intentan disminuir, o más exactamente retrasar la aparición de morbilidad secundaria producida por las terapias estándar, la realidad es que no existen tratamientos consolidados que sean radicales y que, a su vez, ofrezcan menos efectos secundarios para aquellos pacientes que tienen una enfermedad limitada a zonas específicas dentro del órgano.

Dentro de la búsqueda de opciones para este grupo específico de pacientes encontramos la terapia focal con HIFU que busca dar una alternativa oncológicamente segura y con menos efectos secundarios para aquellos pacientes con enfermedad localizada y limitada a zonas específicas de la próstata que desean un tratamiento radical sin tener que asumir los efectos indeseables de las terapias utilizadas actualmente.

### **Objetivo principal:**

Evaluar el resultado funcional (continencia urinaria y función eréctil) de los pacientes sometidos a terapia focal con HIFU para el tratamiento de cáncer de próstata.

### **Objetivos secundarios:**

- Evaluación del resultado oncológico a corto plazo de la terapia focal con HIFU para el tratamiento del cáncer de próstata.
- Análisis del impacto en la calidad de vida producido por el tratamiento con HIFU.
- Valoración de la seguridad de la terapia focal con HIFU para el tratamiento del cáncer de próstata a través de la tasa de complicaciones peri-operatorias.
- Estimación de los costes del tratamiento focal con HIFU en el Hospital General Universitario de Valencia.



## MATERIAL Y MÉTODOS



## MATERIAL Y MÉTODOS

### Diseño del estudio

Se diseñó un estudio prospectivo, el cual fue aprobado por la Comisión de Investigación del Consorcio Hospital General de Valencia. En octubre de 2016 se inició el periodo de reclutamiento de casos y se cerró en octubre de 2019. Se incluyen pacientes a los cuales se les realizó la técnica de hemiablación prostática con HIFU en el Consorcio Hospital Universitario General de Valencia. Todos los procedimientos son realizados por un mismo urólogo y utilizando un único equipo de ultrasonido focalizado de alta intensidad (HIFU), el Sonablate® 500.

Se han tomado como referencia los cuestionarios validados de IPSS, IEFE-5, ICIQ-SF y el FACT-P. Se comparan los valores iniciales de dichos parámetros con los obtenidos tras la terapia durante un seguimiento total de 12 meses. Tras 12 meses, se considera que los nuevos cambios en dichos parámetros que se presenten no son directamente relacionados con la terapia con HIFU focal.

De forma secundaria, se han evaluado también los resultados oncológicos iniciales utilizando los datos del PSA sérico , la RNMmp de control y la biopsia de control. Se presentan el tiempo a la recidiva bioquímica y el tiempo a la recidiva confirmada histológicamente.

El seguimiento de los pacientes durante el periodo previo a la inclusión en el estudio y durante el tiempo de seguimiento dentro del mismo ha sido realizado por el mismo urólogo. El registro de los datos clínicos, quirúrgicos y de seguimiento han sido recogidos por el investigador principal.

### Criterios de inclusión

Para que los pacientes pudieran ser incluidos en el estudio debían cumplir con las siguientes condiciones:

- Ser diagnosticados de cáncer de próstata localizado mediante una biopsia transrectal ecodirigida.
- Presentar un estadio clínico de la enfermedad menor o igual a T2b.
- Tener un grado histopatológico de Gleason menor o igual a 7(3+4), ISUP 1 y 2.
- Tener un PSA menor o igual a 15 ng/ml

- Tener un volumen prostático menor o igual a 50cc, incluyendo un diámetro anteroposterior menor o igual a 4.5cm medidos mediante ecografía transrectal.
- Contar con una RNM multiparamétrica de re-estadaje realizada al menos 2 meses después de la biopsia prostática diagnóstica.
- Desear participar en el estudio y firmar el consentimiento informado para el tratamiento de cáncer de próstata localizado con la terapia de HIFU focal.

## Criterios de exclusión

Fueron excluidos del estudio:

- Pacientes con bloqueo androgénico, quimioterapia o radioterapia pélvica administrados previamente.
- Pacientes con contraindicaciones generales que le impidieran recibir anestesia general, tratamiento con terapia HIFU o RNM multiparamétrica.
- Pacientes con evidencia en la RNMmp de lesiones que no permitan respetar los márgenes de seguridad necesarios para la preservación de bandeletas prostáticas, tejido periuretral o esfínter urinario. Se requiere un margen mínimo de 6mm de tejido sano con el esfínter urinario.
- A aquellos pacientes que no acepten la inclusión en el estudio se les ha ofrecido tratamiento estándar para cáncer de próstata localizado (vigilancia activa, radioterapia o prostatectomía radical).

## Recepción del paciente

Todos los pacientes participantes del estudio han sido evaluados en la consulta externa de urología del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, y tras presentar una elevación sérica del PSA. Los pacientes han sido remitidos al servicio de urología desde diversas procedencias:

- Centro de especialidades del área del hospital
- Área de urgencias del hospital
- Área de hospitalización de urología, donde mientras estando ingresado por otras causas, se han detectado alguna sospecha que requiera evaluación y posterior diagnóstico de cáncer de próstata.
- Consultas externas de urología del hospital, donde los pacientes eran seguidos por diferentes patologías urológicas o directamente por elevación del PSA.

## MATERIAL Y MÉTODOS

- Consultas externas o áreas de hospitalización de diferentes especialidades médicas y quirúrgicas que han solicitado interconsulta al servicio de urología.

Aquellos pacientes en los que se sospechó la presencia de un adenocarcinoma de próstata debido a elevación sérica de PSA, ya sea de forma inicial o que presentaron una curva ascendente durante el seguimiento, han seguido el siguiente proceso:

1. Se incluyeron en lista de espera para la realización de una biopsia prostática transrectal ecodirigida previo consentimiento informado escrito y verbal.
2. El protocolo de realización de la biopsia prostática incluye profilaxis antibiótica, limpieza intestinal con enema y se realiza de forma ambulatoria.
3. La biopsia es realizada por urólogos altamente entrenados en la técnica.

Una vez confirmado el diagnóstico de adenocarcinoma de próstata se evalúa la extensión local del tumor mediante la realización de una RNM multiparamétrica de próstata. Dicho estudio es realizado, en todos los casos, por parte del personal de la unidad de radiología del Consorcio Hospital Universitario de Valencia. El estudio es informado por un radiólogo cualificado perteneciente a la misma unidad. Todas las RNM se realizaron al menos 6-8 semanas después de haber realizado la biopsia prostática, con el fin de disminuir factores de confusión como inflamación o sangrado residual. El equipo utilizado es un Siemens MAGNETOM SONATA® 1,5 T (ERLANGEN, Alemania). El protocolo de RNM multiparamétrica de próstata incluye secuencias morfológicas en T2 de alta resolución en los 3 planos (axial, coronal y sagital) y dos secuencias funcionales, la difusión y el estudio dinámico contrastado con gadolinio. Las tres secuencias son evaluadas de forma conjunta.

Tras confirmar en la RNM multiparamétrica que se trata de una lesión con un estadio local menor o igual a un T2b, y que no existen zonas con lesiones sospechosas en el lóbulo contralateral, se evaluó si el paciente es candidato a ser tratado mediante terapia focal con HIFU. Si el paciente cumple los criterios de inclusión y desea participar en el estudio, como paso siguiente se firma el consentimiento de participación en el estudio y el consentimiento para la realización de la técnica de hemiablación prostática con HIFU. Los pacientes son incluidos en lista de espera para la realización de la técnica. En esta misma visita se realiza la primera evaluación de los síntomas de tracto urinario inferior, la función sexual, la continencia urinaria y la calidad de vida. Para estandarizar dichos datos se emplean los cuestionarios validados: IPSS (International Prostate Symptom Score), IIEF-5 (International Index of Erectile Function), ICIQ-SF (International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form) y el FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate). (Anexos 1, 2, 3 y 4).

Por último, se solicitan exámenes preoperatorios que incluyen: cultivo de orina, hemograma con fórmula leucocitaria y bioquímica con determinación de función renal, electrolitos, enzimas hepáticas, colinesterasa, glucemia, radiografía de tórax en proyecciones anteroposterior y lateral, y electrocardiograma. También se realiza una interconsulta al Servicio de Anestesiología para la evaluación preoperatoria correspondiente. Todos los pacientes deben tener un cultivo de orina negativo previo a la realización del procedimiento. Aquellos pacientes que presentaron ITU o bacteriuria asintomática en el cultivo previo fueron tratados con antibioterapia dirigida según los resultados del antibiograma.

Tras la aprobación por parte del Servicio de Anestesiología se realiza la técnica de hemiablación prostática con HIFU. Los pacientes son ingresados en el hospital el mismo día que se realiza la técnica y posteriormente pasan a la sala de hospitalización del Servicio de Urología en donde una vez recuperados son dados de alta.

De forma ambulatoria se realiza un primer control entre 10 y 15 días tras la intervención. En esta visita se evalúa subjetivamente la función miccional y si no existen contraindicaciones, se retira el catéter supra púbico que se había colocado previo a la intervención. Posteriormente, se realizan controles ambulatorios para evaluación de la evolución postoperatoria a los 3, 6, 9 y 12 meses. Tras completar 12 meses de seguimiento, los pacientes finalizan su participación en el estudio y continúan su control oncológico y funcional en la consulta externa del hospital de acuerdo al protocolo de seguimiento de pacientes con cáncer de próstata. Todos los pacientes incluidos en el análisis de datos del estudio han completado un año de seguimiento.

## Protocolo de hemiablación prostática con HIFU

### Material requerido

- Equipo Sonablate® 500 Visually-directed HIFU-System™
- Sonda Foley de 16Fr
- Sonda suprapública de 10Fr
- Sutura de seda 0 con aguja curva triangular
- Sonda rectal de 30Fr
- Jeringa de pico en cono de 60ml
- Suero fisiológico
- Lubricante urológico Cathegell

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Posición del paciente

Posición en litotomía con los brazos extendidos en abducción a 90° del tronco. El cirujano se sitúa al lado derecho y a nivel del abdomen del paciente para la colocación de la sonda suprapúbica. El cirujano se sitúa entre las dos piernas del paciente para el resto del procedimiento.

### Protocolo quirúrgico

Todos los procedimientos se realizan bajo anestesia general.

Se administra profilaxis antibiótica con una dosis de Ceftriaxona 1gm IV o Gentamicina 240mg en caso de alergia a la penicilina.

Previa asepsia del espacio abdominal inferior, pélvico y área genital hasta el ano, se realiza sondaje uretral con sonda Foley de 16Fr. Se llena la vejiga con 300 cc de suero fisiológico y se retira la sonda.

Bajo guía ecográfica, se realiza punción suprapública aproximadamente 2 cm por encima de la síntesis pública, dejando una sonda suprapública de 10fr con sistema auto-retentivo de balón que se llena con 5 ml de agua destilada. Se deja una segunda fijación de la sonda suprapública con un punto a la piel adyacente con seda 0, el cual se fija al cuerpo de la sonda.

Se lleva a cabo colocación de sonda rectal con la cual se realiza lavado rectal con suero fisiológico hasta obtener un líquido limpio.

Se posiciona el transductor del equipo a nivel rectal con la ayuda de lubricante estéril. Se realiza una evaluación ecográfica transrectal de la anatomía prostática. Una vez evaluada la anatomía, se procede a la ablación prostática.

En todos los casos se realizó terapia focal con hemiablación, tratando únicamente el lóbulo prostático afecto, respetando el área periuretral y el lóbulo prostático contralateral. De igual forma, a nivel del ápex prostático, se dejó un margen de seguridad de 6 mm con el esfínter urinario.

Durante el procedimiento se recogen los datos de tiempo quirúrgico total que incluye el procedimiento con HIFU más el tiempo de inducción anestésica y despertar, así como el tiempo de colocación de la sonda suprapública, tiempo de terapia HIFU, energía utilizada en los tres segmentos tratadas (anterior, media y posterior),

lateralidad del lóbulo prostático tratado y si existe alguna incidencia o complicación durante el procedimiento.

### **Postoperatorio inmediato**

Tras finalizar la ablación prostática, el paciente despierta de la anestesia en quirófano y es trasladado a la zona de recuperación postoperatoria donde permanece alrededor de 2 h. Posteriormente, es llevado a una habitación donde permanecerá durante el ingreso. Durante todo el procedimiento la sonda suprapública permanece abierta para permitir la salida constante de orina.

Durante su estancia hospitalaria, se administra dexketopronefo 50 mg intravenoso cada 8 h como analgésico y antiinflamatorio. En caso de alergia, se administra metamizol 500 mg cada 8 horas. Tras 6 h de la realización del procedimiento, se reinicia la ingesta oral con dieta líquida clara, la cual se incrementa según la tolerancia de cada paciente.

Tras 24 - 48 h el paciente es dado de alta y es citado para una primera visita a las 2 semanas aproximadamente. A todos los pacientes se les instruye en el manejo de la sonda suprapública. Dicha sonda debe permanecer abierta durante los primeros 8 días tras el procedimiento. A partir del día 9, se les da instrucciones de realizar pinzamiento de la sonda para iniciar micción espontánea. Tras la micción, se pide al paciente que desplice la sonda suprapública y mida el residuo de orina al menos tres veces al día. Los datos de residuo postmiccional deben ser aportados por el paciente en la primera visita.

Como analgesia ambulatoria se recomienda a los pacientes diclofenaco 50mg cada 8 h vía oral durante la primera semana seguido de paracetamol 600mg cada 8 h vía oral si persisten molestias tras los primeros 8 días.

En este momento se recogen los datos de tiempo de estancia hospitalaria, así como cualquier complicación o incidencia perioperatoria que se pueda presentar.

### **Controles postoperatorios**

#### **Primera visita: dos semanas tras la terapia**

En esta primera visita se evalúan los residuos postmiccionales aportados por el paciente y se procede a retirar la sonda suprapública siempre y cuando los datos aportados evidencien residuos menores a 100 ml durante al menos los últimos dos

## MATERIAL Y MÉTODOS

días. En todos los pacientes fue posible retirar la sonda suprapública durante esta visita.

Se entrega al paciente un volante de solicitud de analítica de PSA que debe ser realizado la semana anterior a la fecha de la próxima visita.

### Visitas sucesivas: 3, 6 y 12 meses tras la terapia

Durante las visitas subsiguientes se realiza la evaluación funcional y oncológica de los pacientes. En cada una de las visitas se rellenan los cuestionarios IPSS, IIEF-5, ICIQ-SF. Adicionalmente, en las visitas de los 3 y 12 meses postoperatorios, se realiza el cuestionario FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate).

Se realiza también el registro del resultado de PSA, hemograma y función renal. Se entrega el volante de solicitud para la realización de una nueva analítica previa a la visita siguiente. Por último, se realiza una entrevista clínica general y se anota cualquier incidencia que se haya presentado como pueden ser consultas a urgencias, infecciones, persistencia de dolor o síntomas de tracto urinario inferior. Las complicaciones en el postoperatorio se han registrado usando la clasificación de Clavien-Dindo.

En la visita de los 6 meses se solicita una RNMmp de próstata como control oncológico que será realizada días antes de la visita de los 12 meses en donde se verán dichos resultados.

### Protocolo de actuación en caso de sospecha de recidiva

El registro del PSA se realiza en todos las visitas durante el seguimiento. Los criterios de Phoenix (PSA Nadir + 2 ng/ml) se han tomado como punto de referencia para definir una recidiva bioquímica.<sup>254</sup> Si durante el seguimiento se evidencia una elevación persistente confirmada en dos mediciones del PSA, se realiza una RNMmp de próstata (en cualquier otro momento del seguimiento, si este no coincide con la evaluación de los 12 meses) y una biopsia transrectal. En caso de que la RNM muestre alguna zona sospechosa, se realiza una biopsia transrectal sistemática de 12 cilindros más una biopsia dirigida a las zonas sospechosas o dudosas. En caso de que la RNMmp no muestre lesiones sospechosas, se continua el seguimiento con PSA.

De confirmarse histológicamente la existencia de una recidiva, los pacientes son re-evaluados de acuerdo a sus características individuales y a la carga tumoral presente y se les ofrece una alternativa terapéutica estándar (vigilancia activa, prostatectomía radical, radioterapia).

## Parámetros estudiados

### Datos epidemiológicos

**Edad:** Registrada en años en el momento en que se realiza la terapia con HIFU

**Índice de masa corporal:** Se realiza medición de peso y talla durante la consulta pre anestésica.

**Patologías asociadas:** Se incluyen todas las patologías crónicas que padece el paciente en el momento de realizar la terapia con HIFU.

**Clasificación de riesgo anestésico:** Se realiza en el momento de la valoración pre-anestésica mediante la clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA)

### Datos clínicos

**PSA sérico inicial:** Registro del PSA en el momento de inclusión en el estudio.

**Tacto rectal:** Registro de los hallazgos del tacto rectal que se realiza en la visita en la cual es paciente es diagnosticado de adenocarcinoma de próstata.

**Volumen prostático:** Valorado en centímetros cúbicos mediante ecografía transrectal en el momento de la realización de la biopsia prostática.

**Estadio clínico:** El estadiaje local se realiza mediante la RNMmp pre-operatoria y mediante el tacto rectal y ecografía transrectal realizados en el momento de la biopsia prostática.

**Características anatopatológicas de la biopsia diagnóstica:** Se registran el número de cilindros afectos y la clasificación de Gleason.

### Datos funcionales iniciales

**Puntuación de IPSS inicial:** Se registra la puntuación total en el cuestionario validado IPSS de cada paciente antes de la realización de la terapia HIFU y se

## MATERIAL Y MÉTODOS

registran, de forma separada, el resultado de la sumatoria de las preguntas de llenado y de las preguntas de vaciado.

**Puntuación de IIEF-5 inicial:** Se registra el valor total del cuestionario validado IIEF-5 de cada paciente antes de la realización de la terapia HIFU.

**Puntuación de ICIQ-SF inicial:** Se registra el valor total del cuestionario validado ICIQ-SF de cada paciente antes de la realización de la terapia HIFU.

**Puntuación del FACT-P inicial:** Se registra el valor total del cuestionario validado FACT-P de cada paciente antes de la realización de la terapia HIFU.

**Continencia urinaria inicial:** Se define como incontinencia urinaria la presencia de cualquier escape de orina. Se especifica si precisa uso de compresas y el número usado en 24 h.

**Disfunción eréctil inicial:** Se define como disfunción eréctil la inhabilidad persistente para lograr y mantener una erección suficiente como para lograr la penetración, definida como una puntuación menor de 16 en el IIEF-5.

### Datos de la terapia HIFU focal

**Lateralidad del tratamiento:** Se registra cual de los dos lóbulos prostáticos es tratado.

**Tiempo total del procedimiento:** Se registra el tiempo desde que se realiza la limpieza rectal hasta la finalización de la administración de la terapia HIFU. Incluye también el tiempo de colocación de sonda suprapública y la evaluación ecográfica previa a la administración de la terapia HIFU.

**Tiempo de terapia HIFU:** Se registra el tiempo durante el cual se administran las ondas de ultrasonido.

**Potencia utilizada:** Se registra la potencia (energía por unidad de tiempo) utilizada en la realización de la terapia dividiendo la próstata en 3 zonas. Zona 1 corresponde al segmento anterior prostático, la zona 2 corresponde al segmento más medial y la zona 3 corresponde al segmento más cercano a la mucosa rectal. La potencia empleada se mide en vatios (W).

**Tiempo total de estancia hospitalaria:** Es registrado en días, desde el momento de la realización de la terapia hasta el alta.

#### Datos de seguimiento

**Tiempo de cateterismo suprapúbico:** Registrado en días.

**Puntuación de IPSS en las consultas de seguimiento a los 3, 6 y 12 meses tras la terapia HIFU:** Se registra la puntuación total en el cuestionario validado IPSS de cada paciente en cada una de las visitas de seguimiento. Se registran de forma separada el resultado de la sumatoria de las preguntas de llenado y de las preguntas de vaciado.

**Puntuación de IIEF-5 en las consultas de seguimiento a los 3, 6 y 12 meses tras la terapia HIFU:** Se registra el valor total del cuestionario validado IIEF-5 de cada paciente en cada una de las visitas de seguimiento.

**Puntuación de ICIQ-SF en las consultas de seguimiento a los 3, 6 y 12 meses tras la terapia HIFU:** Se registra el valor total del cuestionario validado ICIQ-SF de cada paciente en cada una de las visitas de seguimiento.

**Puntuación de FACT-P en las consultas de seguimiento a los 3 y 12 meses tras la terapia HIFU:** Se registra el valor total del cuestionario validado FACT-P de cada paciente en cada una de las visitas de seguimiento.

**PSA sérico tras la terapia:** Se registra el valor de PSA en las visitas de seguimiento a los 3, 6 y 12 meses. Tras los primeros 12 meses de seguimiento se registra el valor de PSA con intervalos de 6 meses.

**RNMmp posterior a terapia con HIFU:** Se registran los hallazgos de la RNMmp realizada en el seguimiento de los pacientes. Aquellos con una imagen sospechosa son sometidos a biopsia de control.

**Características anatomoabóticas de la biopsia diagnóstica realizada antes sospecha de recidiva:** Se registran los hallazgos encontrados en la biopsia realizada tras la terapia.

En aquellos pacientes a quienes se les realizó una biopsia de control, se define Ca de próstata clínicamente significativo a cualquier resultado de biopsia que evidencie un

## MATERIAL Y MÉTODOS

patrón de Gleason mayor o igual a 7, una afectación mayor al 50% del cilindro o más de 2 cilindros positivos (Criterios de Epstein<sup>255</sup>).

### Datos económicos

**Coste estancia hospitalaria:** Se calcula el valor de la estancia hospitalaria multiplicando el número de días por el coste de un día de ingreso, expresado en euros.

**Coste de tiempo de quirófano:** Es el valor total del tiempo de uso del quirófano. Incluye un promedio de los materiales requeridos para la inducción anestésica, monitorización del paciente, lavado rectal, colocación de suprapública y otros elementos. No incluye el coste del alquiler del equipo de HIFU Sonablate®. Expresado en euros.

**Coste de alquiler del equipo de HIFU Sonablate:** Valor por procedimiento del alquiler del equipo, expresado en euros

Datos epidemiológico s	Datos clínicos	Datos funcionales iniciales	Datos de la terapia HIFU focal	Datos de seguimiento	Datos económicos
<b>Edad</b>	PSA inicial	IPSS inicial	Lateralidad	Tiempo suprapública	Costo de estancia hospitalaria
<b>IMC</b>	Tacto rectal	IIEF-5 inicial	Tiempo total procedim.	IPSS 3, 6, y 12 meses	Costo de tiempo quirúrgico
<b>Comorbilidad</b>	Vol prostático	ICIQ-SF inicial	Tiempo de HIFU	IIEF-5 3, 6 y 12 meses	Costo de alquiler equipo HIFU Sonoblate ®
<b>ASA</b>	Estadio clínico	FACT-P inicial	Tiempo estancia hospitalaria	ICIQ-SF 3, 6 y 12 meses	
	Biopsia inicial			FACT-P 3 y 12 meses	
				PSA 3, 6, 9, 12 meses	
				RNMmp 12 meses	
				Biopsia de control	

Tabla 5. Resumen de parámetros estudiados.

## **Estudio estadístico**

El análisis estadístico se realizó utilizando el software estadístico IBM SPSS versión 21.0 para MAC. Primero, se describe la población estudiada a través de los porcentajes, media y desviación estándar de las variables mencionadas anteriormente que presenten una distribución normal, aquellas variables con distribución no normal son presentadas a través de la mediana y el rango. Se describen los cuestionarios utilizados a partir de la puntuación global y también la puntuación en cada una de las esferas examinadas en los diferentes momentos evaluados.

Se realiza un estudio de estadística inferencial usando pruebas no paramétricas donde se busca relacionar las variables estudiadas con la presencia de recidiva histológica confirmada. De igual manera, se analizó qué variables pueden estar relacionadas con el deterioro en los resultados funcionales tanto en la esfera sexual y los síntomas de tracto urinario inferior, como en la afectación en la calidad de vida.

Por último se realiza una curva de Kaplan Meyer para ilustrar la supervivencia libre de recidiva.





## **RESULTADOS**



## RESULTADOS

Entre diciembre de 2016 y octubre de 2019 se realizaron 24 procedimientos de Hemi-HIFU en pacientes que cumplían los criterios de inclusión y exclusión. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 35 meses(13-49), el tiempo mínimo de seguimiento fue de 13 meses. De estos 24 pacientes, 2 fueron excluidos del análisis de datos por no haber completado los cuestionarios en el seguimiento y 1 paciente por haber recibido bloqueo androgénico previo a la terapia con HIFU. Se presentan los resultados de los 21 pacientes evaluados.

### Características de la población

La edad media de los pacientes fue de 66.7 años, con una desviación estándar de 5.9 años. En cuanto a las comorbilidades más frecuentes encontramos la hipertensión arterial, y la dislipidemia. Un paciente padecía de insuficiencia renal crónica (IRC), y otro había tenido un tumor vesical no músculoinvasivo (TVNMI). La media del IMC fue de 28.3Kg/M2 con una desviación estándar de 2.7.

En la siguiente tabla encontramos el resumen de comorbilidades y de la clasificación de riesgo anestésico (ASA).

Característica	Frecuencia	Porcentaje
<b>HTA</b>	12	57.1
<b>DL</b>	6	28.6
<b>Tabaquismo</b>	5	23.8
<b>Enf. Cardiovascular</b>	2	9.5
<b>EPOC</b>	2	9.5
<b>IRC</b>	1	4.8
<b>TVNMI</b>	1	4.8
<b>ASA</b>		
• 1	1	4.8
• 2	18	85.7
• 3	2	9.5

Tabla 6.Tabla resumen comorbilidades

### Características oncológicas

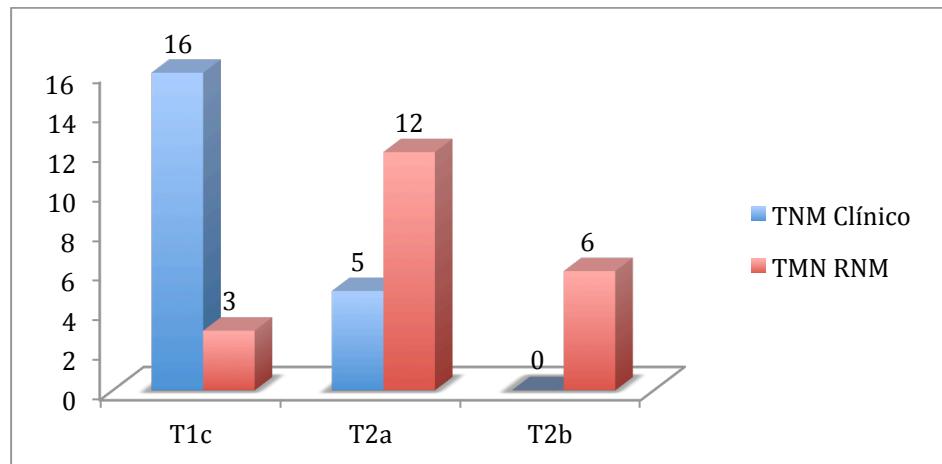
El PSA medio en el momento del diagnóstico del cáncer de próstata fue de 7.2 ng/ml con una desviación estándar de 1.8 ng/ml. De los 21 pacientes analizados, a 18 (85.7%), se les realizó una biopsia transrectal eco-guiada de 12 cilindros, en 2 pacientes (9.5%) se tomaron 24 cilindros y en 1 paciente (4.8%) se tomaron 18

cilindros. La mediana del número de cilindros afectos por Ca de próstata fue de 2, con un rango entre 1 y 5 cilindros. El porcentaje medio de afectación tumoral por cilindro fue de 67%, la mediana de 70% y el rango fue de 40%-90%. La siguiente tabla describe las características de la biopsia preoperatoria en cuanto a patrón de Gleason predominante.

Gleason	Frecuencia	Porcentaje
<b>2+3</b>	2	9.5
<b>3+2</b>	5	23.8
<b>3+3</b>	13	61.9
<b>3+4</b>	1	4.8

Tabla 7. Patrón de Gleason en biopsia preoperatoria

En cuanto a la clasificación TMN, como se mencionó en los criterios de inclusión, todos los pacientes tenían un tumor localizado únicamente en la próstata, y únicamente afectando uno de los dos lóbulos. Se evidenciaron claras diferencias entre la clasificación clínica (tacto rectal) de afectación prostática local y la clasificación aportada por la RNM. Dichas discrepancias se muestran en la siguiente gráfica. En 18 pacientes (85.7%) el tumor fue visible en la RNM y solamente en 3 (14.3%) la RNM no evidenció la enfermedad identificada en la biopsia.



Gráfica 1. Discrepancias entre TNM Clínico y TMN de la RNM

En referencia a la clasificación de grupos de riesgo de D'amico 19 pacientes (90.5%) pertenecen al grupo de riesgo bajo y únicamente 2 (9.5%) pertenecen al grupo de riesgo intermedio.

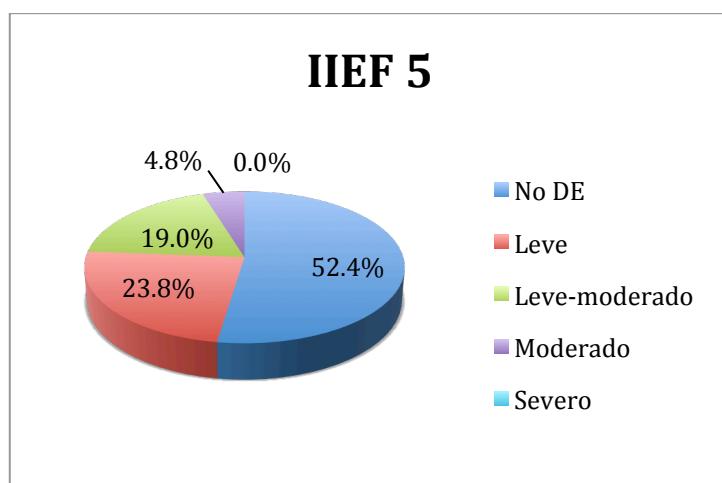
## RESULTADOS

Por último en cuanto al tamaño prostático la media fue de 41 ml con una desviación estándar de 8.2 ml.

### Características funcionales preoperatorias

#### Función sexual previa a la terapia con HIFU

En cuanto a la esfera sexual los resultados del IIEF-5 previo a la realización de la terapia HIFU mostraron una puntuación media de 19 puntos con una desviación estándar de 4.3 puntos. En total 5 pacientes (23.8%) tenían una puntuación menor a 16 puntos en el IIEF-5, lo que los define como pacientes con disfunción eréctil. De estos, únicamente 1 paciente (4.8%) presentaba disfunción eréctil moderada y fue el único que informó el uso de un inhibidor de la fosfodiesterasa-5 como tratamiento de la misma. Cuatro pacientes (19%) presentaban DE Leve-moderada, 5 pacientes (23.8%) presentaban DE leve y 11 pacientes (52.4%) no reportaron DE. Ninguno de los pacientes presentaba disfunción eréctil severa. En la siguiente gráfica se ilustra la distribución de estos resultados.



Gráfica 2. Distribución de grupos del IIEF-5

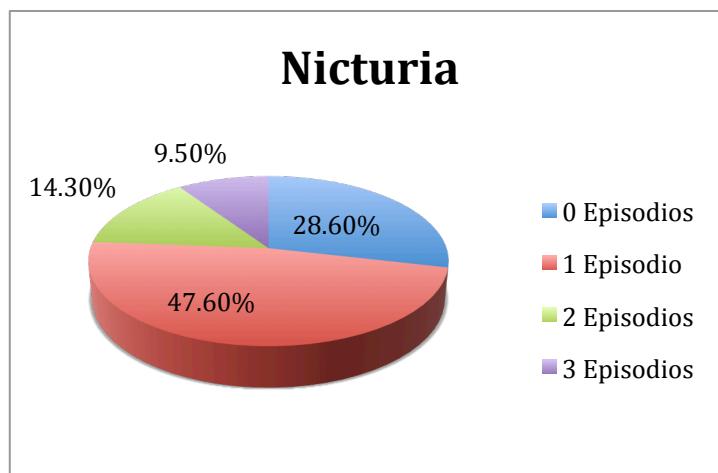
Función sexual previa a la terapia HIFU	
Puntuación media IIEF-5	n(rango) 22 (11-24)
Uso de IPDE-5	n (%) 1 (4.8)
Clasificación IIEF-% n(%)	
- No DE	11 (52.4)
- DE Leve	5 (23.8)
- DE Leve -moderada	4 (19)
- DE Moderada	1 (4.8)
- De Severa n(%)	0 (0)

Tabla 8. Resumen función sexual previa a la terapia HIFU

## Continencia urinaria y síntomas de tracto urinario inferior previos a la terapia con HIFU

En cuanto a la continencia urinaria previa a la terapia con HIFU el cuestionario de continencia ICIQ-SF realizado evidenció que 19 pacientes (90.5%) eran completamente continentes y 2 (9.5%) presentaban incontinencia urinaria de urgencia leve sin requerir uso de compresas. La media de la puntuación total de ICIQ-SF fue de 0.62 puntos y la mediana de 0 puntos (rango 0-7). El cuestionario evidenció que la incontinencia urinaria producía un impacto moderado en la calidad de vida de estos pacientes.

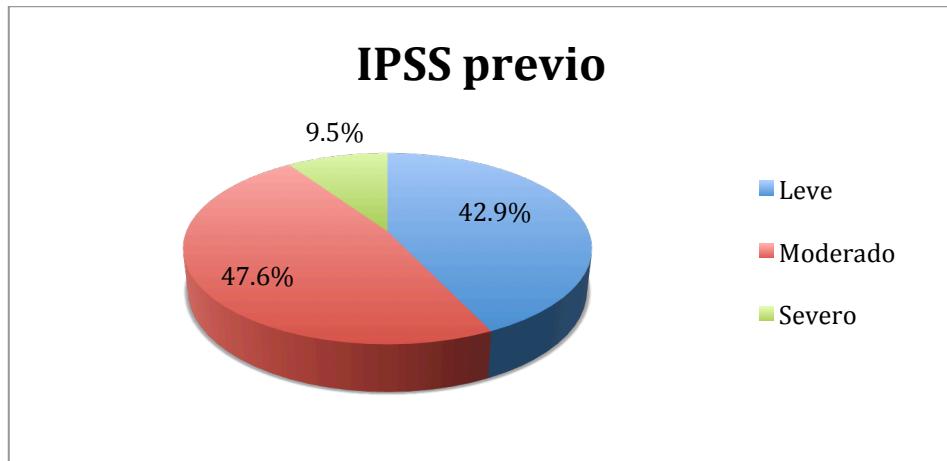
En cuanto a síntomas del tracto urinario inferior, el 70.8% de los pacientes presentaban algún grado de nicturia previo a la terapia con HIFU, aunque la mayoría solamente se levantaban al baño una vez en la noche. La siguiente gráfica ilustra estos resultados.



Gráfica 3. Nicturia previa a terapia con HIFU

En cuanto a los resultados de IPSS inicial, la media de IPSS es de 9.57 puntos con una desviación estándar de 6.2 puntos. La distribución en grupos según la severidad fue de 9 pacientes (42.9%) dentro del grupo con IPSS leve, 10 pacientes (47%) en el grupo con IPSS moderado y 2 pacientes (9.5%) en el grupo de riesgo con IPSS severo. Se han recogido individualmente los datos de IPSS correspondiente a síntomas de llenado y vaciado de forma individual. La media de IPSS de llenado fue de 2 puntos con una distribución estándar de 2.1 puntos, mientras la media de IPSS de vaciado fue de 7.5 puntos con una distribución estándar de 4.5 puntos. La distribución en grupos de severidad del IPSS se representan en la siguiente gráfica y tabla resumen.

## RESULTADOS



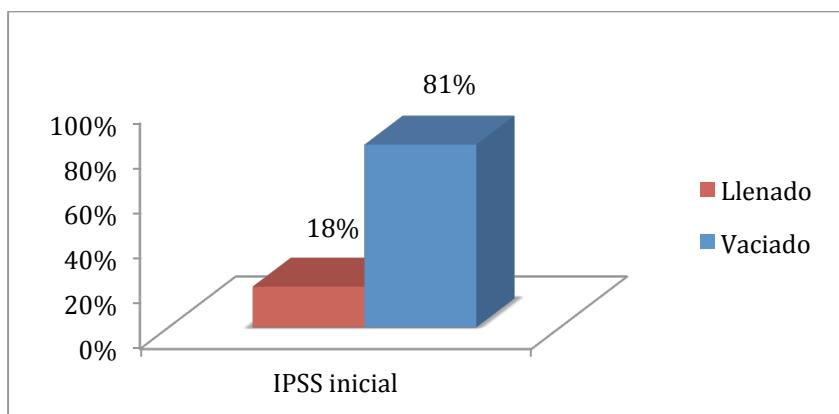
Gráfica 4. IPSS previo

IPSS previo a la terapia HIFU	
Puntuación media IPSS n (ds)	9.57 (6.2)
Clasificación severidad IPSS n(%)	
- Leve	9 (42.9)
- Moderado	10 (47.6)
- Severo	2 (9.5)

Tabla 9. Distribución de la severidad del IPSS inicial

ds=desviación estándar

Si discriminamos los resultados de IPSS inicial según si la puntuación pertenece a las preguntas de síntomas de llenado o de vaciado, encontramos que los síntomas más predominantes en la población son los de vaciado. La siguiente gráfica representa las diferencias de las medias de los porcentajes de los componentes de llenado y vaciado sobre la puntuación total de IPSS.



Gráfica 5. Discriminación del IPSS total en síntomas de llenado vs vaciado

## Calidad de vida y bienestar general previo a la terapia con HIFU

En cuanto a los resultados del cuestionario FACT-P, las características basales de la población reflejaron un adecuado estado general.

El primer dominio de preguntas sobre el estado físico de la población presentó puntuaciones favorables en cuanto a la percepción de enfermedad, falta de energía, síntomas como dolor o náuseas, etc. Las puntuaciones muy bajas reflejan una mínima afectación de la enfermedad en el estado de salud general. Los resultados se detallan en la siguiente tabla.

Preguntas	Número de pacientes				
	Nada(1)	Un Poco(2)	Algo(3)	Mucho(4)	Muchísimo(5)
Estado físico General					
<b>1. Falta energía</b>	21	0	0	0	0
<b>2. Nauseas</b>	21	0	0	0	0
<b>3. Limitado para atender necesidades familiares</b>	19	2	0	0	0
<b>4. Dolor</b>	17	4	0	0	0
<b>5. Efectos secundario del Tratamiento</b>	20	1	0	0	0
<b>6. Sentirse enfermo</b>	19	2	0	0	0
<b>7. Pasar tiempo acostado</b>	21	0	0	0	0

Tabla 10. FACT-P previo. Estado físico general

De forma similar en cuanto al ambiente social y familiar, el cuestionario FACT-P evidenció un ambiente positivo que se refleja por puntuaciones altas en las preguntas de esta esfera. Por el contrario, en el ámbito de satisfacción con la vida sexual los resultados son más dispersos, a pesar de que la mayoría de los pacientes no padecen disfunción eréctil reflejada en los cuestionarios de IIEF-5, muchos no se encontraban satisfechos con su vida sexual. La siguiente tabla detalla estos resultados.

Preguntas	Número de pacientes				
	Nada(1)	Un Poco(2)	Algo(3)	Mucho(4)	Muchísimo(5)
Familiar y social					
<b>1. Cercanía con amistades</b>	0	0	1	11	9
<b>2. Apoyo de familiares</b>	0	0	0	12	9
<b>3. Apoyo de amistades</b>	0	0	2	13	6
<b>4. Aceptación familiar de enfermedad</b>	0	0	0	13	8
<b>5. Comunicación sobre la enfermedad</b>	0	0	6	14	1
<b>6. Cercanía a su pareja</b>	0	0	0	4	17
<b>7. Satisfacción vida sexual</b>	3	2	5	6	5

Tabla 11. FACT-P. Ámbito familiar y social

## RESULTADOS

Por último, en la esfera correspondiente a otras preocupaciones del cuestionario FACT-P, la mayoría de los pacientes informó un adecuado bienestar con poca influencia de la enfermedad en su estado general. A la pregunta número 6 de la esfera de otras preocupaciones: “Estoy satisfecho con el alivio que tengo por el momento”, 13 (61.9%) pacientes no contestaron. Nuevamente, las respuestas reflejan algunos problemas leves a moderados con el desempeño sexual, así como problemas con síntomas de tracto urinario inferior. Dichos resultados se detallan en la siguiente tabla.

Preguntas	Número de pacientes				
	Nada(1)	Un Poco(2)	Algo(3)	Mucho(4)	Muchísimo(5)
Otras preocupaciones					
<b>1. Bajar de peso</b>	21	0	0	0	0
<b>2. Buen apetito</b>	0	0	6	15	0
<b>3. Dolores que le molesten</b>	12	8	1	0	0
<b>4. Dolor en ciertas partes del cuerpo</b>	11	9	1	0	0
<b>5. Dolor que impida actividades</b>	18	3	0	0	0
<b>6. Satisfacción con el alivio</b>	4	4	0	0	0
<b>7. Capacidad de sentirse como un hombre</b>	0	0	0	9	12
<b>8. Estreñimiento</b>	15	5	1	0	0
<b>9. Dificultad al orinar</b>	5	1	6	8	1
<b>10. Frecuencia miccional aumentada</b>	9	5	3	4	0
<b>11. Limitación de actividades por STUI</b>	13	2	4	2	0
<b>7. Capacidad de tener y mantener una erección</b>	3	8	10	0	0

Tabla 12. FACT-P. Otras preocupaciones.

### Características peri-operatorias

#### Datos del procedimiento: Hemiplaquéctomía prostática con HIFU

En 12 pacientes (57.1%) se realizó hemiplaquéctomía prostática del lóbulo derecho y en 9 pacientes (42.9%) se realizó hemiplaquéctomía prostática del lóbulo izquierdo.

El 95.2% de los pacientes (20) requirieron ingreso hospitalario durante 1 día. Únicamente 1 paciente (4.8%) fue ingresado durante tres días debido a que presentó una hematuria moderada en el primer día postoperatorio que requirió lavado vesical continuo para su control. No requirió transfusiones.

En cuanto a los días de sondaje suprapúblico, la media de días con sonda fue de 17 días, la mediana de 13 días y el rango de 10-60 días. 85.7% de los pacientes llevaron la sonda suprapública durante dos semanas. Sin embargo, la mayoría de los pacientes informó haber iniciado micciones a través de la uretra pasados 2-3 días tras la terapia.

Únicamente dos pacientes (9.5%) requirieron mantener la sonda una semana más por residuos postmiccionales altos. Por último, un paciente (4.8%) presentó retención aguda de orina, requiriendo mantener la sonda durante 60 días. Además, se administraron alfa-bloqueantes como terapia adyuvante. Dicho paciente presentaba un volumen prostático de 50 ml y requirió una RTU de próstata por severidad de síntomas obstructivos un año después de la terapia con HIFU.

En relación al tiempo quirúrgico, el cual incluye el tiempo de anestesia, sondaje suprapúblico y lavado rectal, la media fue de 87 min con una desviación estándar de 15 min. En cuanto al tiempo de terapia con HIFU, el cual solamente incluye la realización de la terapia desde el momento de la introducción de la sonda transrectal hasta la finalización del procedimiento, se encontró una media de 66 min con una desviación estándar de 16 min.

<b>Datos del procedimiento de hemiablación prostática con HIFU</b>	
<b>Lateralidad de la hemiablación</b>	<b>n (%)</b>
- Derecho	12 (57.1)
- Izquierdo	9 (42.9)
<b>Media estancia hospitalaria</b> n días (rango)	1 (1-3)
<b>Media tiempo con suprapública</b> n días (rango)	17 (10-60)
<b>Media de tiempo quirúrgico total</b> min (ds)	87 (15)
<b>Media de tiempo de terapia HIFU</b>	66 (16)

Tabla 13. Resumen de datos del procedimiento.

ds= desviación estándar

Respecto a la potencia utilizada en la terapia, se divide la próstata en tres zonas y se recogieron los datos de la media y la desviación estándar de la potencia utilizada en cada una de las zonas. La siguiente tabla representa estos resultados.

Zona tratada	Media	Desviación estándar
<b>Zona 1. Segmento anterior</b>	38W	2.4W
<b>Zona 2. Segmento medio</b>	37W	3.3W
<b>Zona 3. Segmento posterior</b>	27W	3.3W

Tabla 14. Potencia empleada en la terapia HIFU

## RESULTADOS

### Complicaciones peri-operatorias

Todas las complicaciones ocurrieron en el postoperatorio temprano. No existió ninguna complicación que se presentará tras 90 días de realización de la terapia. Los cambios en la esfera sexual y la dinámica miccional, incluyendo la continencia urinaria, se presentan en un capítulo aparte.

Además de la hematuria, infección del tracto urinario y la retención aguda de orina o el residuo postmictorial alto, se decidió categorizar la presencia de síntomas irritativos como una complicación, ya que algunos pacientes no lo padecen. Teniendo en cuenta esto, el 28.6% de los pacientes (6) no presentaron ninguna complicación en el postoperatorio. 42.9% de los pacientes (9) presentaron una complicación grado I en la clasificación de Clavien-Dindo y 28.6% de los pacientes (6) padecieron una complicación grado II, siendo todas estas infecciones del tracto urinario inferior, excepto un paciente que presentó una orquitis. Por último, 3 pacientes informaron expulsar detritus a través de la orina durante los primeros 7 días postoperatorios. La siguiente tabla muestra la información detallada de las complicaciones peri-operatorias.

	Número de pacientes	(%)
<b>Clavien-Dindo grado I</b>		
• Hematuria	2	9.5
• RAO	1	4.8
• RPM >200ml	2	9.5
• Detritus	3	14.3
• Sint. Irritativos	12	57.1
○ Leves	8	38.1
○ Moderados	3	14.3
○ Severos	1	4.8
<b>Clavien-Dindo grado II</b>		
• ITU	5	23.8
• Orquitis	1	4.8

Tabla 15. Complicaciones peri y postoperatorias

### Resultados funcionales

#### Función sexual tras la terapia HIFU

En cuanto a la función sexual en el primer control realizado a los 3 meses tras la terapia, se observó un marcado deterioro de la misma. La puntuación media del IIEF-5 fue de 13 puntos con una desviación estándar de 5.6 puntos.

En total 12 pacientes tenían una puntuación menor a 16 puntos, calificándolos como pacientes con disfunción erétil. La distribución en grupos de severidad fue la siguiente: 3 pacientes (14.3%) padecían DE severa, 4 pacientes (19%) padecían DE moderada, 7 pacientes (33.3%) padecían DE leve-moderada y 5 pacientes (23%) padecían DE leve. Únicamente, 2 pacientes (9.5%) no informaron padecer DE a los tres meses de realización de la terapia con HIFU.

En la prueba de rangos de Wilcoxon, para muestras relacionadas el deterioro de la función sexual a los tres meses, se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la función sexual inicial ( $p = 0.00$ ).

En el segundo control, realizado a los 6 meses, el cuestionario del IIEF-5 evidenció mejoría de la función sexual respecto al control anterior (3 meses). Sin embargo, no se observa aún recuperación completa hasta los valores previos a la terapia.

A los 6 meses, la media de la puntuación del cuestionario de IIEF-5 fue de 17 puntos con una desviación estándar de 5.7 puntos. Continúan existiendo diferencias estadísticamente significativas si se compara con la puntuación inicial antes de la terapia ( $p = 0.00$ ). 6 pacientes (28.6%) presentaban un valor menor de 16 puntos en el IIEF-5. En cuanto a la clasificación por severidad 2 pacientes (9.5%) presentaban DE severa, 3 pacientes (14.3%) presentaban DE moderada, 1 paciente (4.8%) presentaba DE leve-moderada, 7 pacientes (33.3%) presentaban DE leve y 8 pacientes (38.1%) no presentaban DE.

Finalmente, al año de seguimiento los resultados del cuestionario IIEF-5 continúan evidenciando un leve deterioro de la función sexual respecto a los datos previos a la terapia, pero a su vez evidencia cierta recuperación respecto a los 3 y 6 meses. Ya no existen diferencias estadísticamente significativas entre la mediana de las puntuaciones del cuestionario antes de la terapia y a los 12 meses después de la terapia.

La mediana de la puntuación del cuestionario de IIEF-5 a los 12 meses fue de 18 puntos y la desviación estándar de 5.8 puntos. El número de pacientes que por definición padecen disfunción erétil al año de seguimiento fue de 5 pacientes (23.8%), definidos por un resultado menor a 16 puntos en el IIEF-5. A los 12 meses de seguimiento 5 pacientes usaban inhibidores de la fosfodiesterasa-5.

En cuanto a la clasificación de severidad de la disfunción erétil a los 12 meses, 1 paciente (4.8%) presentaba DE severa, 3 pacientes (14.3%) presentaron DE moderada, 1 paciente (4.8%) presentaba DE leve-moderada, 6 pacientes (28.6%) presentaron

## RESULTADOS

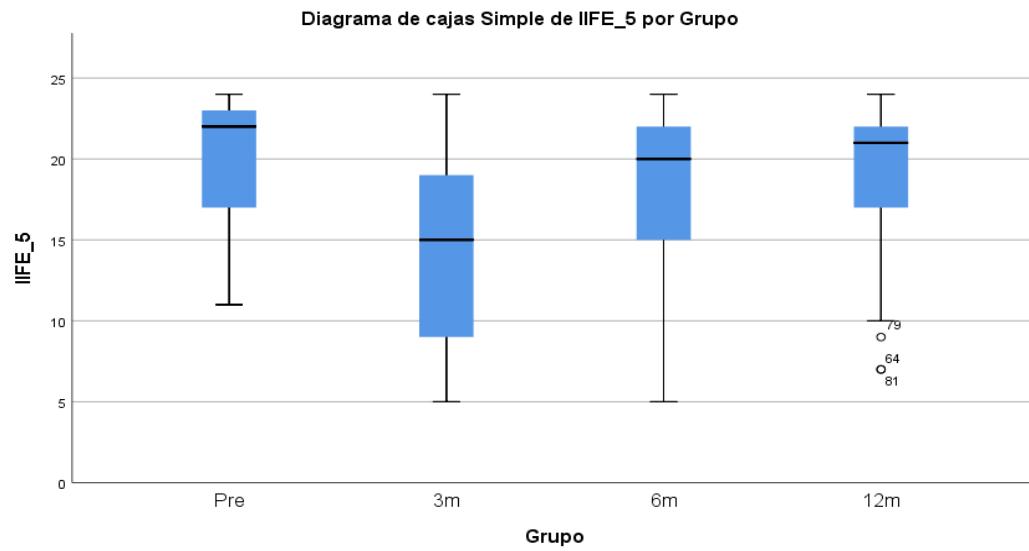
disfunción eréctil leve y 10 pacientes (47.6%) no presentaron ningún grado de disfunción eréctil tras la terapia.

La siguiente tabla resume los resultados de las medias de IIEF-5 durante todo el seguimiento y la distribución de los pacientes por grupos de severidad

	IIEF-5 previo	IIEF-5 3 meses	IIEF-5 6 meses	IIEF-5 12 meses
<b>Puntuación total Media (ds)</b>	<b>19 (4.3)</b>	<b>13 (5.6)</b>	<b>17 (5.7)</b>	<b>18 (5.8)</b>
<b>Sin DE n (%)</b>	11 (52.4)	2 (9.5)	8 (38.1)	10 (47.6)
<b>DE Leve n (%)</b>	5 (23.8)	5 (23.8)	7 (33.3)	6 (28.6)
<b>DE Leve-moderada n (%)</b>	4 (19)	7 (33.3)	1 (4.8)	1 (4.8)
<b>DE Moderada n (%)</b>	1 (4.8)	4 (19)	3 (14.3)	3 (14.3)
<b>DE Severa n (%)</b>	0 (0)	3 (14.3)	2 (9.5)	1 (4.8)

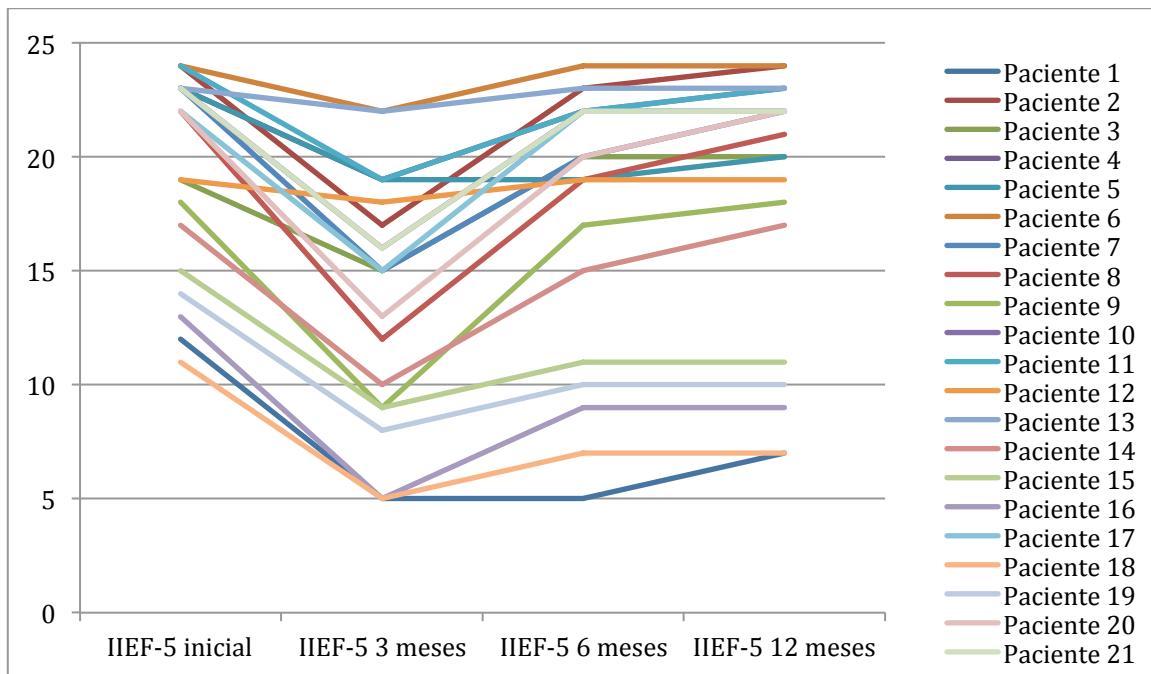
Tabla 16. Evolución del IIEF-5 durante el seguimiento.

El siguiente diagrama de cajas compara las medias de los resultados del cuestionario IIEF-5 en los 4 momentos evaluados: previo a la terapia y a los 3, 6 y 12 meses posteriores a la terapia.

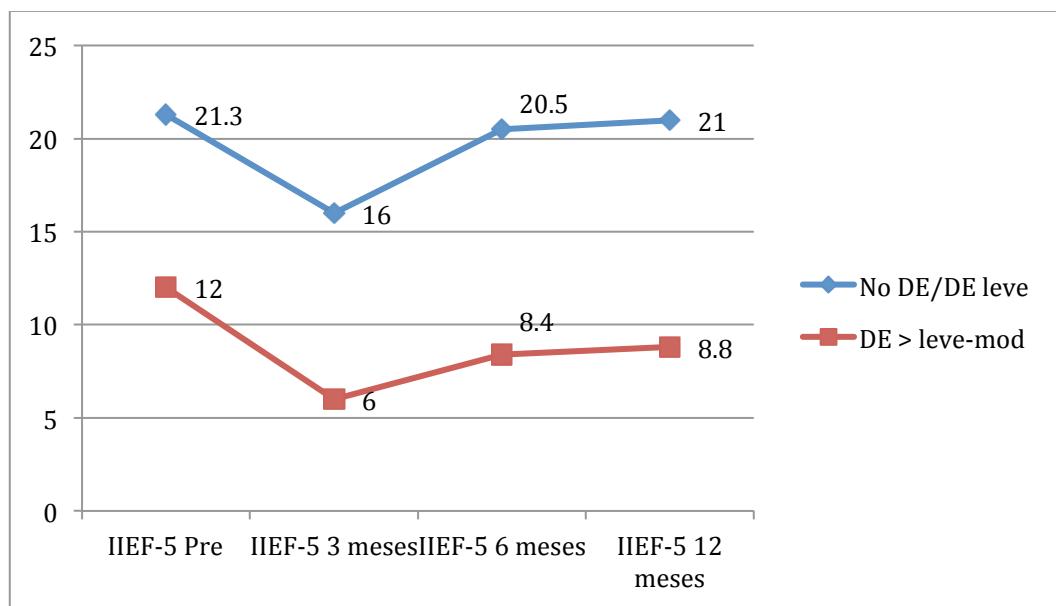


Gráfica 6. Comparativa de las medias de la puntuación del IIEF-5

La siguiente gráfica representa la evolución de las puntuaciones de IIEF-5 de cada paciente durante todo el seguimiento.



Si se discriminan las medias de IIEF-5 de los pacientes sin DE previa o con DE leve y se comparan con las de pacientes que inicialmente presentaban algún grado de DE se puede observar que el deterioro global es mucho más acusado en aquellos pacientes con algún grado de DE previa. Los pacientes sin DE o con DE leve no experimentan una caída importante en la media del IIEF-5, mientras que los pacientes con algún grado de DE previa presentan una caída de 4 puntos en la media del IIFE-5 con diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0.004$ )



Gráfica 8. Comparativa de medias de IIEF-5 en pacientes sin DE previa vs algún grado de DE previa

## RESULTADOS

### Síntomas de tracto urinario inferior tras la terapia HIFU.

A los 3 meses tras la terapia HIFU se evidenció un deterioro en las puntuaciones de IPSS respecto al inicial. Dichas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p = 0.014$ ).

La media del IPSS fue de 12 puntos con una desviación estándar de 6.8 puntos. La distribución en grupos según la severidad fue de 7 pacientes (33.3%) en el grupo de síntomas leves, 10 pacientes (47.6%) en el grupo moderado y 4 pacientes (19%) en el grupo de síntomas severos.

Los resultados del IPSS a los 6 meses siguen evidenciando diferencias estadísticamente significativas respecto al IPSS previo a la terapia con HIFU ( $p=0.014$ ), pero esta vez la media del IPSS es menor a los 6 meses que previo a la terapia, lo que refleja una mejoría de los síntomas de tracto urinario inferior tras la realización del HIFU. La media de IPSS fue de 6 puntos y la desviación estándar de 5 puntos. En cuanto a los grupos de severidad, 13 pacientes (61.9%) presentaron síntomas leves, 8 pacientes (38.1%) presentaron síntomas moderados y ningún paciente presentó síntomas severos.

Los resultados finales del IPSS que se realizó 12 meses después de la terapia con HIFU nuevamente evidencian diferencias estadísticamente significativas respecto al IPSS previo a la terapia con HIFU ( $p = 0.016$ ). La media del IPSS sigue siendo menor a los 12 meses que antes de la terapia, lo que se traduce en una mejora de síntomas urinarios. Dicha mejoría ya es evidente desde los 6 meses postoperatorios y no hay cambios al año, por lo cual no existen diferencias estadísticamente significativas entre el IPSS a los 6 meses y a los 12 meses ( $p = 0.312$ ).

La media de IPSS a los 12 meses fue de 6 puntos y la desviación estándar de 4.7 puntos. En cuanto a los grupos de severidad, 16 pacientes (76.2%) presentaron síntomas leves, 5 pacientes (23.8%) presentaron síntomas moderados y ningún paciente presentó síntomas severos.

La siguiente gráfica evidencia la evolución en la puntuación del IPSS de cada uno de los pacientes evaluados, se observa como la tendencia es una mejoría global de la puntuación total del IPSS.

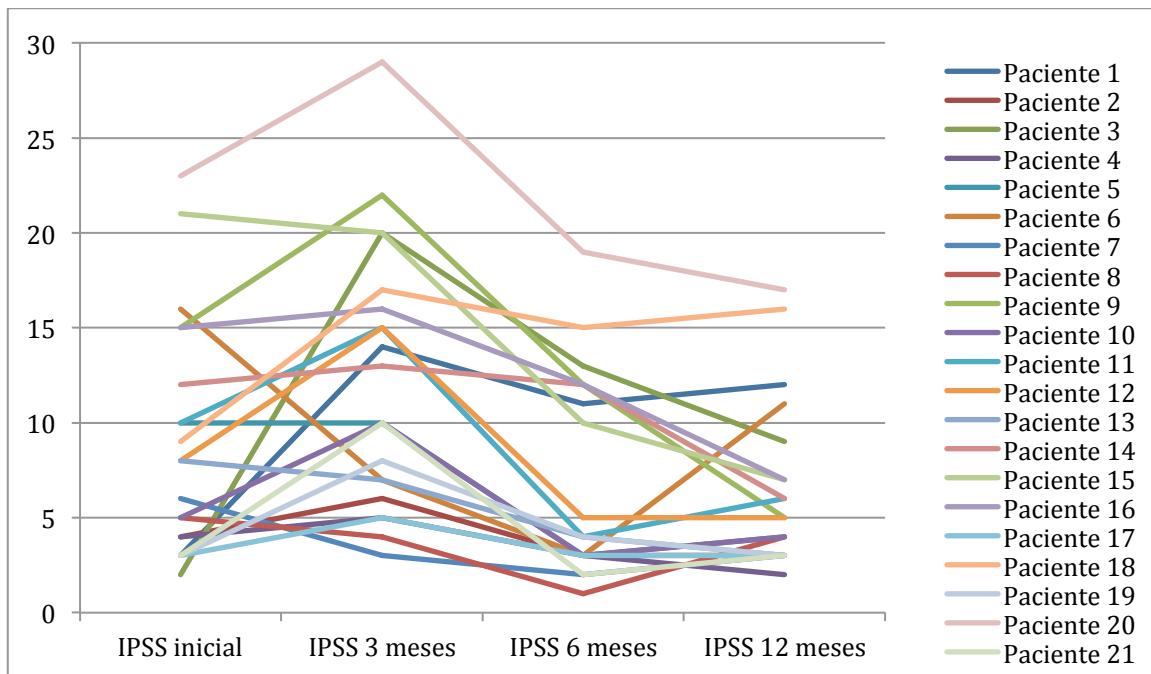


Tabla 17. Evolución del IPSS postoperatorio en cada uno de los pacientes.

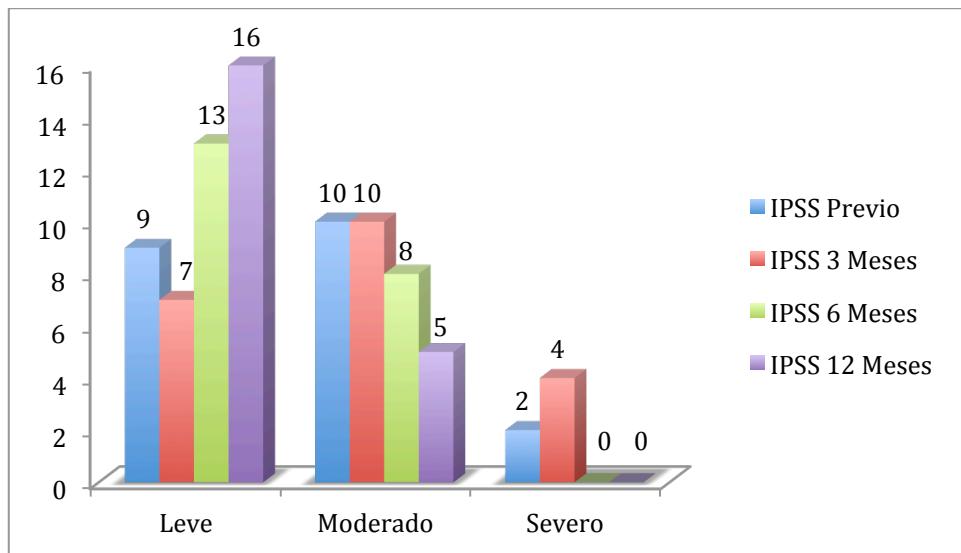
La siguiente tabla resume la media de puntuación del IPSS durante el seguimiento así como la clasificación de los pacientes por severidad en los diferentes momentos evaluados.

	IPSS previo	IPSS 3 meses	IPSS 6 meses	IPSS 12 meses
<b>Puntuación total</b> Media (ds)	<b>9.5 (6.2)</b>	<b>12 (6.8)</b>	<b>6 (5)</b>	<b>6 (4.7)</b>
<b>Leve</b> n (%)	9 (42.9)	7 (33.3)	13 (61.9)	16 (76.2)
<b>Moderado</b> n (%)	10 (47)	10 (47.6)	8 (38.1)	5 (23.8)
<b>Severo</b> n (%)	2 (9.5)	4 (19)	0 (0)	0 (0)

Tabla 18. Evolución del IPSS y distribución de pacientes por severidad

La tendencia a la mejoría de los síntomas de tracto urinario inferior se refleja en una reclasificación de los pacientes en los diferentes grupos de severidad del IPSS desplazándose hacia el grupo de síntomas leves y no existiendo ningún paciente en el grupo de síntomas severos al final del seguimiento. Dicha evolución se ve reflejada en la siguiente gráfica.

## RESULTADOS



Gráfica 9. Evolución en la clasificación por severidad del IPSS

Si analizamos individualmente las preguntas del IPSS dividiéndolas en llenado y vaciado, encontramos que el aumento de las medias de IPSS que se produce a los 3 meses tras la terapia con HIFU se debe predominantemente a un aumento en las puntuaciones de los síntomas de vaciado. Nuevamente, las diferencias entre el IPSS de llenado y el IPSS de vaciado inicial vs a los 3 meses son estadísticamente significativas. (vaciado p 0.004, llenado p0.000).

En la evaluación de los 6 meses tras la terapia al discriminar nuevamente los resultados del IPSS en síntomas de llenado y vaciado encontramos que los síntomas de llenado reportados inicialmente a los 3 meses han disminuido de forma importante. Esta mejoría explica, en parte, los resultados favorables en el IPSS total que se evidencia a los 6 meses comparados con los resultados a los 3 meses y los previos a la terapia.

El IPSS de llenado a los 6 meses vuelve a ser similar al IPSS inicial, por lo que no existen diferencias estadísticamente significativas entre las medias de puntuación del IPSS de llenado previo a la terapia HIFU comparado con el IPSS de llenado a los 6 meses ( $p = 0.852$ ). Por el contrario, sí que existen diferencias significativas en las medias de la puntuación del IPSS de vaciado previo a la terapia HIFU versus el IPSS de vaciado a los 6 meses ( $p = 0.000$ ). Dicha diferencia refleja una mejoría de los síntomas de vaciado iniciales.

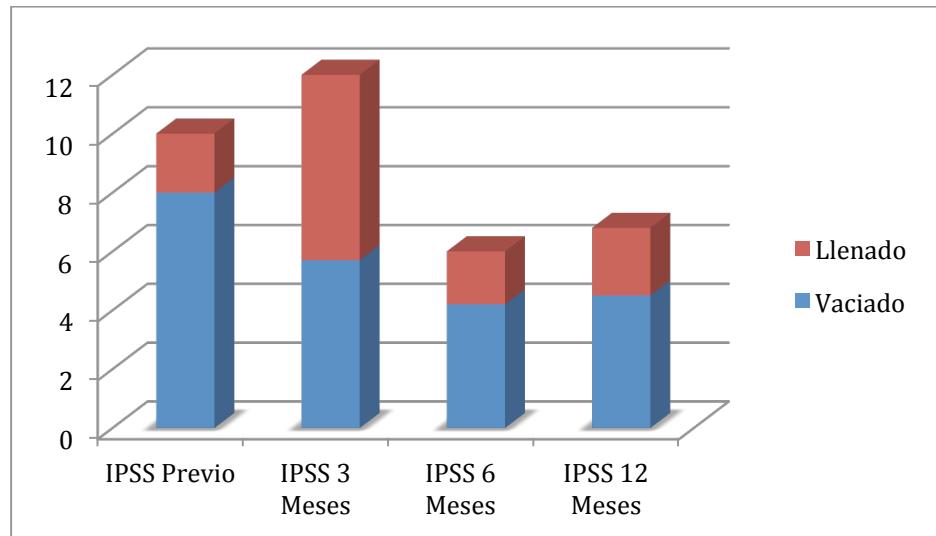
A los 12 meses nuevamente existen diferencias significativas en las medias de la puntuación del IPSS de vaciado previo a la terapia HIFU versus el IPSS de vaciado a

los 12 meses ( $p < 0.000$ ). Dicha diferencia confirma la persistencia de mejoría de los síntomas de vaciado iniciales.

Por el contrario, el IPSS de llenado vuelve a ser similar al inicial y ya no existen diferencias estadísticamente significativas entre las medias de la puntuación del IPSS de llenado previo a la terapia HIFU comparado con el IPSS de llenado a los 12 meses ( $p = 1.000$ ).

En resumen, la puntuación del IPSS inicialmente a los 3 meses presentó un deterioro, especialmente a expensas de los síntomas de llenado, pero posteriormente a los 6 y 12 meses se evidencia una mejoría global de los síntomas tanto de llenado como de vaciado respecto al IPSS realizado a los 3 meses de la terapia. Respecto al IPSS inicial, lo que predomina es una mejoría de síntomas de vaciado, mientras los síntomas de llenado retornan a ser similares a los reportados antes de la realización de la terapia HIFU.

Las siguientes dos gráficas ilustran como a los 3 meses la puntuación media del IPSS aumenta, evidenciando una deterioro en los síntomas, especialmente a expensas de un incremento en los de llenado. Por otro lado, se observa la tendencia a la mejoría de la puntuación global de síntomas de vaciado que se mantiene a través de todo el seguimiento



Gráfica 10. Comparativa de IPSS discriminado en síntomas de llenado y vaciado durante el seguimiento

## RESULTADOS

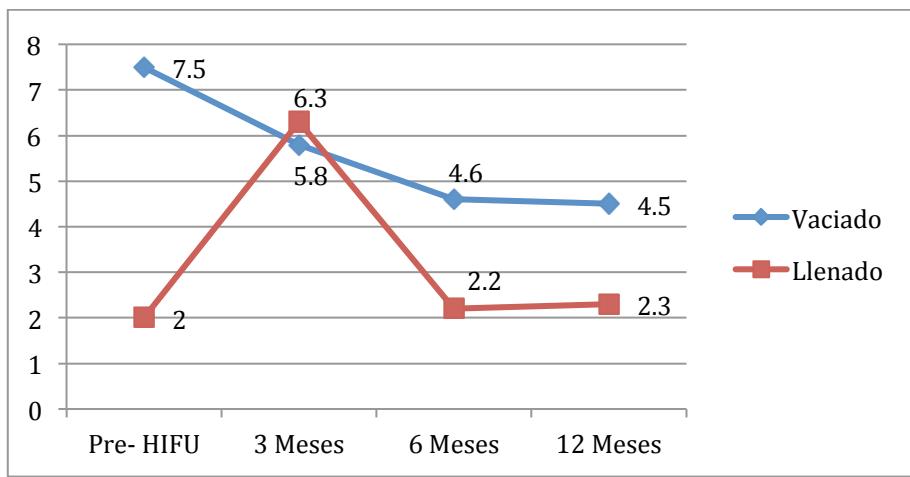
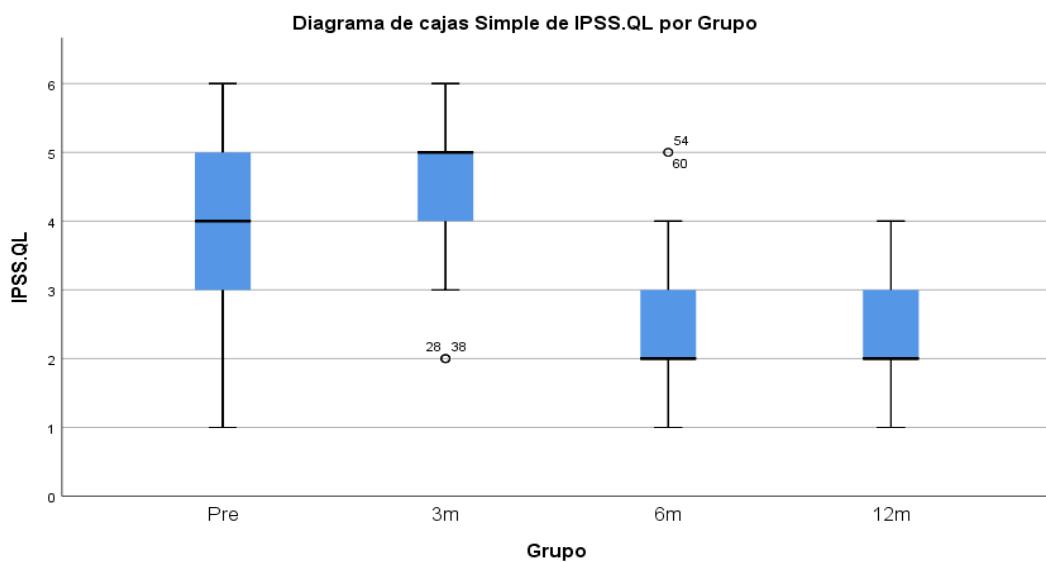


Tabla 19. Evolución de la media del IPSS discriminado en llenado y vaciado

### Síntomas de tracto urinario inferior: calidad de vida según el IPSS.

Respecto a la pregunta de calidad de vida del IPSS (IPSS QL), la media previa a la realización de la terapia fue de 3.8 puntos con una desviación estándar de 1.4 puntos. Posteriormente, a los 3 meses, la mediana fue de 5 puntos (rango 2-6), a los 6 meses fue de 4 puntos (rango de 1-5) y finalmente a los 12 meses fue de 2 puntos (rango de 1-4). Dichos resultados evidencian un deterioro inicial con una posterior mejoría de síntomas a partir de los 6 meses la cual se mantiene hasta los 12 meses. La siguiente gráfica representa dichos resultados.



Gráfica 11. Variaciones en el IPSS QL

## Continencia urinaria tras la terapia con HIFU

En cuanto a la continencia urinaria evaluada con el cuestionario ICIQ-SF encontramos que a los 3 meses de realización de la terapia con HIFU hay un claro deterioro. La media de puntuación pasa de ser 0.62 a ser 7.9 puntos con una desviación estándar de 6 puntos. Dicho cambio es estadísticamente significativo ( $p = 0.001$ )

Existe un aumento en el número de pacientes que presentan incontinencia urinaria de urgencia pasando a ser de 2 (9.5%) previo a la terapia a 13 (61.9%) en el control de los tres meses. Todos estos pacientes reportan una incontinencia leve: 6 (28.5%) usan 1 compresa de seguridad y 7 (33.3%) no requieren el uso de compresas. Un paciente (4.8%) informó incontinencia urinaria mixta leve con uso de una compresa. Los 7 pacientes (33.3%) restantes no presentaron incontinencia urinaria.

A los 6 meses de la terapia con HIFU encontramos una mejoría en la continencia respecto a los 3 meses con diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0.001$ ). La media de la puntuación del cuestionario ICIQ-SF es de 2.76 puntos con una desviación estándar de 4.4 puntos.

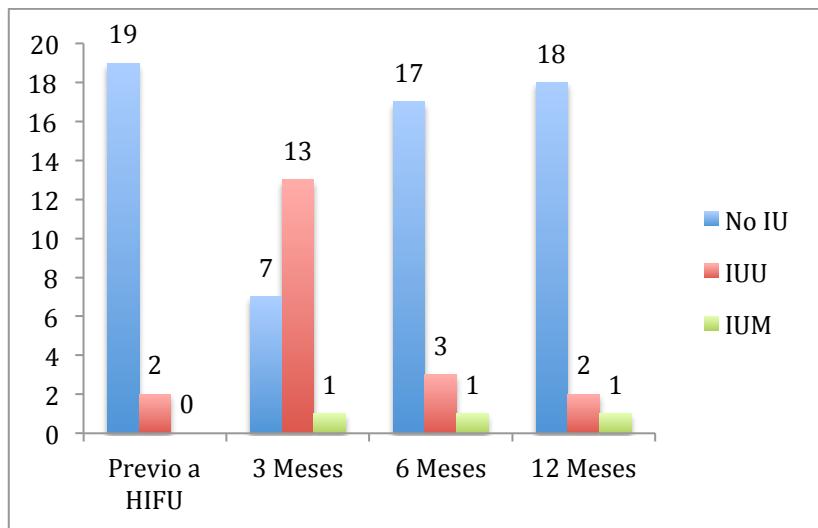
A los 6 meses de seguimiento, únicamente 3 (13.3%) de los 13 pacientes que presentaron incontinencia urinaria de esfuerzo en el primer control (3 meses) persisten con dicha incontinencia. Ninguno de estos 3 pacientes usa compresas. Un paciente (4.8%) continúa presentando incontinencia urinaria mixta con uso de una compresa. Los 17 pacientes (81%) restantes no presentan incontinencia urinaria.

En el último control tras la terapia HIFU realizado a los 12 meses encontramos que la media de la puntuación del cuestionario ICIQ-SF se acerca más a los valores previos a la realización de la terapia. La media es de 1.2 puntos con una desviación estándar de 3 puntos. Además, ya no existen diferencias estadísticamente significativas entre la puntuación total de ICIQ-SF previo a la terapia y a los 12 meses de seguimiento ( $p = 0.109$ ).

Al igual que antes de la realización de la terapia con HIFU, 2 pacientes (9.5%) presentaron incontinencia urinaria de urgencia leve, sin reportar el uso de compresas. Por otro lado, un paciente (4.8%) previamente continente presentó incontinencia urinaria mixta leve usando únicamente una compresa de seguridad.

## RESULTADOS

La siguiente gráfica resume la evolución de la continencia urinaria tras la realización de la terapia HIFU.



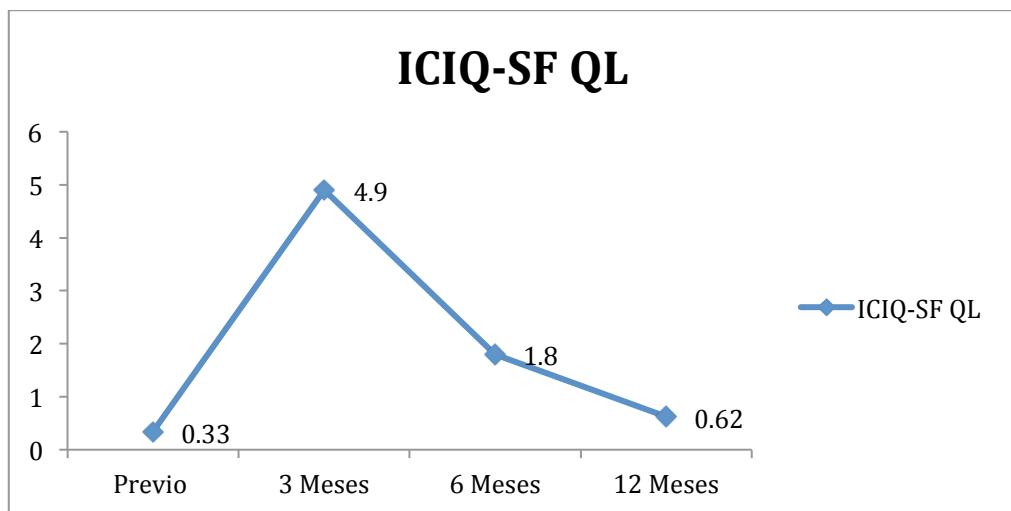
Gráfica 12. Cambios en la continencia urinaria tras HIFU

### Calidad de vida en relación con la incontinencia urinaria.

En cuanto a la calidad de vida asociada a incontinencia urinaria según el cuestionario ICIQ-SF, la media de las puntuaciones previa a la terapia con HIFU fue de 0.33 puntos con una desviación estándar de 1 punto, lo que refleja poca afectación de síntomas urinarios en la calidad de vida.

Posteriormente en el primero control a los 3 meses se aprecia un importante deterioro con una media de 4.9 puntos y una desviación estándar de 3.8 puntos. Sin embargo, dicho deterioro se recupera progresivamente. A los 6 meses encontramos una puntuación media de 1.8 puntos con una desviación estándar de 2.8 puntos y, finalmente, a los 12 meses se observa una tendencia a volver al valor inicial con una puntuación media de 0.62 puntos y una desviación estándar de 1.4 puntos. Este retorno a valores basales se refleja, además, en el hecho de que mientras existen diferencias estadísticamente significativas entre las puntuaciones de los 3 meses ( $p = 0.001$ ) y 6 meses ( $p = 0.011$ ) versus la puntuación previa a la terapia, no existen diferencias entre la media de la puntuación previa a la terapia y la media de la puntuación a los 12 meses ( $p = 0.257$ ).

La siguiente gráfica representa la tendencia de las puntuaciones de calidad de vida según el ICIQ-SF a través del seguimiento.



Gráfica 13. Calidad de vida según cuestionario ICIQ

### Calidad de vida y bienestar general

#### *Evaluación a los 3 meses tras la terapia con HIFU*

En el primer control realizado a los 3 meses tras la terapia HIFU los resultados de las preguntas sobre el “estado físico general” del cuestionario FACT-P evidenciaron un deterioro en tres ámbitos, reflejado en las preguntas: número 3 (dificultad para atender necesidades de la familia), número 5 (molestias por los efectos secundarios del tratamiento) y número 6 (sentirse enfermo). Por el contrario no existieron diferencias estadísticamente significativas en las preguntas número 1 (falta de energía), número 2 (nauseas), y número 4 (Dolor) y 7 (tener que pasar tiempo acostado).

La siguiente tabla resume estos resultados.

## RESULTADOS

Preguntas Estado físico general	p	Número de pacientes									
		Nada(1)		Un Poco(2)		Algo(3)		Mucho(4)		Muchísimo(5)	
		Pre	3m	Pre	3m	Pre	3m	Pre	3m	Pre	3m
<b>1. Falta energía</b>	0.157	21	19	0	2	0	0	0	0	0	0
<b>2. Nauseas</b>	1.000	21	21	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>3. Limitado para atender necesidades familiares</b>	0.007	19	10	2	5	0	2	0	4	0	0
<b>4. Dolor</b>	1.000	17	19	4	2	0	0	0	0	0	0
<b>5. Efectos secundario del Tto.</b>	0.001	20	7	1	0	0	3	0	6	0	5
<b>6. Sentirse enfermo</b>	0.000	19	3	2	4	0	10	0	3	0	1
<b>7. Pasar tiempo acostado</b>	0.157	21	21	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabla 20. FACT-P. Estado físico general. Resultados previos vs 3 meses tras HIFU

Dentro de la esfera “familiar y social”, el cuestionario FACT-P realizado en el primer control evidencia que únicamente existen cambios significativos en la pregunta número 7 en referencia a la satisfacción con la vida sexual, la cual refleja un claro deterioro. Las demás preguntas no presentan cambios estadísticamente significativos. La siguiente tabla resume dichos resultados

Preguntas Familiar y social	p	Número de pacientes									
		Nada(1)		Un Poco(2)		Algo(3)		Mucho(4)		Muchísimo(5)	
		Pre	3m	Pre	3m	Pre	3m	Pre	3m	Pre	3m
<b>1. Cercanía con amistades</b>	1.000	0	0	0	0	1	1	11	11	9	9
<b>2. Apoyo de familiares</b>	1.000	0	0	0	0	0	0	12	12	9	9
<b>3. Apoyo de amistades</b>	0.655	0	0	0	1	2	1	13	13	6	6
<b>4. Aceptación familiar de enfermedad</b>	0.564	0	0	0	0	0	0	13	12	8	9
<b>5. Comunicación sobre la enfermedad</b>	0.705	0	0	0	0	6	6	14	13	1	2
<b>6. Cercanía a su pareja</b>	0.317	0	0	0	0	0	0	4	6	17	15
<b>7. Satisfacción vida sexual</b>	0.001	3	10	2	7	5	2	6	0	5	0

Tabla 21. FACT-P. Familiar y social. Resultados previos vs 3 meses tras la terapia HIFU

Finalmente, en la esfera “Otras preocupaciones” del cuestionario FACT-P encontramos que existen diferencias estadísticamente significativas en la pregunta número 6 (alivio de la enfermedad). Sin embargo, esta pregunta fue la única que previo a la terapia varios pacientes han dejado en blanco debido a que no se había iniciado el tratamiento aún, por lo cual estos cambios no pueden ser interpretados como significativos.

Las preguntas que reflejaron cambios significativos evidenciando un deterioro en las puntuaciones medias fueron la número 7 (capacidad de sentirse como un hombre), la

número 10 (aumento de la frecuencia miccional) y la número 12 (capacidad de tener y mantener una erección). El resto de las preguntas no presentaron cambios estadísticamente significativos. La siguiente tabla detalla dichos resultados.

Preguntas Otras preocupaciones	p	Número de pacientes									
		Nada(1)		Un Poco(2)		Algo(3)		Mucho(4)		Muchísimo(5)	
		Pre	3m	Pre	3m	Pre	3m	Pre	3m	Pre	3m
<b>1. Bajar de peso</b>	1.000	21	21	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>2. Buen apetito</b>	0.083	0	0	0	0	6	9	15	12	0	0
<b>3. Dolores que le molesten</b>	0.180	12	11	8	7	1	3	0	0	0	0
<b>4. Dolor en ciertas partes del cuerpo</b>	0.564	11	10	9	10	1	1	0	0	0	0
<b>5. Dolor que impida actividades</b>	0.317	18	17	3	4	0	0	0	0	0	0
<b>6. Satisfacción con el alivio</b>	0.000	4	1	4	5	0	10	0	5	0	0
<b>7. Capacidad de sentirse como un hombre</b>	0.017	0	0	0	2	0	2	9	11	12	6
<b>8. Estreñimiento</b>	0.564	15	15	5	4	1	2	0	0	0	0
<b>9. Dificultad al orinar</b>	0.080	5	8	1	5	6	2	8	4	1	2
<b>10. Frecuencia miccional aumentada</b>	0.001	9	0	5	4	3	4	4	10	0	3
<b>11. Limitación de actividades por STUI</b>	0.827	13	9	2	10	4	1	2	1	0	0
<b>12. Capacidad de tener y mantener una erección</b>	0.003	3	1	8	8	10	7	0	5	0	0

Tabla 22. FACT-P. Otras preocupaciones. Resultados previos vs 3 meses tras la terapia HIFU

### Evaluación a los 12 meses tras la terapia con HIFU

En cuanto a las preguntas de “estado físico general” del cuestionario FACT-P realizado a los 12 meses de realizada la terapia con HIFU, tres preguntas reflejaron cambios estadísticamente significativos. La pregunta número 4 referente a la existencia de dolor evidenció que al final de la terapia los pacientes tenían menos dolor que antes de realizar la misma. Es importante resaltar que la pregunta no especifica que tipo de dolor, ni si está en relación o no con el cáncer de próstata.

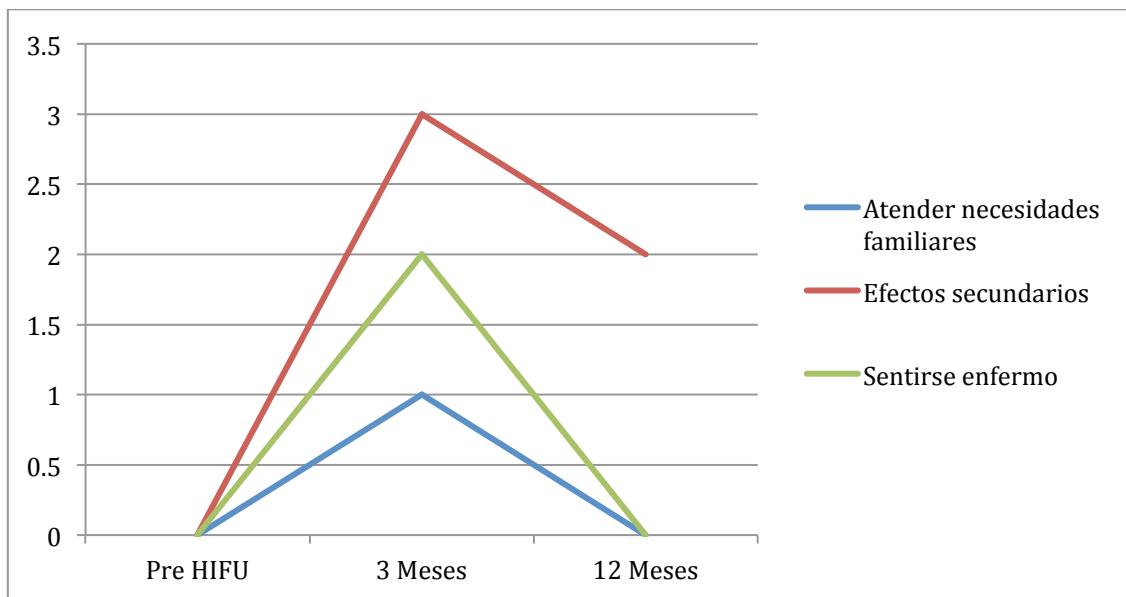
Por otro lado, las preguntas número 5 (efectos secundarios del tratamiento) y 6 (sentirse enfermo), que ya habían evidenciado un deterioro a los 3 meses, persisten reflejando cambios estadísticamente significativos al año de seguimiento en comparación a los resultados antes de la terapia. Esto demuestra que aunque al año existe una mejoría, dicha mejoría no llega a equipararse a los resultados previos a la terapia. El resto de preguntas no mostraron diferencias estadísticamente significativas. La siguiente tabla refleja estos resultados.

## RESULTADOS

Preguntas Estado físico general	p	Número de pacientes					
		Nada(1)	Un Poco(2)	Algo(3)	Mucho(4)	Muchísimo(5)	
		Pre 12m	Pre 12m	Pre 12m	Pre 12m	Pre 12m	Pre 12m
<b>1. Falta energía</b>	1.000	21	21	0	0	0	0
<b>2. Nauseas</b>	1.000	21	21	0	0	0	0
<b>3. Limitado para atender necesidades familiares</b>	0.157	19	21	2	0	0	0
<b>4. Dolor</b>	0.046	17	21	4	0	0	0
<b>5. Efectos secundario del Tratamiento.</b>	0.000	20	2	1	4	0	7
<b>6. Sentirse enfermo</b>	0.020	19	12	2	6	0	0
<b>7. Pasar tiempo acostado</b>	0.157	21	0	0	0	0	0

Tabla 23. FACT-P. Estado físico general. Resultados previos vs 12 meses tras HIFU

La siguiente gráfica ilustra la puntuación media de preguntas relacionadas con el estado general y la sensación de bienestar que evidenciaron cambios significativos durante el seguimiento. Dentro de la esfera “estado físico general” son la pregunta número 3 (capacidad de atender las necesidades de su familia), la pregunta número 5 (efectos secundarios de tratamiento) y la pregunta número 6 (sentirse enfermo). Se evidencia un deterioro marcado en la evaluación de los 3 meses con posterior recuperación en el control de los 12 meses.



Gráfica 14. Cambios significativos en la esfera “estado físico general”

Dentro de la esfera “familiar y social”, el cuestionario FACT-P realizado a los 12 meses de la terapia evidenció que persistían las diferencias estadísticamente

significativas en cuanto a la pregunta número 7 (satisfacción sexual), evidenciando un deterioro respecto a los niveles basales.

Por otro lado, a diferencia del cuestionario realizado a los 3 meses, en esta ocasión también se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la pregunta número 6 (cercanía con su pareja) evidenciando un ligero deterioro de la misma. El resto de preguntas no mostraron ningún cambio significativo. La siguiente tabla resume detalla dichos resultados.

Preguntas Familiar y social	p	Número de pacientes							
		Nada(1)		Un Poco(2)		Algo(3)		Mucho(4)	
		Pre	12m	Pre	12m	Pre	12m	Pre	12m
<b>1. Cercanía con amistades</b>	0.564	0	0	0	0	1	1	11	10
<b>2. Apoyo de familiares</b>	1.000	0	0	0	0	0	0	12	12
<b>3. Apoyo de amistades</b>	0.317	0	0	0	0	2	2	13	14
<b>4. Aceptación familiar de enfermedad</b>	0.317	0	0	0	0	0	0	13	15
<b>5. Comunicación sobre la enfermedad</b>	1.000	0	0	0	0	6	6	14	14
<b>6. Cercanía a su pareja</b>	0.046	0	0	0	0	0	0	4	8
<b>7. Satisfacción vida sexual</b>	0.046	3	4	2	3	5	8	6	5

Tabla 24. Familiar y social. Resultados previos vs 12 meses tras la terapia HIFU

En cuanto al apartado de “otras preocupaciones” del cuestionario FACT-P encontramos que la pregunta número 4 (dolor en ciertas partes del cuerpo) muestra diferencias estadísticamente significativas respecto a los resultados iniciales. Lo cual evidencia una mejoría en ese aspecto tras la terapia. Aunque, como ya se mencionó anteriormente, dicho apartado no especifica el tipo de dolor al que se hace referencia.

Por otro lado la pregunta 6 (satisfacción con el alivio obtenido) muestra diferencias significativas respecto a los resultados basales, aunque ya se mencionó que esta pregunta fue dejada en blanco por algunos de los pacientes en el cuestionario realizado antes de la terapia con HIFU. Más relevante aún, es el hecho que también existen diferencias significativas respecto a los resultados a los 3 meses, reflejando una mejor satisfacción ( $p = 0.005$ ). La pregunta número 9 (dificultad para orinar) también refleja mejoría estadísticamente significativa respecto a los valores iniciales.

Por otro lado, las preguntas 10 (frecuencia miccional aumentada) y 12 (capacidad de mantener una erección) que habían mostrado un deterioro en el cuestionario a los 3 meses ahora no evidencian diferencias respecto a los valores basales, lo cual nos indica un retorno de dichos componentes a un nivel de funcionalidad similar al

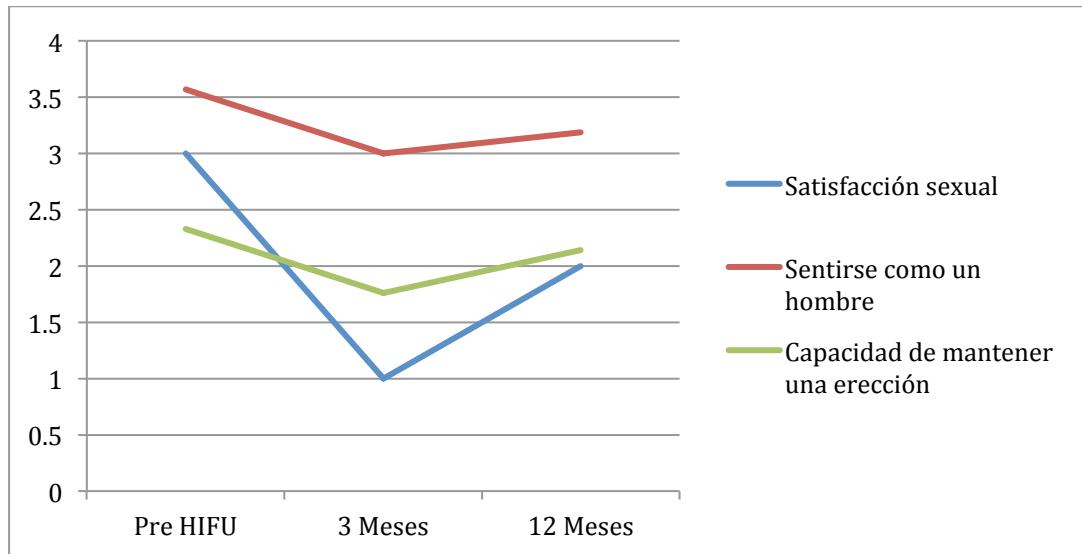
## RESULTADOS

previo a la terapia. El resto de preguntas de esta esfera no evidenciaron cambios significativos. La siguiente tabla muestra en detalle estos resultados.

Preguntas Otras preocupaciones	p	Número de pacientes							
		Nada(1)	Un Poco(2)	Algo(3)	Mucho(4)	Muchísimo(5)	Pre 12m	Pre 12m	Pre 12m
<b>1. Bajar de peso</b>	0.317	21	20	0	1	0	0	0	0
<b>2. Buen apetito</b>	0.083	0	0	0	0	6	3	15	18
<b>3. Dolores que le molesten</b>	0.564	12	13	8	7	1	1	0	0
<b>4. Dolor en ciertas partes del cuerpo</b>	0.046	11	15	9	5	1	1	0	0
<b>5. Dolor que impida actividades</b>	0.317	18	19	3	2	0	0	0	0
<b>6. Satisfacción con el alivio</b>	0.002	4	0	4	2	0	7	0	7
<b>7. Capacidad de sentirse como un hombre</b>	0.046	0	0	0	2	0	2	9	13
<b>8. Estreñimiento</b>	0.317	15	14	5	5	1	2	0	0
<b>9. Dificultad al orinar</b>	0.001	5	15	1	4	6	1	8	1
<b>10. Frecuencia miccional aumentada</b>	0.169	9	11	5	7	3	1	4	2
<b>11. Limitación de actividades por STUI</b>	0.354	13	16	2	2	4	1	2	2
<b>12. Capacidad de tener y mantener una erección</b>	0.102	3	1	8	5	10	5	0	10

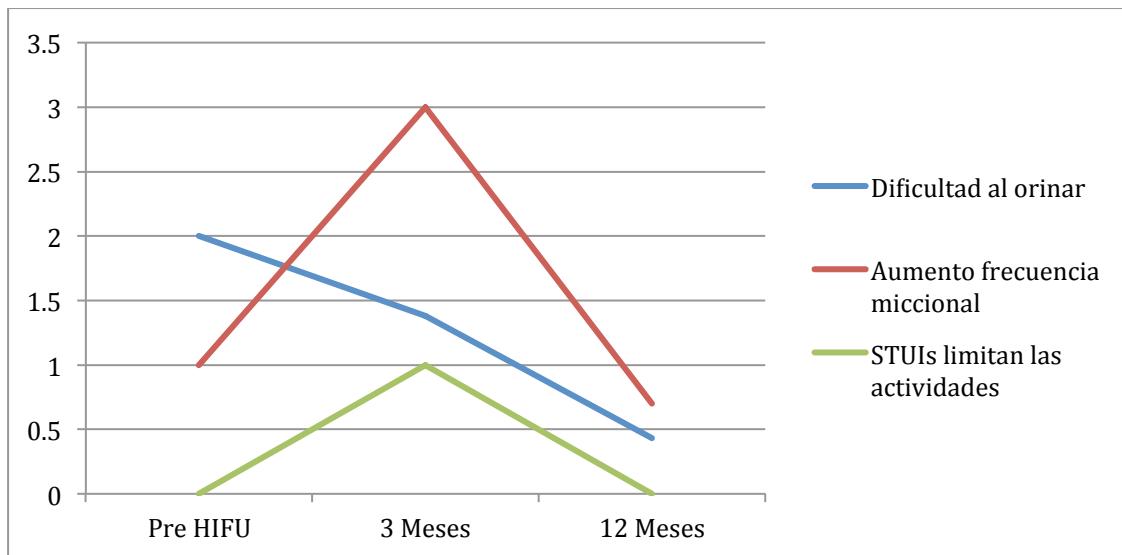
Tabla 25. FACT-P. Otras preocupaciones. Resultados previos vs 12 meses tras la terapia HIFU

En cuanto a la función sexual específicamente, la siguiente gráfica ilustra la evolución de los resultados de las medias de las preguntas que abordan dicho tema y que han presentado cambios significativos. Son la pregunta número 7 de la esfera “familiar y social”, y las preguntas número 7 (Capacidad de sentirse como un hombre) y la pregunta número 12 (capacidad de tener y mantener una erección) que se encuentra en la esfera “otras preocupaciones”.



Gráfica 15. Cambios significativos en el ámbito sexual.

Por último, la siguiente gráfica ilustra los cambios significativos que se presentaron en las medias de las puntuaciones de las preguntas relacionadas con la función miccional. Se incluyen las preguntas número 9 (dificultad para orinar), número 10 (frecuencia miccional aumentada) y la número 11 (limitación de las actividades por los síntomas urinarios). Nuevamente, se evidencia un deterioro inicial en el cuestionario realizado a los 3 meses y, posteriormente, mejoría a los 12 meses.



Gráfica 16. Cambios significativos en la función miccional.

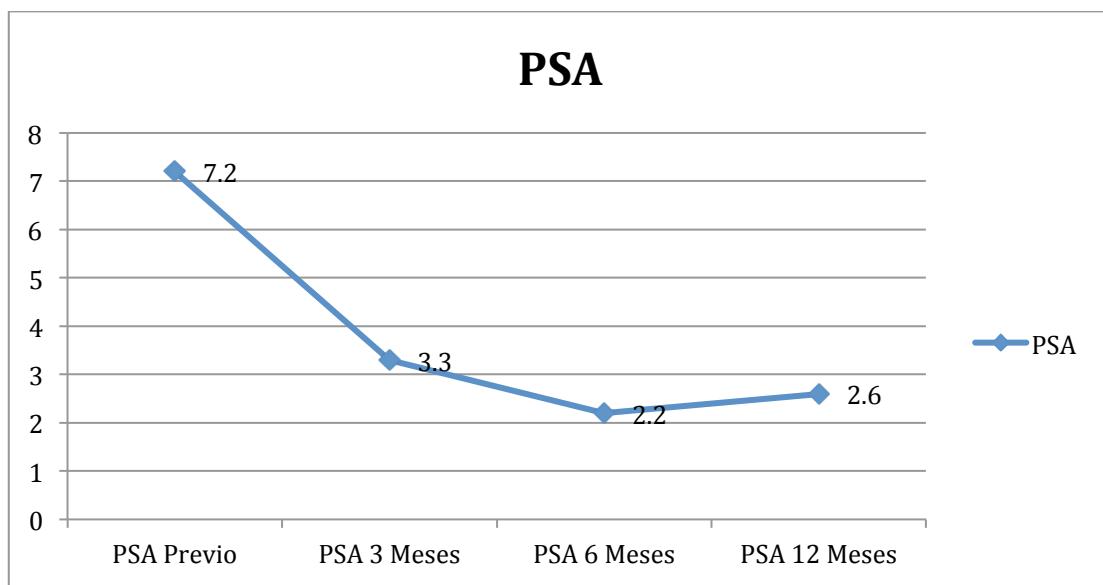
## RESULTADOS

### Resultados oncológicos

#### Evolución del PSA

La mediana de PSA a los 3 meses tras la terapia HIFU fue de 3.3 ng/ml (rango 0-14.3 y p=0.001). A los 6 meses la mediana fue de 2.2 ng/ml (rango 0-14 y p=0.001), a los 12 meses fue de 2.6 ng/ml (rango 0-19 y p=0.004). La mediana del PSA nadir fue de 2.1 ng/ml (0-10.8). Existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto al valor del PSA inicial comparado con los valores PSA durante el seguimiento. La mediana de disminución del PSA fue de 3.7 ng/ml

La siguiente gráfica muestra la evolución de las medias de PSA durante el primer año de seguimiento.



Gráfica 17. Evolución del PSA en el seguimiento

#### Recidiva bioquímica

Se definió como recidiva bioquímica a una elevación confirmada en dos analíticas separadas al menos por dos semanas. Se tomó como referencia el criterio de Phoenix de 2 ng/ml por encima del PSA nadir.

Durante el seguimiento, 7 pacientes (33.3%) presentaron recidiva bioquímica. La mediana de tiempo a recidiva BQ fue de 15 meses (rango 13-41 meses). De estos 7

pacientes, se confirmó recidiva real mediante biopsia únicamente en 3 pacientes (14.3%).

### **Resonancia magnética multiparamétrica de próstata de control (RNMmp)**

La RNMmp de control realizada al año de la terapia evidenció en 13 pacientes (61.9%) la presencia de fibrosis en la zona tratada con HIFU y descartó zonas sospechosas de recidiva tumoral. En 7 pacientes (33.3%), además de la fibrosis homolateral en el lóbulo tratado con HIFU, la RNMmp evidenció zonas homolaterales donde existían características que no permitían descartar una posible recidiva. Por último, en 1 (4.8%) paciente, la resonancia evidenció lesiones sospechosas tipo PIRADS 4. En dicho paciente se observaban lesiones sospechosas tanto en la zona tratada con HIFU como en el lóbulo contralateral.

### **Biopsia realizada a los 12 meses**

Tras la realización de la RNMmp de control a los 12 meses se realizó una primera biopsia de control en aquellos pacientes en los que las imágenes no permitían descartar una recidiva.

Se realizaron en total 8 biopsias. En los 7 pacientes (33.3%) en los que la RNMmp no mostraba una zona claramente sospechosa se realizó una biopsia estandarizada por zonas de 12 cilindros. En el paciente que tenía lesiones PIRADS 4, además de la biopsia estandarizada de 12 cilindros, se realizó toma de muestra de las zonas sospechosas mediante fusión cognitiva.

Las 7 biopsias (33.3%) realizadas en pacientes sin zonas claramente sospechosas de tumor fueron negativas para malignidad, evidenciando únicamente cambios compatibles con fibrosis. En el paciente con imagen sugestiva PIRADS 4 bilateral en la RNMmp, la biopsia evidenció también adenocarcinoma de próstata Gleason 3+3 en todos los cilindros evaluados.

## RESULTADOS

### Evolución oncológica tras los primeros 12 meses de seguimiento

Tras el seguimiento inicial de 12 meses, se continuó con evaluaciones cada 6 meses que incluían PSA y tacto rectal.

#### *Recidiva bioquímica*

Durante el tiempo de seguimiento un total de 7 pacientes (33.3%) presentaron recidiva bioquímica según criterios de Phoenix (PSA Nadir + 2ng/ml). La mediana de tiempo a la recidiva bioquímica fue de 17 meses (rango 12-41 meses). De estos 7 pacientes, en 1 caso (4.8%) el momento de la recidiva bioquímica coincidió con el control de los 12 meses realizado con RNMmp. El resto de pacientes presentaron recidiva bioquímica después de los primeros 12 meses de seguimiento.

De los pacientes con recidiva bioquímica, en 3 (14.3%) no se confirmó de manera histológica ni radiológica y 4 pacientes (19%) sí presentaron recidiva confirmada por biopsia y RNMmp.

#### *Recidiva confirmada*

Tras presentarse una recidiva bioquímica se realizaron nuevamente RNMmp y biopsia en 5 pacientes (23.8%). La segunda RNMmp evidenció fibrosis en 1 paciente (4.8%), zonas homolaterales donde existían características que no permitían descartar una posible recidiva en 1 paciente (4.8%). Por el contrario, 3 pacientes (14.3%) tenían zonas sospechosas de recidiva tipo PIRADS 4. De estos pacientes, en 1 paciente la recidiva se observaba en el lado contralateral a la terapia, en 1 paciente en el lóbulo tratado (13.3%) y en 1 paciente de forma bilateral.

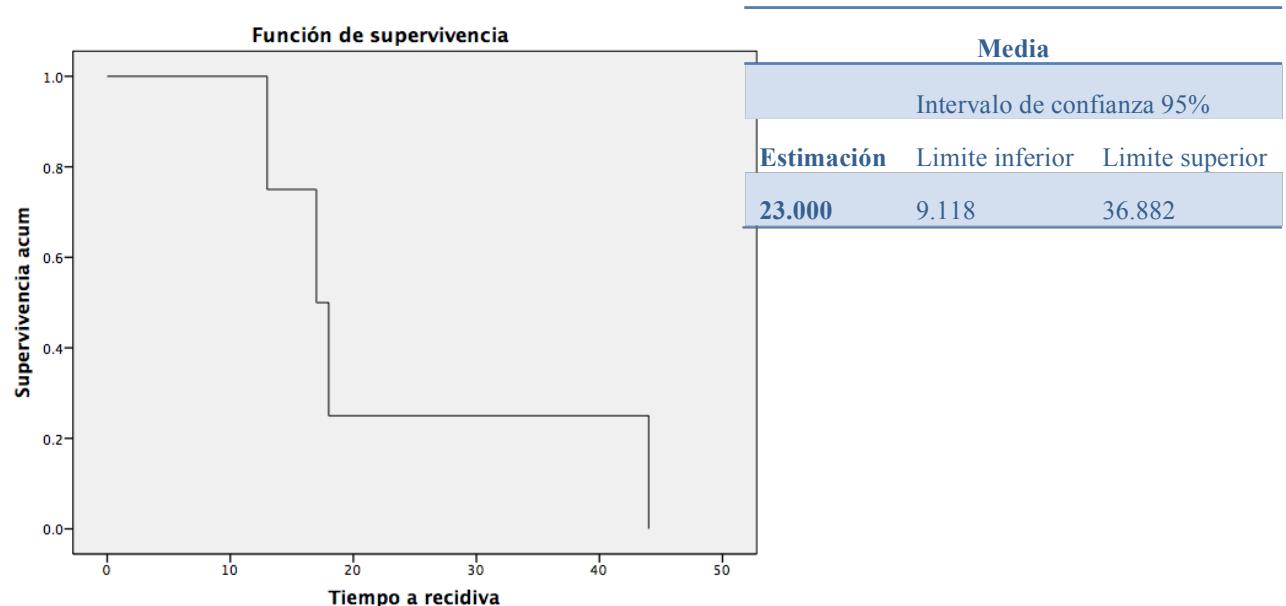
Posterior a la RNMmp se realizó una segunda biopsia. En 2 pacientes (9.5%), la biopsia realizada no evidenció recidiva histológica. Dichos pacientes fueron los que en la RNMmp evidenciaron fibrosis y características que no permitían descartar una posible recidiva. Por el contrario, en los 3 pacientes que en la RNMmp se evidenciaban lesiones tipo PIRADS 4, la biopsia confirmó la presencia de recidiva histológica. Además, la correlación de la resonancia y la biopsia fue adecuada en cuanto a la lateralidad de la recidiva. En un paciente se evidenció recidiva en el 10% de 1 cilindro del lado tratado con un Gleason (3+3). Otro paciente tenía 7 cilindros de 18 afectos con un Gleason (4+4) 4 en el lóbulo tratado y 3 en el contralateral. Por último, un paciente tenía afectación de 6 de 14 cilindros con un Gleason (3+4) todos

en el lado no tratado con HIFU. La siguiente tabla resume los datos de los pacientes que presentaron una recidiva confirmada histológicamente.

Número de cilindros afectos	Gleason	Tipo de recidiva	Tiempo a recidiva (meses)
<b>18 de 18</b>	3+3	Bilateral	13
<b>1 de 18</b>	3+3	Homolateral	17
<b>7 de 18</b>	4+4	Bilateral	18
<b>6 de 14</b>	3+4	Contralateral	44

Tabla 26. Pacientes con recidiva confirmada

Durante todo el seguimiento un total de 4 pacientes (19%) presentaron una recidiva confirmada histológicamente. El tiempo medio a la recidiva bioquímica fue de 23 meses con una desviación estándar de 14 meses.



Gráfica 18. Curva Kaplan-Meier del tiempo a recidiva

### Terapia de rescate en pacientes con recidiva confirmada

En los 4 pacientes (19%) que presentaron recidiva confirmada histológicamente se realizaron gammagrafía y TAC toraco abdomino pélvico y se confirmó la ausencia de enfermedad fuera de la próstata. Como tratamiento de rescate, en 3 pacientes (14.3%) se realizó prostatectomía radical laparoscópica y en 1 (4.8%) paciente se realizó radioterapia.

## RESULTADOS

### Datos económicos

#### Coste de estancia hospitalaria

El costo de estancia hospitalaria de un paciente quirúrgico por día de ingreso sin requerir UCI es de 900 euros al día. La media de estancia hospitalaria en la población tratada fue de 1 día de ingreso, únicamente un paciente requirió ingreso durante 3 días debido a hematuria que requirió lavado continuo. El coste medio de estancia hospitalaria fue de 985 euros con una desviación estándar de 392 euros.

#### Tiempo de quirófano

El coste de tiempo de uso de quirófano es de 15 euros por minuto. La media de tiempo empleada en los procedimientos fue de 87 minutos por lo tanto la media de coste de gastos de quirófano por procedimiento fue de 1307 euros por procedimiento con una desviación estándar de 239 euros.

#### Coste de alquiler del equipo HIFU Sonoblade®

El coste de alquiler del equipo es de 9 mil euros al día. En un día se hacen 3 procedimientos por lo que el de costo de alquiler por procedimiento son 3 mil euros.

Sumando la estancia hospitalaria, el tiempo de quirófano y el coste de alquiler del equipo de HIFU Sonoblade® encontramos que la media de gastos hospitalarios por procedimiento es de 5.292 euros por paciente.

### Estadística inferencial

### Resultados oncológicos

#### Recidiva real de cáncer de próstata

Se realizó un estudio de estadística inferencial relacionando las variables con probable influencia sobre la existencia o no de recidiva del adenocarcinoma. Se utilizó una prueba no paramétrica para muestras independientes (U de Mann-Whitney) y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas sobre la presencia o no de recidiva para las variables estudiadas.

Variable	Nivel de significación
Volumen prostático	p 0.955
PSA previo	p 0.897
Gleason	p 0.410
No de cilindros afectos	p 0.203
Grupo de riesgo	p 0.574
PSA nadir	p 0.052
Tiempo total de tto	p 0.065

Tabla 27. Relación con la presencia de recidiva

## Resultados funcionales

Tomando aquellas variables que en las pruebas no paramétrica de Wilconxon para muestras relacionadas evidenciaron un cambio estadísticamente significativo en la estadística descriptiva, se buscó si existía algún tipo de correlación entre las variables a estudio y los resultados funcionales usando el coeficiente de correlación Rho de Spearman.

### Función sexual

En cuanto a la función sexual existían diferencias estadísticamente significativas entre el IIEF-5 inicial versus el IIEF-5 a los 12 meses (p 0.004). Además, se encontró que comparando la puntuación previa a la terapia del IIEF-5 con la puntuación a los 12 meses tras la terapia, se observó que existe una correlación fuerte directamente proporcional entre la cantidad de energía usada en la zona 3 (segmento posterior) en el procedimiento de HIFU y la magnitud del deterioro de la función sexual. Esto quiere decir que a mayor energía usada se observó mayor deterioro de la función sexual.

Rho de Spearman	Dif_life_prev_12	Dif_life_prev_12	Energía Z3
		Coeficiente de correlación	1.000
		Sig. (bilateral)	0.001
	Energía Z3	N	21
		Coeficiente de correlación	0.661
		Sig. (bilateral)	0.001
		N	21

Tabla 28. Correlación energía y deterioro de la función sexual a los 12 meses

## RESULTADOS

También, se observó una correlación inversa entre el volumen prostático y la magnitud del deterioro de la función sexual a los 6 meses. Sin embargo solo era una correlación moderada y no se mantuvo a los 12 meses. Lo cual indica que a un menor volumen prostático se produce mayor deterioro de la función sexual a los 6 meses.

		Dif_life_prev_6	Vol	
Rho de Spearman	Dif_life_prev_6	Coeficiente de correlación	1.000	-0.507
		Sig. (bilateral)		0.019
		N	21	21
	Vol.	Coeficiente de correlación	-0.507	1.000
		Sig. (bilateral)	0.019	
		N	21	21

**Tabla 29. Correlación volumen prostático y deterioro de la función sexual a los 6 meses**

### *Síntomas de tracto urinario inferior*

Ya que existen diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0.014$ ) en el IPSS total a los 3 meses comparado con el previo tras la terapia HIFU evidenciando un deterioro en las puntuaciones del mismo, se evaluó si existía alguna variable correlacionada con dicho deterioro.

Se evidenció que existe una correlación directamente proporcional moderada entre la energía utilizada en la zona 3 (segmento posterior) y el deterioro en el IPSS a los 3 meses, lo cual quiere decir que a mayor energía utilizada en la zona 3 mayor es el deterioro en la puntuación del IPSS a los 3 meses.

		IPSS.Pre.total_3m	Energía.Z3	
Rho de Spearman	IPSS.Pre.Total_3m	Coeficiente de correlación	1.000	0.457
		Sig. (bilateral)		0.037
		N	21	21
	Energía Z3	Coeficiente de correlación	0.457	1.000
		Sig. (bilateral)	0.037	
		N	21	21

**Tabla 30. Correlación entre IPSS 3 meses y energía utilizada en zona 3**

También se evidenció que existe una correlación directamente proporcional moderada entre el tiempo total de HIFU y el deterioro en el IPSS a los 3 meses. Lo

cual quiere decir que a mayor tiempo de HIFU, mayor deterioro en la puntuación de IPSS a los 3 meses.

			IPSS.Pre.total_3m	Tiempo.HIFU
Rho de Spearman	IPSS.Pre.Total_3m	Coeficiente de correlación	1.000	0.457
		Sig. (bilateral)		0.037
		N	21	21
	Tiempo.HIFU	Coeficiente de correlación	0.457	1.000
		Sig. (bilateral)	0.037	
		N	21	21

Tabla 31. Correlación entre el IPSS a los 3 meses y el tiempo total de HIFU

El resto de cambios en la puntuación del IPSS previo versus a los 3, 6 y 12 meses no demostraron la existencia de correlación con ninguna de las variables estudiadas.

### *Calidad de vida y bienestar general*

El cuento a los resultados de los cuestionarios de calidad de vida FACT-P tomando aquellas preguntas que mostraron un cambio estadísticamente significativo en las pruebas no paramétricas de Wilconxon para muestras relacionadas, se realizó un coeficiente de correlación Rho de Spearman para evaluar si existía alguna correlación con alguna de las variables evaluadas.

Únicamente una de las preguntas del cuestionario FACT-P realizado a los 3 meses mostró correlación importante con una de las variables analizadas, la pregunta número 12 de la esfera otras preocupaciones “Soy capaz de tener y mantener una erección” evidenció una correlación negativa con la variable energía utilizada en la Zona 3(segmento posterior), lo cual quiere decir que a mayor energía empleada, menor puntuación, traducido en menor capacidad de tener y mantener una erección a los 3 meses tras la terapia.

			FACT-P_12.3m	Energía.Z3
Rho de Spearman		Coeficiente de correlación	1.000	-0.407
		Sig. (bilateral)		0.067
		N	21	21
		Coeficiente de correlación	-0.407	1.000
		Sig. (bilateral)	0.067	
		N	21	21

Tabla 32. Correlación energía en zona 3 y capacidad de mantener una erección





# **DISCUSIÓN**



## DISCUSIÓN

Desde el uso extendido del PSA como método de detección precoz y gracias a las múltiples campañas de información en la población general acerca del cáncer de próstata, el diagnóstico de esta enfermedad se realiza en su mayoría en estadios tempranos de la enfermedad. Esto, sumado al creciente abanico de posibilidades terapéuticas que han logrado excelentes resultados oncológicos hace que el control o cura de la enfermedad no pueda continuar siendo el único objetivo terapéutico.

El mayor número de diagnósticos en pacientes jóvenes y el aumento en la esperanza de vida de la población hace que cada vez sean más años los que un paciente tratado de cáncer de próstata deba convivir con los efectos secundarios de su enfermedad y de los tratamientos que se hayan usado para controlarla.

Hoy en día, el urólogo debe considerar que la cura de la enfermedad en términos de cáncer de próstata ya no es un objetivo suficiente, el desarrollo de la tecnología y la creciente experiencia en las diferentes alternativas terapéuticas nos permiten exigirnos aún más para brindar a nuestros pacientes no solamente más años de vida, si no más importante aún, más años con calidad de vida.

Tras haber superado el impacto inicial del diagnóstico de una neoplasia y una vez se establece una remisión de la enfermedad, los pacientes empiezan a focalizar su preocupación en los efectos secundarios que han sufrido tras el diagnóstico y tratamiento, la presencia de efectos adversos pueden causar un importante detrimento en la calidad de vida de dichos pacientes. Algunos pacientes pueden llegar incluso a expresar arrepentimiento por la elección de la terapia que les ha producido dichos efectos secundarios.<sup>244</sup> Por otro lado, la amplia disponibilidad de la información gracias a el uso de internet y redes sociales hace que los pacientes conozcan con mejor o peor criterio una amplia posibilidad de opciones terapéuticas que prometen mejores resultados funcionales, y es obligación del urólogo el poder organizar, explicar y depurar dicha información para seleccionar la mejor alternativa de tratamiento en cada caso.

Es por todo esto que la búsqueda de alternativas terapéuticas que minimicen el impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes debe ser una prioridad en la investigación en cáncer de próstata localizado, ya que contamos con excelentes tasas de control oncológico. Es momento de buscar alternativas que en casos adecuadamente seleccionados nos permitan brindar no solo buenos resultados oncológicos si no también buenos resultados funcionales, logando así producir un impacto mínimo en la calidad de vida.

El desarrollo de la terapia focal nace como una alternativa que busca responder en parte a dichas necesidades. El papel exacto de la terapia focal aún está en desarrollo, al igual que su seguridad oncológica a largo plazo, la cual aún es prematuro evaluar. Es por eso que trabajos como el presentado en esta tesis son cruciales para establecer la verdadera utilidad de esta relativamente nueva arma terapéutica para poder ponerla a disposición de aquellos pacientes que puedan beneficiarse de sus ventajas.

### **¿Por qué elegimos la terapia focal mediante HIFU?**

Dentro de la terapia focal existen a su vez diferentes tipos de técnicas en desarrollo que comparten un principio en común, el principal objetivo es tratar únicamente el foco tumoral conservando el máximo posible de tejido sano para así lograr la preservación de estructuras funcionales nobles buscando disminuir los efectos secundarios negativos más comunes. Entre las diferentes técnicas disponibles para administrar terapia focal hemos elegido el HIFU focal por ser la terapia que cuenta con más tiempo de experiencia en su uso, y por lo tanto, más evidencia científica y más publicaciones en la literatura que respaldan su seguridad a corto, mediano y largo plazo.

En las publicaciones iniciales con HIFU, este se empleaba para el uso de ablación prostática de glándula completa, tratando aquellos pacientes candidatos a radioterapia o prostatectomía radical, buscando disminuir la incidencia de efectos secundarios. Estas publicaciones demostraron adecuados resultados funcionales y oncológicos.<sup>169,182,187</sup> En nuestro caso particular ya contábamos con experiencia en el uso de la tecnología HIFU como método de ablación prostática de glándula completa y al igual que en la literatura publicada, en nuestro trabajo también demostramos que el HIFU es una técnica segura, con pocos efectos secundarios y con resultados oncológicos adecuados a mediano e incluso a largo plazo.<sup>186</sup> Obtuvimos una tasa de conservación de continencia total de 73%, además, dentro del grupo de los pacientes que presentaron incontinencia tras la terapia el 94% padecían de incontinencia urinaria leve. En cuanto a la esfera sexual, únicamente 13.5% de los pacientes presentaron disfunción eréctil de novo.<sup>182</sup>

Estos resultados funcionales que ha demostrado el uso del HIFU para ablación de la glándula completa no difieren mucho de los resultados obtenidos con otras técnicas bien establecidas como la prostatectomía radical o la radioterapia. Respecto a la continencia urinaria, aunque existe enorme variabilidad en los trabajos dependiendo del cirujano y de la técnica empleada, la prostatectomía radical es capaz de ofrecer

## DISCUSIÓN

tasas de continencia de hasta un 91%,<sup>193</sup> aunque desafortunadamente estos resultados no son extrapolables a todos los centros y existen publicaciones con tasas de preservación de la continencia muy inferiores.<sup>192</sup> De modo similar, la radioterapia también ofrece resultados de continencia comparables a la ablación prostática con HIFU, con tasas de conservación de continencia de entre un 70-90%.<sup>202</sup> En cuanto a la preservación de la función sexual, la prostatectomía radical puede llegar a ofrecer tasas de conservación de erecciones funcionales de entre un 70-95%,<sup>194,195,220</sup> mientras la radioterapia consigue tasas de entre un 60-70%.<sup>225,226</sup>

Contrario a lo que se podría esperar, los resultados funcionales obtenidos al emplear la ablación prostática de glándula completa con HIFU, aunque aceptables y reproducibles, no fueron muy superiores a los obtenidos con las terapias ya establecidas que tenían una seguridad oncológica demostrada. Como consecuencia, el empleo de esta técnica nueva, relativamente desconocida y que aún no había superado la barrera del tiempo para ofrecer resultados oncológicos equiparables a largo plazo perdió el interés inicial con el que había surgido.

Sin embargo, el interés en la búsqueda de mejores resultados funcionales y mejor calidad de vida para los pacientes, sumado a la experiencia adquirida con la técnica HIFU y la mejora de la tecnología impulsó su uso como terapia focal.

Como se expuso en párrafos anteriores, las publicaciones existentes que emplean diferentes alternativas para la administración de terapia focal coinciden en demostrar resultados funcionales más favorables que los tratamientos de glándula completa más habitualmente utilizados (radioterapia y cirugía), esto se traduce en un menor impacto en la calidad de vida del paciente.

Existen trabajos que evidencian una tendencia de la terapia focal con HIFU a conseguir mejores resultados funcionales comparada con otras alternativas como la crioterapia especialmente en la conservación de la función eréctil.<sup>240,241</sup> La posibilidad de limitar con precisión el área sometida a terapia HIFU permite dejar un área de margen de seguridad para la mejor conservación de estructuras como el esfínter urinario o las bandeletas prostáticas. Esto se debe a que el gradiente de diferencias de temperatura entre el tejido diana tratado y el margen de seguridad es mucho mayor en la técnica HIFU que en otras fuentes de energía como la radioterapia.<sup>256</sup>

Por otro lado, otra gran ventaja del HIFU es que, de ser necesario el empleo de la técnica de hemiablación con HIFU, no impide el uso posterior de las técnicas clásicas de tratamiento. De hecho en el presente trabajo 4 pacientes requirieron una segunda

línea de tratamiento, en 3 se realizó prostatectomía radical laparoscópica y uno se realizó radioterapia sin presentar complicaciones mayores tras su realización. Incluso en muchos grupos con experiencia en HIFU a más largo plazo se plantea la realización de una segunda terapia con HIFU en caso de recidiva con unos resultados funcionales adecuados y una tasa de complicaciones inmediatas muy baja.<sup>214</sup>

### **¿Por qué elegimos realizar hemiablación prostática como tratamiento focal?**

Existe evidencia que demuestra que el cáncer de próstata puede ser una enfermedad multifocal y es uno de los aspectos más criticados de la terapia focal, sin embargo, en la actualidad el diagnóstico temprano de la enfermedad, gracias al uso del PSA, ha hecho que el porcentaje de pacientes diagnosticados con enfermedad multifocal sea menor que en la era pre-PSA. A día de hoy se considera que entre un 30-60% de los pacientes padecen de una enfermedad limitada a un solo foco o un solo lóbulo prostático,<sup>7,74</sup> dichos pacientes pueden ser candidatos a terapia focal.

Sabemos además, que la evidencia también soporta que en casos de enfermedad multifocal la mayoría de las veces existe una “Lesión índice”<sup>157,158</sup> que es de mayor tamaño y mayor grado en la escala de Gleason que las lesiones satélites, y que es esta, la que condiciona el pronóstico de la enfermedad ya que está demostrado que las características genéticas de las lesiones metastásicas corresponden solamente a un grupo celular que se encuentra presente únicamente en la lesión índice.<sup>158</sup>

El desarrollo en el uso de la RNMmp de próstata nos ha permitido también localizar geográficamente dentro de la próstata las llamadas “Lesiones índice”, además de que ha permitido conocer adecuadamente el estadio local de la enfermedad. Sabemos además que la RNMmp de próstata es una herramienta con un excelente valor predictivo negativo que nos ayuda a descartar la presencia de enfermedad clínicamente significativa,<sup>160</sup> definida como focos sospechosos con un tamaño mayor a 0.5mm. Más del 80% de las lesiones secundarias no superan el tamaño de 0.5mm lo cual por definición las convertiría en lesiones clínicamente no significativas.<sup>156</sup>

Aquellos pacientes con enfermedad diagnosticada de manera temprana, que padecen una enfermedad limitada a un foco predominante y localizado en un solo lóbulo prostático son candidatos a terapia focal. Si bien es cierto que existen grupos que comunican experiencias en tratamientos de enfermedad multifocal, donde mediante algún tipo de energía se administra terapia focal y se tratan múltiples lesiones preservando el resto del tejido prostático, lo que se denomina “ablación zonal”, o que utilizan una hemiablación extendida en algunas zonas al lóbulo prostático

## DISCUSIÓN

contralateral, conocida como hemiablación en palo de hockey o limitada a una zona menor de la próstata como la ablación de un cuadrante únicamente.<sup>159</sup> En nuestro caso particular nos decantamos por la hemiablación prostática de un lóbulo completo.

La hemiablación es una técnica relativamente más sencilla y fácil de realizar en comparación con la ablación zonal, ya que es completamente factible el localizar un lóbulo prostático completo para dirigir la terapia mediante ecografía, mientras que la ablación zonal requiere de una imagen que sea capaz de identificar exactamente la localización de los focos tumorales. Esta identificación es posible a día de hoy con la combinación de la tecnología de la RNMmp y la biopsia con un software de fusión, sin embargo, en el momento del inicio de este estudio no contábamos con dicha tecnología y las biopsias se realizaban bajo fusión cognitiva.

Otra ventaja en empleo de la hemiablación respecto a la ablación zonal es la mayor reproducibilidad que se puede lograr con esta técnica, el hecho de ser dirigida a uno de los lóbulos prostáticos guiada mediante ecografía transrectal, hace que la imagen a tratar sea fácil de localizar ya que en general los urólogos tenemos bastante experiencia en el uso de la ecografía transrectal gracias a años de utilización de esta técnica para la realización de las biopsias prostáticas

Además de la seguridad en la administración de la técnica, la hemiablación prostática nos permite la conservación de por lo menos una de las bandeletas neurovasculares completamente intacta, lo que en muchas ocasiones puede ser suficiente para la preservación de una función erétil satisfactoria para el paciente.<sup>210,239</sup>

### **¿Cómo elegimos los pacientes candidatos a hemiablación prostática con HIFU?**

Están aún por definir las características clínicas precisas de los pacientes candidatos a terapia focal. A medida que se conocen más las ventajas y las limitaciones de cada fuente de energía y de cada técnica se van ajustando las indicaciones específicas de cada una. Esto hace que no exista un único perfil de pacientes candidatos de terapia focal, al contrario, con la personalización de la medicina y el creciente abanico de opciones terapéuticas diferentes, la tendencia es a ofrecer un tratamiento “a la carta” adecuado a las condiciones específicas de cada paciente.<sup>242</sup>

Por ejemplo, en el caso de la terapia focal con HIFU sabemos que existen dos grandes limitaciones ambas debidas a la necesidad de focalizar los haces de energía en el

tejido diana. Primero, debido al tamaño de la concavidad de la lente del transductor usado sabemos que en próstatas con un volumen mayor a 50cc, y más importante aún, con un diámetro anteroposterior mayor a 4.5cm no es posible alcázar de manera adecuada el lóbulo anterior prostático. Esta zona anatómica es el punto que se encuentra más alejado del transductor y por lo tanto es el punto en donde la concentración de las ondas de ultrasonido puede ser deficiente si se salen del campo de capacidad de trabajo del HIFU. Segundo, la presencia de calcificaciones prostáticas grandes que impidan la penetración de las ondas de ultrasonido al tejido diana también es una contraindicación para su uso.<sup>165,173</sup>

Las limitaciones anteriormente mencionadas que fueron una realidad en nuestro estudio, al trabajar al utilizar el equipo Sonoblade® van convirtiéndose en contraindicaciones relativas a medida que la tecnología avanza y permite ampliar las capacidades de los equipos. A día de hoy el equipo Focal One® permite el tratamiento de zonas anteriores más alejadas, por lo que el tratamiento de tumores anteriores deja de ser un limitante.<sup>74,174</sup>

Algunos de los grupos que han publicado su experiencia con HIFU para ablación de glándula completa eliminan la limitante del tamaño máximo de la glándula y la distancia anteroposterior realizando una RTU de próstata previa a la realización de la terapia con HIFU.<sup>74,170</sup> Se menciona que ofrece ventajas como la disminución de los síntomas obstructivos en el postoperatorio y la eliminación de calcificaciones en la zona transicional que impidan el uso del HIFU. En nuestro caso, optamos por no realizar RTU prostática previa debido a la menor incidencia de síntomas obstructivos producidos en el HIFU como terapia focal y a la posibilidad de producir un aumento de complicaciones perioperatorias como el sangrado, de manera que hemos limitado el tamaño prostático máximo a un 50ml y un diámetro anteroposterior de máximo 4.5cm.

En cuanto a las características oncológicas de los pacientes incluidos, si bien es cierto que las primeras experiencias con terapia de HIFU focal se centraban más en el tratamiento de pacientes clasificados como de bajo riesgo que presentaran lesiones visibles en la RNMP o con una afectación significativa en la biopsia, definida por algunos autores como más de 3mm afectos en un cilindro biopsiado,<sup>74,88</sup> la creciente experiencia en el campo y la mayor confianza en la seguridad oncológica han hecho que poco a poco la tendencia sea a incluir más pacientes del grupo de riesgo intermedio, dejando la vigilancia activa para aquellos pacientes de bajo riesgo.<sup>88,159</sup>

En nuestro caso particular los pacientes incluidos en el estudio son en su mayoría (90.9%) pertenecientes al grupo de riesgo bajo pero cumplían una de dos

## DISCUSIÓN

condiciones: no deseaban entrar en nuestro protocolo de vigilancia activa y deseaban que se realizara algún tipo de terapia de tratamiento de manera inmediata (3 pacientes), o no cumplían nuestros criterios para entrar en protocolo de vigilancia activa<sup>250</sup> (Gleason menor o igual a 3+3, TMN menor a T2c, PSA menor a 10, menos del 20% de cilindros afectos y menos del 50% de afectación por cilindro). En nuestro trabajo, la razón más común para ser excluidos del protocolo de vigilancia activa fue el porcentaje de afectación tumoral de los cilindros positivos el cual superaba el 50%.<sup>74,257,258</sup>

Desde que se ha extendido el uso de la RNMmp dentro del diagnóstico y estadiaje del cáncer de próstata, también se están ajustando las indicaciones para ingresar en un protocolo de vigilancia activa, las lesiones visibles en la RNMmp con un tamaño mayor de 10mm no se consideran buenos candidatos para vigilancia activa y se recomienda realizar terapia inmediatamente.<sup>259</sup> En nuestro trabajo, 6 pacientes presentaron lesiones en RNM mayores de 10mm lo que sugiere que son clínicamente significativas, por lo cual tampoco eran buenos candidatos para vigilancia activa.

Además de excluir la presencia de enfermedad en el lóbulo contralateral, el uso de la RNMmp también nos permitió localizar espacialmente el foco tumoral o “lesión índice” y nos permitió corroborar que fuera posible preservar el esfínter estriado. En nuestro trabajo hemos empleado un área de margen de 6mm con el esfínter urinario, al igual que se emplea en la mayoría de los trabajos publicados,<sup>210,211,260,261</sup> aunque existen trabajos que con márgenes de seguridad más cortos (hasta de 3mm), obtienen buenos resultados.<sup>213</sup>

Por último la RNMmp nos permitió evidenciar que ninguno de los pacientes presentaba la lesión predominante en el lóbulo anterior, recordemos que esta localización se ha propuesto como una limitante relativa para la terapia de ablación con HIFU, y hay trabajos similares que reportan una tasa de recidiva mayor en esta localización.<sup>74</sup> La limitación del tamaño prostático y el empleo como antes se mencionó de la tecnología Focus One HIFU device® (EDAP TMS France, Vaulx-en-velin, France.) podrían teóricamente obviar esta contraindicación.

En cuanto al estado funcional basal de los pacientes, los candidatos ideales para la terapia focal son aquellos que conservan erecciones adecuadas y que son continentes.<sup>74,209,257, 262</sup>

## **Comparación de nuestros resultados con la literatura**

Debido a ser una técnica relativamente nueva son escasas las publicaciones del uso del HIFU como terapia focal, y en algunos casos hay solapamiento de series evaluadas. Es curioso como existen varias revisiones de la literatura y publicaciones de opiniones de expertos, sin embargo, las series publicadas que documenten la experiencia en el uso de HIFU focal son pocas. La mayoría de la experiencia se encuentra concentrada en Reino Unido y en Francia, donde la técnica lleva más años implementada y donde se encuentran sus principales defensores. En el caso de España, en el momento de la revisión de la literatura no encontramos ningún otro grupo que reporte el uso de HIFU como terapia focal.

Analizamos los 8 artículos más relevantes que se han publicado y se excluimos del análisis algunos trabajos que actualmente se encuentran en fase de desarrollo.

En cuanto a la técnica empleada como terapia focal, existe una distribución homogénea entre tres alternativas: realizar al igual que en nuestra experiencia hemiablación prostática, realizar terapia focal propiamente dicha limitada exclusivamente al foco donde se encuentra la lesión y por último la opción de utilizar varias técnicas (focal, hemiablación, ablación de un cuadrante, ablación en palo de hockey etc....), esta opción más propia de los estudios más grandes multicéntricos.

## DISCUSIÓN

### Características generales de los pacientes previas a la terapia con HIFU

	Nº pacientes	Edad en años	PSA (ng/ml) inicial	Grupo riesgo (%)	Tipo de terapia	Pacientes sin DE n (%)	Pacientes continentenes n (%)
<b>Ahmed 2012</b>	41	63	6.6	Bajo 27 Intermedio 63 Alto 10	Focal	34 (85)	37 (92)
<b>Ahmed 2015</b>	56	63.9	7.4	Bajo 12.5 Intermedio 83.9 Alto 3.6	Focal	42 (76)	54 (98)
<b>Cordeiro 2015</b>	67	70.2	6.1	Bajo 86.6 Intermedio 13.4 Alto 0	Hemi	20 (30)	67 (100)
<b>Rischmann* 2016</b>	111	64.8	6.2	-	Hemi	49 (45)	109 (99)
<b>Ganzer 2017</b>	51	63.4	6.2	Bajo Intermedio	Hemi	28 (55)	50 (98)
<b>Guillaumier* 2018</b>	599	65	7.2	Bajo 13 Intermedio 53 Alto 32	Hemi Hemi-Ex Quad	-	581 (97)
<b>Johnston 2019</b>	107	66	7.7	Bajo 12 Intermedio 66 Alto 22	Hemi Hemi-Ex Quad	-	107 (100)
<b>Reddy* 2022</b>	1379	66	6.9	Bajo 6.1 Intermedio 65 Alto 28	Hemi Hemi-Ex Quad	-	-
<b>Serie actual CHGUV 2020</b>	21	76	7.2	Bajo 90.5 Intermedio 9.5 Alto 0	Hemi	16 (76)	19 (90.5)

Tabla 33. Características generales previas a la terapia con HIFU. (\*Estudio multicéntrico. Pacientes continentenes= Sin uso de compresas. Focal= Terapia dirigida solamente a la zona sospechosa. Hemi= Hemiplaqué de un lóbulo prostático. Hemi-Ex= Hemiplaqué extendida al lóbulo contralateral en zonas puntuales (Hockey-stick). Quad= Ablación limitada a un cuadrante prostático)

El rango de edad de la población tratada oscila entre los 45 y los 80 años, en nuestro caso la edad media fue de 66.7 años con una desviación estándar de alrededor de 6 años, como se puede observar a excepción del estudio de Cordeiro<sup>210</sup> que cuenta con una media de edad un poco mayor, el resto de trabajos incluyendo el nuestro presentan una media de edad muy similar. De igual manera la media de PSA pre-tratamiento es bastante homogénea en todos los estudios analizados.

En cuanto a la distribución de los pacientes por grupos de riesgo, la mayoría de los trabajos presentan estos datos de manera explícita, sin embargo en dos de ellos, como se puede observar en la tabla, no se presentan dichos datos y tampoco se

pueden inferir indirectamente de los demás datos oncológicos basales presentados. En este aspecto nos llama la atención como a excepción de Cordeiro<sup>210</sup> y nuestra serie, donde la mayoría de los pacientes pertenecen a grupo de bajo riesgo, los demás trabajos se centran en pacientes del grupo de riesgo intermedio, e incluso a partir de 2018 se observa un aumento en el porcentaje de pacientes de algo riesgo que son tratados con HIFU.

Como ya hemos mencionado, la experiencia creciente en la literatura y los buenos resultados mantenidos con el paso del tiempo han logrado que la técnica genere una mayor confianza desplazando su uso inicial en bajo riesgo hacia pacientes de riesgo intermedio y incluso de alto riesgo adecuadamente seleccionados.<sup>88</sup> También cabe recalcar que los pacientes de bajo riesgo incluidos en nuestro trabajo no deseaban o no eran candidatos para entrar en el protocolo de vigilancia activa. Efectivamente, la terapia focal con HIFU estará cada vez más indicada para pacientes que no son candidatos a AS ya que se trata de un tratamiento activo y no de una alternativa a la vigilancia.

En cuanto a la continencia urinaria y la función erétil, la mayoría de los estudios se enfocan principalmente en informar los resultados de la terapia focal con HIFU a nivel de seguridad oncológica, por lo cual de son pocos los que cuentan con información completa acerca de las condiciones basales de los pacientes en estas dos esferas. En aquellos que sí comunican estos datos podemos evidenciar que son similares a los nuestros, casi el 100% de la población es continente previo a la terapia y por el contrario sí que existe un deterioro basal en la función erétil antes de la realización de la terapia.

En nuestro estudio todos los pacientes son continentes, pero en la esfera sexual el 23.8% de la población presentaba un puntaje menor a 16 puntos en el IIEF-5.

## DISCUSIÓN

### Complicaciones peri-operatorias y seguridad de la terapia con HIFU focal

Para la revisión de la evidencia sobre la seguridad de la terapia hemos incluido adicionalmente la serie de Schmid<sup>263</sup> que enfoca sus resultados específicamente a las complicaciones de la terapia focal con HIFU. En la siguiente tabla encontramos las complicaciones más frecuentes reportadas en la literatura.

	<b>RAO n (%)</b>	<b>Disuria n (%)</b>	<b>Hematuria n (%)</b>	<b>ITU n (%)</b>	<b>Detritus n (%)</b>	<b>Fistula n (%)</b>	<b>Otras n (%)</b>
<b>Ahmed 2012</b>	1 (2)	9 (22)	16 (39)	7 (17)	14 (34)	0	Estenosis Uretral 1(2)
<b>Ahmed 2015</b>	42 (76)	9 (16)	36 (64)	10(17)	7 (13)	0	Esclerosis cuello 2 (3)
<b>Cordeiro 2015</b>	6 (9)	10 (15)	0	4 (6)	0	0	-
<b>Rischma nn* 2016</b>	5 (4.5)	17 (15)	5 (4.5)	34 (30)	7 (6)	0	Estenosis Uretral 1 (0.9) Dolor 10(9)
<b>Ganzer* 2017</b>	5 (10)	1 (2)	4 (8)	9 (18)	7 (14)	0	Estenosis Uretral 1 (2)
<b>Guillaum ier* 2018</b>	16(2.8)	-	-	65 (10)	-	2 (0.4)	Estenosis Uretral 11 (1.9)
<b>Schmid 2019</b>	26 (26)	-	-	15 (15)	-	0	-
<b>Johnston 2019</b>	3(2.8)	-	-	-	-	0	Estenosis Uretral 2(1.9)
<b>Reddy* 2022</b>	9(0.7)	-	-	63 (4.6)	-	2 (0.1)	Absceso prost. 1 (0.07)
<b>Serie actual CHGUV 2020</b>	1 (4.8)	12 (57)	2 (9.5)	5 (23)	4.7	0	

Tabla 34. Resumen de complicaciones perioperatorias

Como se puede observar, las infecciones del tracto urinario (incluyendo orquitis y epididimitis) y la retención aguda de orina son las complicaciones más frecuentemente reportadas, seguidas de la hematuria y la expulsión de detritus. En nuestra serie la complicación más frecuente fue la disuria, pero debo matizar que se cuantificó como disuria tanto la presencia de “disuria” como tal y los síntomas de urgencia, lo que pudo aumentar falsamente la tasa real de dicha complicación

Por otro lado cabe resaltar que la mayoría de las complicaciones son transitorias y de fácil resolución. La temible aparición de la fistula uretro-rectal clásicamente descrita en las experiencias iniciales con HIFU de glándula completa ha pasado a ser una

complicación extremadamente infrecuente, en nuestra revisión solamente la comunica Reddy<sup>264</sup> en un 0.1% de su amplia serie de 1379 pacientes y Guillaumier<sup>258</sup> en 2 (0.4%) pacientes de 599. Otra complicación algo más compleja es la aparición de estenosis uretral, nuevamente es de incidencia muy baja no superando el 2% en ninguna de las series.

La tasa de complicaciones en general es baja, especialmente la tasa de complicaciones severas que requieran una intervención quirúrgica. La siguiente tabla presenta los datos según la clasificación Clavien-Dindo en aquellas series que ofrecen estos datos.

Clavien-Dindo				
	I n (%)	II n (%)	IIIa n (%)	IIIb n (%)
<b>Cordeiro 2015</b>	-	8 (11)	0	2 (2.8)
<b>Rischma nn* 2016</b>	56 (0)	36 (0)	11 (0)	3 (0)
<b>Ganzer* 2017</b>	14 (0)	11 (0)	1 (0)	0
<b>Guillaum ier* 2018</b>	65(2.8)	-	1 (0.2)	61 (9.8)
<b>Schmid 2019</b>	15 (15)	26(26)	2(2)	2 (2)
<b>Reddy* 2022</b>	11 (0.8)	65 (4.7)	2 (0.1)	5 (0.3)
<b>Serie actual CHGUV 2020</b>	20 (93)	6 (28)	0	1 (4.8)

**Tabla 35. Clasificación Clavien-Dindo de las complicaciones peri-operatorias**

En la tabla se observa como la gran mayoría de las complicaciones son leves, Clavien-Dindo I y II.

Por último, la mayoría de los autores, incluyendo nuestra serie, informan que la complicación que más frecuentemente requirió intervención fue la presencia de RAO, o síntomas del tracto urinario inferior obstructivos que requieren finalmente de la realización de una RTU-P. Cordeiro<sup>210</sup> y Johnston<sup>265</sup> informan haber realizado 2 RTU-P, Reddy<sup>264</sup> realizó RTU-P en 3 pacientes y quien más reporta haber realizado RTU-P como segundo procedimiento fue Guillaumier<sup>258</sup> que comunica haber realizado 60 (9%) RTU-P en algún momento en el seguimiento. De manera similar en nuestra

## DISCUSIÓN

experiencia tras un año se seguimiento, uno de nuestros pacientes requirió la realización de RTU-P por deterioro de síntomas obstructivos.

Observando nuestros resultados y los de las series publicadas en la literatura confirmamos que la terapia con HIFU-focal es una intervención segura, la mayoría de complicaciones peri-operatorias presentadas son leves y tasa de complicaciones severas y de reintervenciones secundarias son muy bajas.

### **Metodología de evaluación de los resultados funcionales y calidad de vida.**

Ya que la mayor parte de los estudios publicados se centran en los resultados oncológicos, la evaluación de los resultados funcionales es muy variable. Así mismo la definición de continencia y adecuada función eréctil también es poco homogénea.

La mayoría de los estudios definen incontinencia como la necesidad de usar compresas, así que los resultados de continencia pueden en realidad ser un poco menos favorables si tenemos en cuenta que algunos pacientes tienen escapes mínimos que no los obligan a usar una compresa. Guillaumier<sup>258</sup> es el único trabajo que hace referencia y discrimina los pacientes considerados continentes en dos grupos, los pacientes “sin uso de compresa” y los pacientes “sin escapes”. De forma similar en nuestro estudio también hemos tenido en cuenta aquellos pacientes que tienen escapes leves y no usan compresas pero a diferencia de Guillaumier no consideramos que forman parte del grupo de pacientes definidos como continentes.

En aquellos trabajos que evalúan la continencia urinaria y los síntomas del tracto urinario inferior, al igual que en nuestro caso, la evaluación se realizó mediante el uso de cuestionarios. El más usado es el IPSS para los síntomas urinarios, y para la incontinencia urinaria el cuestionario UCLA-EPIC (Expanded prostate cancer index) y el ICS (international continence society). En nuestro trabajo hemos optado por usar el ICIQ-SF por ser un cuestionario corto que en 4 preguntas nos permite discriminar fácilmente entre los diferentes tipos de incontinencia (urgencia o esfuerzo) y la severidad de la misma, así como la afectación que la incontinencia produce en la calidad de vida.

En cuanto a la evaluación de la disfunción eréctil, es casi universal el uso de IIEF bien sea en su versión corta como en el caso de nuestro estudio, el de Cordeiro<sup>210</sup> y Rischmann<sup>74</sup>, o en su versión extendida como lo hace Ahmed en sus dos series publicadas.<sup>209,262</sup>

Por último, la evaluación del impacto en la calidad de vida de la terapia focal con HIFU fue realizada de manera directa por Ahmed en 2012<sup>209</sup> y en 2015<sup>262</sup> quienes emplean el cuestionario FACT-P, al igual que en nuestro trabajo. Mientras que Rischmann<sup>74</sup> y Ganzer<sup>266</sup> usaron el cuestionario EORTC QLQ-C28 y QLQ30 (European organization for research and treatment of cancer quality of life questionnaire) respectivamente. Las demás publicaciones únicamente abordan el tema de la calidad de vida de manera indirecta y muy sucinta incorporando la pregunta número 8 de IPSS donde se evalúa la calidad de vida respecto a los síntomas del tracto urinario inferior.

## Resultados funcionales

### *Función eréctil*

	Pacientes Sin DE Pre-HIFU n (%)	Pacientes Sin DE Post-HIFU n (%)	IIEF** Pre HIFU	IIEF** Post HIFU 12m	Uso IPDE-5 Pre-HIFU n (%)	Uso IPDE-5 Post-HIFU n (%)
Ahmed 2012	34 (85)	30 (75)	57 (15q)	47	-	12 (31)
Ahmed 2015	42 (76)	37 (67)	53 (15q)	42	7 (13)	24 (43)
Cordeiro 2015	20 (30)	10 (15)	17.9 (5q)	15.4	-	-
Rischmann* 2016	49 (45)	39 (36)	19 (5q)	17.8	-	-
Ganzer* 2017	29 (58)	41 (20)	17.6 (5q)	13.6	7 (14)	11 (23)
Guillaumier * 2018	-	-	-	-	-	-
Johnston 2019	-	+16 (14)	-	-	-	-
Reddy* 2022	-	-	-	-	-	-
Serie actual CHGUV 2020	16 (76)	16 (76)	22 (5q)	21	4.7	5 (23)

Tabla 36. Resultados de función eréctil tras la terapia Focal con HIFU. \*Estudio multicéntrico \*\*IIEF representado como la media 15q= Cuestionario IIEF de 15 preguntas. 5q= Cuestionario IIEF de 5 preguntas.

Como se puede observar en la tabla, la información acerca del impacto de la terapia focal con HIFU en la esfera sexual es escasa y las series más recientes han enfocado sus resultados a la seguridad oncológica de la terapia.

## DISCUSIÓN

El porcentaje de pacientes sin disfunción eréctil previa a la terapia es bastante variable, siendo más bajos en las series de Cordeiro<sup>210</sup> que a su vez es la serie con la media de edad más alta.

Al igual que en nuestro trabajo, todos los autores que evalúan la esfera sexual mencionan un impacto negativo tras la terapia. La mayoría de las series menciona la comparativa de los resultados del cuestionario IIEF en dos momentos, antes de la terapia y a los 12 meses tras la misma. En nuestra experiencia, al igual que en el trabajo de Ahmed en 2012<sup>209</sup>, dicho impacto es más severo en los primeros 3 meses postoperatorios, donde se evidencia una clara disminución en la puntuación del cuestionario IIEF, dichas diferencias fueron estadísticamente significativas en nuestra serie. Los demás trabajos revisados únicamente dan datos del seguimiento a los 12 meses y como se mencionó anteriormente reflejan un deterioro de la puntuación IIEF final pero sin diferencias estadísticamente significativas. El único trabajo que demuestra la persistencia del deterioro de la función sexual a los 12 meses con diferencias estadísticamente significativas en las medias de la puntuación de IIEF es el de Ganzer.<sup>266</sup>

El porcentaje de pacientes con disfunción eréctil aumentó en promedio en un 10% después de la terapia con HIFU focal en la mayoría de los trabajos analizados,<sup>74,209,262</sup> a excepción de la serie de Cordeiro<sup>210</sup> y Ganzer<sup>266</sup> donde la incidencia de disfunción eréctil aumentó en un 15% y un 17% respectivamente. Por el contrario, en nuestra serie el porcentaje total de pacientes clasificados por el cuestionario IIEF-5 como disfunción eréctil no varió tras la terapia HIFU, lo cual no quiere decir que no existió un deterioro, ya que aunque la puntuación media del cuestionario no varió tras la terapia, si lo hizo la distribución de los pacientes en la clasificación de severidad de la disfunción eréctil. Como se observa en la *gráfica 9* de los resultados, antes de la terapia ningún paciente estaba clasificado como DE severa, tras la terapia un paciente si la padeció. De igual manera 3 pacientes fueron clasificados como DE moderada-severa mientras que antes de la terapia solamente 1 paciente se encontraba en esta clasificación.

De manera similar también observamos un aumento en el uso de inhibidores de la fosfodiesterasa-5 pasando de ser únicamente 1 paciente previo a la terapia a 5 pacientes tras un año de la misma. La ausencia de deterioro en la puntuación global del IIEF-5 puede estar en relación con la buena respuesta al uso de los IPDE-5 como factor de sesgo, ya que cuando se realizó el cuestionario a los 12 meses, dichos 5 pacientes ya tenían una terapia con IPDE-5 establecida, sin embargo desconocemos si esta es la razón real. Los únicos otros dos trabajos que mencionan el uso de IPDE-5

antes y después de la terapia también reportan un incremento del uso de los mismos tras la terapia focal con HIFU.<sup>209,266</sup>

Cabe resaltar que en nuestra experiencia no fueron muchos los pacientes que presentaron DE de novo (únicamente un paciente), pero se observó un deterioro clínicamente significativo en aquellos pacientes que ya presentaban algún grado de disfunción eréctil previa y que tras la terapia con HIFU focal informaron un aumento de la severidad de la misma, evidenciado precisamente por la necesidad “de novo” de usar IPDE-5. La *gráfica 9* de los resultados demuestra como hay un desplazamiento a la derecha de la clasificación de los pacientes respecto a la severidad de la disfunción eréctil, especialmente en los tres grupos de peor severidad, lo que evidencia que el padecer algún grado de disfunción eréctil es un factor predictor del deterioro de la misma. Estos hallazgos se corresponden con los ya reportados en la literatura que sugieren una puntuación baja en el IIEF como el único factor predictor de disfunción eréctil tras terapia focal.<sup>236</sup>

Como dato interesante en nuestra serie encontramos una correlación positiva entre la cantidad de energía utilizada en el segmento posterior prostático durante la terapia con HIFU y la magnitud del deterioro de la función sexual, estos hallazgos sugieren que a mayor energía empleada en dicha zona, mayor es el detrimiento en la función eréctil, sin embargo dado el pequeño tamaño de nuestra serie no contamos con la potencia suficiente para determinar si dicho hallazgo es estadísticamente significativo, tampoco se menciona información acerca de la energía usada en los trabajos publicados, por lo que no podemos corroborar este hallazgo.

Por último, cabe mencionar que Ahmed en 2012<sup>209</sup> realiza una comparativa del impacto en la función eréctil tras realizar ablación unilateral vs bilateral con conservación de bandeletas neurovasculares y encuentra una tasa de conservación de la ablación unilateral del 94% vs el 88% en la bilateral, las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Este dato confirma que la conservación de por lo menos una bandeleta neurovascular intacta mejora los resultados en la esfera sexual, lo que valida la opción de hemiablación en pacientes candidatos.

#### *Continencia urinaria y síntomas de tracto urinario inferior*

Como se mencionó anteriormente, una de las dificultades al comparar los resultados en cuanto a la incontinencia urinaria es la variabilidad en la definición de la misma. En nuestro trabajo definimos continencia como la ausencia completa de escapes, mientras otros autores reportan como continencia a la ausencia de uso de

## DISCUSIÓN

compresas, aunque puedan existir escapes ocasionales. La siguiente tabla resume los datos encontrados en la literatura discriminando entre continencia total (pacientes sin IU) y la ausencia de uso de compresas definida por algunos autores como continencia “social” (pacientes sin uso de compresas).

	Pacientes Sin IU Pre-HIFU n (%)	Pacientes Sin IU Post-HIFU n (%)	Pacientes sin uso de compresa Pre HIFU n (%)	Pacientes sin uso de compresa Post-HIFU n (%)	IPSS Pre HIFU	IPSS Post HIFU 12m
<b>Ahmed 2012</b>	37 (92)	37 (92)	39 (97)	39 (97)	8	6
<b>Ahmed 2015</b>	54 (98)	52 (93)	56 (100)	52 (93)	6.5	6.5
<b>Cordeiro 2015</b>	67 (100)	67 (100)	-	-	6.2	6.2
<b>Rischmann* 2016</b>	-	-	109 (99)	107 (97)	6	4
<b>Ganzer* 2017</b>	-	-	49 (98)	47 (94)	9	7
<b>Guillaumier * 2018</b>	581 (97)	-	-	599 (100)	-	-
<b>Johnston 2019</b>	-	-	107 (100)	101 (95)	-	-
<b>Reddy* 2022</b>	-	-	-	-	-	-
<b>Serie actual CHGUV 2020</b>	19 (90.5)	18 (85)	21(100)	20 (95)	9.5	6

**Tabla 37. Resultados de continencia urinaria y síntomas de tracto urinario inferior tras la terapia focal con HIFU. IU= incontinencia urinaria \*Estudio multicéntrico**

Como se puede observar en la tabla, todos los estudios analizados, incluyendo nuestra serie, evidencian una adecuada conservación de la continencia urinaria, la tasa de incontinencia “de novo” es muy baja, existiendo cifras de conservación de la continencia urinaria del 99%.<sup>74,267</sup> La más alta es la de nuestra serie, de alrededor de un 5%, pero cabe mencionar que ese 5% en realidad representa solamente un paciente. Dicho paciente presentó incontinencia urinaria leve de tipo mixta, requiriendo el uso de una compresa al día. De forma similar las series que aportan información acerca de la severidad de la incontinencia también mencionan que es de tipo leve en todas las series analizadas.<sup>74,262,266</sup>

Una de las posibles explicaciones para estos excelentes resultados es el hecho de que el HIFU permite la localización exacta y en tiempo real del área a tratar, algunos de los trabajos especifican que para proteger el esfínter estriado dejan un margen de

seguridad con el mismo, su amplitud varía según los distintos autores. Como hemos comentado previamente, existen publicaciones que hablan de un margen de seguridad de 3mm<sup>213</sup>, incluso hasta 10mm<sup>180</sup>, pero la mayoría de los autores dejan un margen de 6mm para preservar el esfínter con resultados similares.<sup>210,211,260,261</sup>

La conservación de la continencia urinaria es una de las ventajas de la terapia focal con HIFU que se mantiene constante en la literatura, sin embargo, también en la mayoría de estudios se evidencia que esto no sucede desde el inicio pues en los primeros meses postoperatorios tiende a haber un deterioro inicial especialmente dado por síntomas irritativos o de llenado, dichos síntomas pueden producir cierto grado de incontinencia urinaria. Ahmed<sup>209</sup> en 2012 reporta un deterioro inicial en la puntuación del cuestionario de continencia EPIC que luego regresa a los valores previos a la terapia al término de los 12 meses postoperatorios. De manera similar Ganzer<sup>266</sup> también informa un deterioro significativo en el cuestionario ICS-Male SF a los 3 y 9 meses, pero que vuelve a normalizarse a los 12 meses.

Nuestros resultados son similares en este aspecto, a los 3 meses tras la terapia focal con HIFU encontramos un claro deterioro en las puntuaciones del ICIQ-SF y un claro aumento del porcentaje de pacientes que manifiestan incontinencia urinaria de urgencia que pasa de ser del 9.5% al 61.9%, todos los pacientes afectados presentan incontinencia urinaria leve. A los 6 meses se observa mejoría global en las puntuaciones del ICIQ-SF y únicamente 13.3% de los pacientes persisten con incontinencia urinaria. Finalmente a los 12 meses tras la terapia la puntuación del ICIQ-SF ya no muestra diferencias estadísticamente significativas respecto a la puntuación inicial y solamente un paciente presenta incontinencia urinaria “de novo” tras la terapia, siendo en este caso una incontinencia leve mixta con uso de una compresa de seguridad.

Por otro lado, en cuanto a los síntomas del tracto urinario inferior, todos los estudios analizados usan el IPSS como herramienta de evaluación de los mismos, y aquellos estudios que lo comparan al inicio y al final de la terapia reflejan un mantenimiento de las puntuaciones iniciales, como en el caso de Ahmed<sup>262</sup> en 2015 y Cordeiro,<sup>210</sup> o una mejoría de los mismos como reportan Ahmed<sup>209</sup> en 2012, Rischmann<sup>74</sup> y Ganzer<sup>266</sup>

En nuestro caso, también demostramos una mejoría del IPSS con diferencias estadísticamente significativas entre la puntuación previa y la puntuación al final de la terapia. Dicha mejoría se produjo gracias a una disminución en la media de las puntuaciones de las preguntas de vaciado, los pacientes al final del seguimiento manifestaban una disminución de los síntomas obstructivos, lo cual mejoró la

## DISCUSIÓN

puntuación global del IPSS. Sin embargo, al igual que ocurre con la continencia urinaria, dicha mejoría no sucede inmediatamente tras la terapia con HIFU, de hecho en los primeros meses postoperatorios existe un deterioro clínico de los síntomas del tracto urinario inferior, este deterioro produce diferencias estadísticamente significativas entre la puntuación de IPSS previo frente a los 3 meses de la terapia explicado especialmente por aumento de los síntomas de llenado. En nuestra experiencia, la evaluación realizada a los 6 meses tras la terapia evidenció mejoría de dichos síntomas de llenado y las puntuaciones retornaron a los valores previos al tratamiento para posteriormente reflejar una mejoría final a los 12 meses tras la terapia.

### Calidad de vida tras terapia con HIFU focal

Recientemente en el tratamiento del cáncer de próstata, además de la evaluación de resultados funcionales y oncológicos existe una creciente tendencia a destacar la importancia de minimizar el impacto de las terapias realizadas sobre la calidad de vida de nuestros pacientes. Términos como “años de vida ajustados por calidad de vida” o “años de vida de discapacidad” se hacen cada vez más comunes en las publicaciones que evalúan las terapias de tratamiento.<sup>248,249,268,269</sup>

Pese a esta realidad, las publicaciones de las series que realizan terapia focal aun no incluyen entre sus datos evaluaciones objetivas del impacto de la terapia en la calidad de vida de los pacientes tratados. La gran mayoría de las series evalúan únicamente los resultados oncológicos y los resultados funcionales. Se podría asumir que unos adecuados resultados en estas dos esferas automáticamente se traducirían en un impacto mínimo en la calidad de vida, sin embargo, aunque es verdad que la reducción de efectos secundarios indeseables se traduce en una mejor calidad de vida, no existe un efecto lineal, y dichos resultados se ven influenciados por más variables.

Dentro de la revisión realizada de la literatura de terapia focal para cáncer de próstata, son muy pocos los autores que incluyen dentro de sus resultados herramientas que evalúen el impacto en la calidad de vida de los pacientes. La inclusión de dicha evaluación con una herramienta validada es uno de los puntos que diferencian nuestra serie de otras experiencias publicadas.

En concreto son cuatro autores los que evalúan este punto en sus trabajos dentro del contexto del tratamiento focal del cáncer de próstata. Por un lado, Berry<sup>244</sup> que reporta en 2021 una serie de 287 pacientes tratados con terapia fotodinámica para

cáncer de próstata y realiza una evaluación del impacto en su calidad de vida y el grado de arrepentimiento respecto a la terapia elegida. Como era de esperar, Berry<sup>244</sup> informa que los pacientes que experimentaron más complicaciones y efectos secundarios son los que expresan mayor grado de arrepentimiento en la elección de la terapia, pero más interesante aún es que son en concreto los síntomas secundarios al bloqueo hormonal, en aquellos que los padecieron, y los síntomas derivados de afectación intestinal lo que más se relacionan con arrepentimiento.

En cuanto a la terapia focal con HIFU específicamente, Rischmann<sup>74</sup> y Ganzer<sup>266</sup> incluyen dentro de su evaluación de pacientes tratados con HIFU focal la realización del cuestionario de calidad de vida EORTC-QLQ (European organization for research and treatment of cancer quality of life questionnaire). Sin embargo, la información que aportan de dichos resultados en sus publicaciones es escasa. También Ahmed<sup>209</sup> en 2012, realiza evaluación de los pacientes usando el FACT-P y reporta los resultados de la pregunta de calidad de vida del IPSS.

Por su parte, Ganzer<sup>266</sup> realiza una evaluación cada 3 meses durante el primer año tras la terapia y no encuentra diferencias en las puntuaciones del cuestionario de calidad de vida en ninguno de los momentos evaluados. Únicamente refiere un ligero aumento en los índices de depresión, los cuales no llegan a ser patológicos en ninguno de los puntos evaluados, pero sí que evidencian una ligera tendencia a la depresión tras la realización de la terapia con HIFU focal. Los índices de ansiedad se mantienen sin cambios antes y después de la terapia.

Rischmann<sup>74</sup> realiza la evaluación con el cuestionario de calidad de vida únicamente en dos momentos, antes de la terapia y a los 12 meses de la misma, e informa que no encuentra diferencias estadísticamente significativas entre los dos puntos evaluados, lo que reflejaría un mínimo impacto global de la terapia en la calidad de vida de sus pacientes.

Ahmed<sup>209</sup> en 2012, presenta los resultados de la pregunta del IPSS en relación a la calidad de vida asociada a los síntomas del tracto urinario inferior. Sus resultados son muy similares a los nuestros, Ahmed encuentra que al mes tras la terapia hay un marcado detrimiento en la calidad de vida el cual mejora de manera marcada en los controles posteriores hasta alcanzar los valores previos al tratamiento al término de los 12 meses de seguimiento. Por otro lado, a diferencia de nuestra experiencia, Ahmed encontró un detrimiento en la calidad de vida a los 12 meses en comparación a los resultados previos a la terapia con persistencia de las diferencias estadísticamente significativas.

## DISCUSIÓN

En nuestra experiencia la evaluación de la calidad de vida se realizó al igual que Ahmed<sup>209</sup> en 2012 con dos herramientas, por un lado la última pregunta del IPSS que evalúa la calidad de vida respecto a los síntomas de tracto urinario inferior que se realizó en todas las visitas de seguimiento, y por otro lado con el cuestionario FACT-P que se realizó antes de la terapia y posteriormente a los 3 y 12 meses de seguimiento. A diferencia de Ahmed, en nuestra serie ambas herramientas reflejaron resultados similares, existe un marcado deterioro de la calidad de vida en el postoperatorio temprano a los 3 meses y una posterior recuperación paulatina hasta los 12 meses donde las puntuaciones son similares a las iniciales previas a la terapia.

Si se evalúan los resultados de FACT-P por esferas, identificamos que tanto en la esfera de “estado físico general”, como en el “ámbito sexual” existe un deterioro estadísticamente significativo a los 3 meses tras la terapia. Existe molestia por los efectos secundarios producidos por la terapia y sensación general de sentirse enfermo. El detrimiento en la función sexual también es evidente, pero contrario a lo que se podría esperar, dicho detrimiento no influye de manera marcada en la capacidad de los pacientes de “sentirse como hombres”, lo cual nos hace pensar que la frase “soy capaz de sentir como hombre” engloba más aspectos que solo el desempeño sexual.

Por otro lado, en la esfera de síntomas urinarios de FACT-P también existe un deterioro inicial que se recupera a valores iniciales tras 12 meses de seguimiento, coincidiendo con los resultados ofrecidos por la pregunta de calidad de vida del IPSS.

En general después de evaluar nuestros resultados y los comunicados por los tres autores que evalúan este aspecto, se puede decir que el impacto en la calidad de vida en general de la terapia focal es transitorio y limitado a los primeros meses tras la terapia y que su tolerabilidad a mediano plazo es aceptable.

### Resultados oncológicos

De forma similar a lo que sucede con los resultados funcionales, realizar una comparativa de los resultados oncológicos se ve limitado por la enorme variabilidad en la recolección de los datos y en las definiciones de lo que se considera fracaso de la terapia con HIFU. Por ejemplo, tras las experiencias iniciales donde se describen los resultados con una sola sesión de HIFU focal, dados los excelentes resultados funcionales, se empezó a realizar una segunda sesión de HIFU focal considerándose como parte de una “terapia global”. Es por eso que algunos de los artículos analizados<sup>209,262,266</sup> consideran una segunda o incluso tercera sesión de HIFU como

parte del protocolo de tratamiento y por lo tanto estos pacientes no son incluidos en el grupo de aquellos que requirieron terapia de rescate, esto hace difícil equiparar o comparar las tasas reales de recidiva anatomo-patológica.

La siguiente tabla resume los resultados oncológicos de las series analizadas. Como se puede observar la mayoría de autores realiza un segundo HIFU como retratamiento. En nuestra revisión hemos considerado recidiva confirmada a todos los pacientes con evidencia de enfermedad en la biopsia realizada tras la terapia. De igual manera, en la revisión de la literatura consideramos como recidiva a la evidencia de recidiva en cualquier biopsia de control, con excepción del caso de Guillaumier,<sup>258</sup> donde no hay datos de la recidiva antes de una segunda sesión de HIFU. Por otro lado, debido a que los autores que realizan un segundo o tercer HIFU no lo consideran como terapia de rescate, hemos discriminado esta información y reportamos por separado los pacientes que fueron a un segundo HIFU y los que fueron a una terapia de rescate radical.

	PSA (ng/ml) Pre- HIFU	PSA (ng/ml) Nadir	Recidiva AP (%)	Recidiva CCS (%)	Tiempo a recidiva (meses)	Terapia radical rescate n (%)	2do HIFU n (%)	Seg. medio (me ses)
Ahmed 2012	6.6	-	9 (23)	3 (8)	6	4 (10)	4 (10)	12
Ahmed 2015	7.4	2.4	24 (43)	10 (19)	12	2 (3.5)	2 (3.5)	12
Cordeiro 2015	6.1	2.6	17 (25)	-	12	-	-	12
Rischmann* 2016	6.2	1.9	36 (33)	13 (12)	-	11 (9)	9 (8)	30
Ganzer* 2017	6.2	2.9	13 (26)	5 (10)	14	10 (19)	-	17
Guillaumier * 2018	7.2	-	56 (9)	-	-	44 (7.5)	121 (20) **	56
Johnston 2019	7.7	2.2	29 (28)	8 (8)	-	12 (11)	12 (11)	30
Reddy* 2022	6.9	-	317 (23)	248 (18)	42	92 (7)	248 (18)	32
Serie actual CHGUV 2020	7.2	2.1	4 (19)	3 (14)	23	4 (19)	-	35

Tabla 38. Comparativa de resultados oncológicos. CCS= cáncer clínicamente significativo  
Seg.= seguimiento \*\*= pacientes no incluidos en recidiva AP

## DISCUSIÓN

### *Seguimiento de PSA y recidiva bioquímica*

Existe amplia variabilidad en cuanto a la evaluación y el seguimiento de pacientes, la mayoría de series evalúan el PSA en varios puntos del seguimiento y reportan un PSA nadir, sin embargo, no existe un consenso universal en cuanto a la definición de recidiva bioquímica, algunos trabajos como el de Cordeiro<sup>210</sup>, al igual que el nuestro definen recidiva con el criterio de Phenix (PSA nadir +2ng/ml) mientras otros como Johnston<sup>265</sup> emplean el criterio de Stuttgart (PSA nadir + 1.2ng/ml). La realidad es que la existencia de tejido prostático intacto tras la terapia focal hace difícil la aplicación y la interpretación real de la recidiva bioquímica, es por esto que el resto de los autores incluyen dicho dato.

En nuestra serie, 7 pacientes (33.3%) alcanzaron criterios de recidiva bioquímica, sin embargo únicamente en 4 (19%) se confirmó una recidiva histológica en la biopsia de control, Cordeiro<sup>210</sup> y Johnston,<sup>265</sup> al igual que nosotros, también encuentran que la recidiva bioquímica y la evidencia de recidiva histológica no están sistemáticamente asociadas.

En cuanto a la disminución del PSA tras la terapia, en la mayoría de los estudios al igual que en el nuestro reportan una disminución de PSA de entre un 60-70%, dicha disminución varía en relación a la cantidad de tejido que ha sido tratado. En nuestro caso al tratar aproximadamente el 50% del tejido prostático hemos evidenciado una disminución promedio del PSA del 70% y el tiempo al nadir fue de 6 meses. Del resto de autores el único que considera el tiempo al nadir es Ganzer<sup>266</sup> que describe un tiempo al nadir de 12 meses, al igual que nosotros Ganzer<sup>266</sup> también realiza hemiablación pero usando los equipos de Ablatherm® y el Focal One®.

En general en todas las series la elevación del PSA de manera aislada, aun alcanzando criterios de recidiva bioquímica, no se consideró motivo suficiente para realizar una terapia de rescate. En nuestro caso la elevación confirmada en dos ocasiones del PSA motivó la realización de una segunda RNMmp en 5 casos.

A pesar de que los autores que utilizan terapia focal aún realizan un exhaustivo seguimiento del PSA, la definición real de recidiva bioquímica para este campo está lejos de ser alcanzada, la enorme variabilidad en la relación entre la cantidad de tejido prostático tratado vs el conservado intacto hace que no sea posible unificar un umbral que se pueda determinar como patológico. Probablemente se requieran

conceptos más dinámicos que apliquen la cinética del PSA en una escala de tiempo para definir lo que pueda entenderse como recidiva bioquímica.

### *Resonancia nuclear magnética multiparamétrica de control*

Como se mencionó anteriormente, la RNMmp de próstata se ha convertido en la herramienta diagnóstica por excelencia para la evaluación local del cáncer de próstata, así que al igual que en nuestra serie, todos los autores a excepción de Cordeiro<sup>210</sup> la emplean en el seguimiento tras la terapia focal con HIFU.

Los trabajos de Ahmed<sup>209,262</sup> y Rischmann<sup>74</sup> emplean la RNMmp a los 6 y 12 meses, en el caso de Ganzer<sup>266</sup> únicamente a los 12 meses, posteriormente realizan una biopsia de control. Si la RNMmp evidencia zonas sospechosas, además de realizar una biopsia sistemática se realiza biopsia dirigida. Como dato adicional, Ahmed en 2015<sup>262</sup> realiza una RNMmp a los 10-14 días tras la terapia para evaluar la zona tratada.

Las experiencias más recientemente publicadas como las de Guillaumier,<sup>258</sup> Johnston<sup>265</sup> y Reddy<sup>264</sup> realizan un protocolo similar al nuestro en el cual se realiza RNMmp a los 6 o 12 meses, o cuando exista una sospecha clínica motivada por elevación del PSA, realizando una biopsia sistemática y dirigida a lesiones sospechosas en caso de haberlas, en caso contrario no se realiza biopsia y se continua observando la evolución del PSA. La razón para omitir la biopsia en caso de una RNMmp negativa está fundamentada según dichos autores y según nuestra propia experiencia, en su alto valor predictivo negativo (90-96%) para la detección de enfermedad clínicamente significativa.<sup>62, 67, 160</sup>

Si bien es cierto que la experiencia en la sensibilidad y especificidad de la resonancia para evaluar el tejido tratado con HIFU es mucho menos clara, en nuestra serie en particular la RNMmp presentó un adecuado desempeño. Evidenció cambios compatibles con fibrosis en las zonas tratadas con HIFU en todos los pacientes evaluados. En la primera RNMmp realizada a los 12 meses además de fibrosis, en 7 pacientes evidenció cambios que no podían descartar la presencia de recidiva. En todos estos pacientes se realizó biopsia, siendo todas ellas negativas.

Posteriormente en el seguimiento, la cinética del PSA motivó la realización de una segunda RNMmp de próstata en 5 pacientes, nuevamente en 2 pacientes la RNMmp evidenció además de fibrosis cambios que no permitían descartar recidiva y motivó a

## DISCUSIÓN

la realización de biopsia siendo ambas negativas. Confirmando el adecuado rendimiento de RNMmp, en nuestra serie los 4 (19%) pacientes con recidiva histológica confirmada presentaban en la RNMmp lesiones sospechosa de recidiva tipo PIRADS 4. Por el contrario, en el caso de Ganzer<sup>266</sup> que es el único autor que aporta datos acerca de los resultados y el rendimiento de la RNMmp, encuentra una sensibilidad de la misma para Gleason mayor o igual a 3+4 de solo un 25%.

Por último, Rischmann<sup>74</sup> corrobora el valor de la RNMmp al encontrar un 6.9% de cáncer clínicamente significativo en el lóbulo no tratado, lo que es concordante con el 5% de valor predictivo negativo de la RNMmp realizada al diagnóstico. En nuestra serie 3 pacientes (14.3%) presentaron lesiones contralaterales en el seguimiento que no fueron observadas en la RNMmp inicial ni tampoco en la biopsia diagnóstica, pero sí que fueron diagnósticas en la RNMmp realizada en un segundo momento cuando se evidenció la recidiva histológica.

De estos 4 pacientes, en 3 la recidiva se diagnosticó más tarde en un paciente a los 17, 18 y 44 meses de seguimiento respectivamente, lo que puede sugerir que dichas lesiones no existían en el momento del diagnóstico inicial. El otro paciente (4.7%) fue diagnosticado en la biopsia y RNMmp de control al año padeciendo una enfermedad clínicamente significativa bilateral, puede que en el momento del diagnóstico la RNMmp lo clasificara como un falso negativo en el lóbulo posteriormente no tratado, dicho dato también correspondería con 5% de valor predictivo negativo de la RNMmp.

### *Biopsias de seguimiento y recidiva histológica*

Como se mencionó antes, existen dos tendencias diferentes a la hora de realizar la biopsia de control, los autores que realizan biopsia sistemáticamente en un punto fijo en el seguimiento, y los que como en el presente trabajo la realizan únicamente ante la sospecha clínica (cinética del PSA) o de imagen sospechosa en la RNMmp. En lo que todos coinciden es que se define como recidiva a la presencia histológica de adenocarcinoma de próstata en una biopsia realizada en la zona tratada en cualquier momento del seguimiento.

Como se puede observar en la *Tabla 35* el porcentaje de pacientes con recidiva histológica varía entre el más elevado presentado por de Ganzer<sup>266</sup> con un 59% de recidivas, seguido de Ahmed<sup>262</sup> en 2015 que comunica un 43% de recidivas, hasta el porcentaje mínimo reportado por Guillaumier<sup>258</sup> con un 9%. Vale la pena mencionar

nuevamente que a diferencia de Ahmed<sup>262</sup> en 2015 y de Ganzer<sup>266</sup>, Guillaumier<sup>258</sup> no realiza biopsia sistemáticamente a todos sus pacientes, en la mayoría de ellos se realizó únicamente ante la sospecha de recidiva (elevación del PSA o RNMmp sospechosa). Por otro lado, en el estudio de Guillaumier<sup>258</sup> en 221 pacientes (20%) se realizó un segundo HIFU y dichos pacientes no fueron contabilizados dentro del grupo de recidiva inicial, lo que en parte explica el bajo porcentaje de recidivas histológicas. La mayoría de los estudios reportan un porcentaje de recidiva histológica de alrededor del 20-25%, muy similar a nuestra experiencia con un 19%.

Pese a que el documento de consenso de terapia focal de 2014 sugería como objetivo de la terapia a la ausencia histológica de recidiva en una biopsia de control realizada al año de tratamiento,<sup>270</sup> la realidad es que las experiencias iniciales han evidenciado que la relevancia clínica de dicho hallazgo es escasa, ya que la presencia de enfermedad no significativa en el tejido prostático tratado no se ha traducido en aumento de progresión clínica local, metastásica o muerte por cáncer de próstata. Como se mencionó anteriormente las series más recientes no realizan biopsia de manera sistemática, lo cual ha disminuido el porcentaje de pacientes con diagnóstico de recidiva histológica, mientras que el porcentaje de pacientes a los que se les diagnostica una enfermedad clínicamente significativa se ha mantenido constante.

Por otro lado, también algunos autores ofrecen información de la localización de la recidiva, lo que nos permite evidenciar si se trata de un fallo real de la terapia HIFU o de un diagnóstico nuevo de enfermedad en un área no tratada.

En la siguiente tabla observamos tres localizaciones de la recidiva histológica: Primero, “homolateral” la recidiva que se presenta en el mismo lóbulo o cuadrante tratado con terapia HIFU, lo que sería una verdadera recidiva o fallo de la terapia. Segundo, “contralateral” que se encuentra en un lugar de la próstata no tratado, lo cual puede deberse a enfermedad no evidenciada en el momento de la terapia inicial o, según el tiempo de evolución, aparición de un nuevo foco de enfermedad. Tercero, “bilateral” que es una combinación de los dos casos. Todas ellas pueden a su vez ser incipientes o por el contrario clínicamente significativas.

## DISCUSIÓN

	Recidiva AP (%)	Recidiva CCS (%)	Terapia rescate (%)	Homolateral n(%)	Contralateral n(%)	Bilateral n(%)
Ahmed 2012	9 (23)	3 (8)	4 (10)	9 (23)	-	-
Ahmed 2015	24 (43)	10 (19)	NE	19 (34)	4 (8)	-
Cordeiro 2015	17 (25)	-	-	10 (15)	6 (9)	1 (1.5)
Rischmann* 2016	36 (33)	13 (12)	12 (11)	13 (12)	21 (19)	2 (2)
Ganzer* 2017	30 (59)	5 (10)	10 (19)	13 (26)	14 (28)	3 (6)
Guillaumier* 2018	56 (9)	-	44 (7)	29 (4.8)	16 (2.6)	11 (1.8)
Johnston 2019	29 (28)	8 (8)	12 (11)	-	-	-
Reddy* 2022	317 (23)	248 (18)	92 (7)	-	-	-
Serie actual CHGUV 2020	4 (19)	3 (14)	4 (19)	2 (10)	1 (5)	1 (5)

Tabla 39. Comparativa de la localización de la recidiva CS= Cáncer clínicamente significativo

Si analizamos esta información encontramos que el fallo de la terapia HIFU es en realidad menor al porcentaje de pacientes con recidiva histológica. En nuestra serie el porcentaje de fallo real esta alrededor de un 15%, similar al 16% de Cordeiro<sup>210</sup> y al 14 % de Rischmann<sup>74</sup> y nuevamente mucho menor que aquellos autores que realizan biopsia sistemáticamente como Ahmed<sup>262,267</sup> y Ganzer<sup>266</sup>

### *Recidiva clínicamente significativa y terapias de rescate*

Existe debate sobre cuales deben ser los objetivos reales para evaluar la seguridad oncológica de la terapia focal. Como se mencionó anteriormente la ausencia histológica de enfermedad no parece ser un objetivo clínicamente relevante. Existen autores que defienden como “mínimo control histológico aceptable” una tasa de retratamiento menor al 20% y una tasa de terapia de rescate de glándula completa menor al 10%.<sup>88,184</sup> Frente a dicha definición de éxito es difícil evaluar nuestra serie, pues no hemos realizado retratamientos, lo cual puede aumentar la tasa de rescate de glándula completa. Por otro lado, uno de los pacientes diagnosticados de recidiva en realidad no padecía un enfermedad clínicamente significativa, pero fue su elección acceder a una terapia radical.

Más relevante aún y no sujeto a las preferencias personales de los pacientes o de los investigadores tratantes, es el porcentaje de pacientes con una recidiva clínicamente significativa. La mayoría de los autores coinciden en la definición de este criterio, al igual que nosotros, y se adhieren a la definición alcanzada en la reunión de consenso de terapia focal de 2014<sup>270</sup> (evidencia de lesión Gleason 3+3 de menos de 3mm por cilindro son aceptables y no constituyen una lesión significativa. Cualquier evidencia de Gleason 3+4, 4+3 o mayor es considerado recidiva).

El 14% de recidivas clínicamente significativas presentadas por nuestra serie y el 81% de pacientes sin evidencia clínica de recidiva, son resultados similares a los presentados por los principales autores. Ahmed en 2015<sup>262</sup> reporta, al igual que nosotros, un 81% de pacientes libres de recidiva significativa, mientras que Reddy<sup>264</sup> y Rischmann<sup>74</sup> comunican un 82% y 88% respectivamente.

Como se puede observar en todas las series, el porcentaje de pacientes con recidivas clínicamente significativas es bastante inferior al total de recidivas histológicas, especialmente en las series donde se realiza biopsia de control manera sistemática. En las series donde realizamos biopsia motivada por sospecha clínica, los porcentajes de recidiva histológica y clínicamente significativa son más cercanos. En nuestra serie 4 pacientes (19%) con recidiva histológica, solo en un caso (4.7%) no se trataba de una enfermedad clínicamente significativa. De manera similar Reddy<sup>264</sup> encuentra porcentajes también muy cercanos, un 23% de recidiva histológica y un 18% de recidiva clínicamente significativa. Es esperable que con la reciente tendencia a indicar una biopsia de control solo ante la sospecha clínica o en RNMmp, el porcentaje de pacientes diagnosticados con recidiva histológica clínicamente no significativa disminuya.

En cuanto a la realización de terapias de rescate observamos que este porcentaje no es necesariamente equivalente al de pacientes con una recidiva clínicamente significativa. Como se mencionó anteriormente las circunstancias que pueden motivar o evitar la realización de una terapia de rescate no son exclusivas de la evidencia de enfermedad, existen consideraciones individuales de los pacientes que pueden llevar a realizar terapia radical en enfermedad no significativa o por el contrario no realizarlo, por ejemplo en el caso de comorbilidades que comprometen más tempranamente el pronóstico vital, puede que se decida no tratar el cáncer de próstata.

Al igual que en nuestra serie, encontramos que Ahmed en 2012,<sup>267</sup> Ganzer<sup>266</sup> y Johnston<sup>265</sup> publican tasas de rescate con terapia radical mayores a los porcentajes reportados de recidiva clínicamente significativa. En nuestro caso 1 paciente eligió la

## DISCUSIÓN

realización de una prostatectomía radical como segundo tratamiento en lugar de continuar un protocolo de vigilancia activa, como también se ofreció. Los demás autores no ofrecen información detallada de dicha discrepancia, pero es asumible que puede tratarse de circunstancias similares.

Por el contrario, Ahmed en 2015,<sup>262</sup> Rischmann<sup>74</sup> y Reddy<sup>264</sup> obtienen tasas de terapia de rescate menores a los porcentajes de pacientes con recidiva clínicamente significativa. Llama la atención especialmente la diferencia que presenta Reddy,<sup>264</sup> pero en esta serie, casi todos los pacientes con recidiva clínicamente significativa recibieron una segunda sesión de HIFU focal, por lo que al final, el porcentaje de pacientes rescatados con terapias de glándula completa es mucho menor, además existe un 3% (40 pacientes) que fueron a terapia sistémica. A diferencia de Guillaumier<sup>258</sup> que no incluye a los pacientes que requirieron una segunda sesión de HIFU focal dentro del porcentaje de pacientes con recidiva clínicamente significativa, Reddy<sup>264</sup> sí que cuantifica dentro de las recidivas a dichos pacientes.

En cuanto a las alternativas usadas como terapias de rescate en nuestra serie 3 pacientes fueron derivados a prostatectomía radical y un paciente fue tratado mediante radioterapia más bloqueo androgénico. Con respecto a los demás autores, como ya se mencionó, algunos realizaron un segundo HIFU y tras ello como terapia de rescate Rischmann<sup>74</sup> opta por continuar con vigilancia activa en la mayoría de las recidivas (12 pacientes), pero también comunica realizar rescate con radioterapia en 3 pacientes y prostatectomía radical en otros 2 pacientes. Ganzer<sup>266</sup> reporta resultados similares, realizando radioterapia de rescate en 4 pacientes y prostatectomía radical en 1 paciente, el resto de pacientes continuaron en vigilancia activa. Por último, en la serie con más número de pacientes y más tiempo de seguimiento, Reddy,<sup>264</sup> además de realizar segundas terapias de HIFU, realiza 39 procedimientos entre radioterapia y braquiterapia, y 53 prostatectomías radicales. Como es evidente la realización de HIFU focal no contraindica la posterior realización de las dos terapias clásicas de tratamiento en caso de ser necesario.

Por último, en cuanto a la progresión a enfermedad metastásica y muerte causada por el cáncer de próstata, únicamente dos estudios cuentan con una N robusta y con suficiente tiempo de seguimiento para responder a estas preguntas. Guillaumier<sup>258</sup> 599 pacientes y un seguimiento de hasta 5 años reporta 1.6% (10 pacientes) que presentan metástasis y ninguna muerte por cáncer de próstata, mientras Reddy<sup>264</sup> con 1379 pacientes y hasta 14 años de seguimiento informa 0.2% (3 pacientes) que desarrollaron de metástasis y 1 muerte (0.07%) atribuible al cáncer de próstata.

Debemos esperar algunos años más antes de conocer si estos buenos resultados pueden ser corroborados por el resto de series, en cualquier caso, el éxito oncológico de la terapia focal con HIFU dependerá de un estricto seguimiento y del establecimiento de criterios claros ante los cuales indicar una nueva biopsia y si es preciso una segunda sesión de terapia focal o cualquier otra terapia alternativa terapéutica de rescate.

### **¿Qué aporta nuestro trabajo a la literatura de la terapia focal con HIFU?**

Si bien es cierto que en los últimos años existe un incremento de las publicaciones acerca del uso del HIFU como terapia focal para el cáncer de próstata, todavía son escasas las experiencias reportadas. Nuestro trabajo se posiciona en la línea de la mayoría de las publicaciones, usando una población con criterios oncológicos y funcionales similares a las series de los grandes autores y como es de esperar, nuestros resultados a nivel funcional y oncológico son equivalentes a dichas publicaciones.

Sin embargo, en comparación con dichas series nuestro trabajo ofrece una exhaustiva recopilación y análisis de los datos derivados de la terapia con HIFU focal que nos permiten conocer de manera más completa y global las ventajas y limitaciones de la técnica a corto plazo.

Aunque nuestro trabajo es similar a las series publicadas anteriormente en cuanto a la metodología de la evaluación de los datos oncológicos, funcionales y en cuanto a los resultados obtenidos en estos ámbitos, lo que diferencia nuestra serie de las anteriores, es la minuciosa evaluación del impacto en la calidad de vida que produjo la terapia en los pacientes tratados. Nuestro trabajo ofrece una detallada descripción de los resultados de los cuestionarios de calidad de vida realizados, subdivididos en las diferentes esferas que los componen. Esto nos ha permitido conocer el impacto real de la terapia focal con HIFU en nuestros pacientes, independientemente a la presentación de complicaciones o efectos negativos en la función sexual o la continencia urinaria.

Por ejemplo, ha sido interesante observar que contrario a lo esperado, no existió una correlación entre la existencia de complicaciones o el deterioro en la función sexual o de la continencia urinaria con un detrimiento significativo en los puntajes de los cuestionarios de calidad de vida. Lo cual nos sugiere que el impacto en la calidad de vida que produce la terapia con HIFU focal no solo está limitado a la presencia o no

## DISCUSIÓN

de complicaciones y tampoco es directamente proporcional a los buenos resultados funcionales.

Por otro lado, corroboramos lo presentado por otros autores que sugerían que el detrimiento en la calidad de vida secundaria a la terapia con HIFU focal está limitado al postoperatorio temprano, y que para el año de seguimiento la gran mayoría de pacientes recuperan adecuadas puntuaciones en cuanto a parámetros de calidad de vida. De forma similar, ha sido interesante conocer que el detrimiento en la potencia sexual no está directamente relacionado con la capacidad de los pacientes de “sentirse como hombres”.

Otra característica a destacar de nuestra serie, es que por primera vez en la literatura se ofrece información acerca del tiempo total de la terapia HIFU y la cantidad de energía empleada en cada zona tratada. Esta información nos ha permitido encontrar relaciones interesantes. Como ejemplo, el haber evidenciado que existe una correlación fuerte entre la cantidad de energía empleada en el segmento 3 prostático (zona más cercana al recto) y la magnitud del deterioro de la función sexual evidenciada tanto en el deterioro en la puntuación de IIFE-5 a los 12 meses y en la pregunta del cuestionario FACT-P “soy capaz de tener y mantener una erección”.

De igual modo se observó que la cantidad de energía empleada en la zona 3 también se relacionó con un mayor deterioro en la puntuación del IPSS a los 3 meses de seguimiento. Por último, en la misma línea se encontró una correlación directamente proporcional entre el tiempo total de duración de la terapia HIFU y el deterioro en la puntuación del IPSS a los 3 meses. Esto sugiere que a mayor duración de la exposición de los tejidos a la energía emitida por el HIFU, mayor es el detrimiento en los síntomas de tracto urinario inferior en el postoperatorio temprano.

Dichos hallazgos si bien son interesantes, no han sido comunicados por otros autores, por lo que harían falta trabajos similares, que corroboran nuestros datos.

Por otro lado nuestro trabajo corrobora los resultados presentados por series anteriores, presentamos resultados oncológicos similares teniendo en cuenta que en nuestra experiencia únicamente realizamos una sesión de terapia con HIFU, mientras que la mayoría de series realizan dos o incluso 3 sesiones. Así mismo comprobamos la seguridad de la técnica y los alentadores resultados a nivel de la preservación de la función sexual y la continencia urinaria.

Por último presentamos una interesante revisión de los trabajos más relevantes publicados sobre el tema, realizando una comparativa estructurada de los

parámetros más importantes a la hora de evaluar la eficacia y seguridad de la terapia focal con HIFU.

### **Limitaciones de nuestro estudio**

La primera limitación de nuestro estudio es el número de pacientes tratados. Sabemos que tanto la prostatectomía radical, como la vigilancia activa y la radioterapia de próstata son tres excelentes alternativas de tratamiento, con buenos resultados a largo plazo y la población en general conoce al menos de manera superficial la existencia de estas alternativas y sus buenos resultados.

Sin embargo, estamos convencidos que en el mundo actual donde estamos avanzando en busca de la medicina personalizada ajustada a las necesidades individuales de cada paciente, la terapia focal con HIFU debe ser una alternativa disponible. Pacientes con evidencia de adenocarcinoma de próstata que no llegan a cumplir los criterios de un protocolo de vigilancia activa (ejemplo: mayor número de cilindros afectos o mayor porcentaje de afectación por cilindro) pero que padecen de una enfermedad localizada, limitada a una zona específica de la glándula y que no presentan características de alto riesgo, son excelentes candidatos para terapia focal con HIFU, máxime si desean preservan su capacidad erétil o la continencia urinaria. De manera similar, también son candidatos aquellos pacientes que aun cumpliendo criterios de vigilancia activa desean algún tipo de tratamiento a realizar en el momento del diagnóstico, pero que también buscan la alternativa que menos repercuta en su calidad de vida, continencia urinaria y esfera sexual.

Desafortunadamente el número de pacientes con estas características es limitado, todas las series con poblaciones de estudio potentes son estudios multicéntricos, lo que les ha permitido reunir un adecuado número de pacientes con dichas características tan específicas. En nuestra experiencia el realizar el estudio en un solo centro limitó es número de casos que pudimos incorporar.

La segunda mayor limitación de nuestro estudio es el tiempo de seguimiento. Dada la historia natural de cáncer de próstata y su lento tiempo de evolución, nuestro tiempo medio de seguimiento de 36 meses no es suficiente para arrojar conclusiones en cuanto a la seguridad oncológica de la terapia focal con HIFU. Al ser una técnica relativamente nueva, está es una limitación que compartimos con la gran mayoría de las series publicadas, muchas de ellas comunican tiempos de seguimiento bastante inferiores al nuestro. Es por eso que en nuestra serie hemos centrado nuestra investigación en la seguridad de la técnica, en sus efectos a nivel funcional y su

## DISCUSIÓN

afectación en la calidad de vida del paciente, que son parámetros que se pueden evaluar dentro de los primeros meses tras la terapia.

Por último, otra limitación de nuestro trabajo, es que el diagnóstico inicial de los pacientes se realizó con biopsia transrectal ecodirigida y posteriormente tras 2 meses se realizó una RNMmp para evaluar los hallazgos de la biopsia y descartar la presencia de enfermedad clínicamente significativa del lado contralateral. Creemos que a día de hoy lo más apropiado sería realizar un primer diagnóstico con una biopsia guiada por fusión tras la previa realización de la RNMmp y seguramente en con una técnica transperineal. Esto seguramente nos ayudaría a una mejor clasificación de nuestros pacientes y determinaría mejor las indicaciones de la terapia focal, lo que esperamos se traduciría en menor porcentaje de fallos de la técnica. Desafortunadamente en el momento de la realización del estudio no contábamos con dicha tecnología a nuestra disposición.

### Perspectivas futuras de la terapia con HIFU focal

Como se ha comentado anteriormente la relativa nueva aparición de la terapia focal con HIFU es la principal causa que explica el porqué no se ha demostrado suficientemente la seguridad oncológica de la técnica, únicamente el paso del tiempo acompañado de la rigurosa recolección de datos y publicación de los mismos nos permitirá comprobar que es una técnica segura y con resultados comparables a la prostatectomía radical y la radioterapia.

El cáncer de próstata es una de las patologías neoplásicas que cuenta con mayor inversión en investigación y desarrollo, los buenos resultados a nivel oncológico que producen el despistaje para la detección temprana de la enfermedad sumado a la prostatectomía radical, la radioterapia y la vigilancia activa nos obligan a dar el siguiente paso. Dicho paso no puede ser otro que la búsqueda de la disminución de efectos secundarios y de la repercusión que producen nuestros tratamientos en la calidad de vida de los pacientes. Esta necesidad es la que ha impulsado el amplio interés general en el desarrollo tanto de la cirugía robótica mínimamente invasiva, como de la terapia focal. Dentro de las muchas alternativas para aplicar terapia focal, es el HIFU la tecnología que presenta mayor número de publicaciones, con mayor número de pacientes tratados y mayor tiempo de seguimiento.

Además de la paciente espera del paso del tiempo para confirmar la seguridad oncológica de la técnica, existe interés en conocer hasta qué punto la terapia focal

con HIFU puede compararse con los buenos resultados de las terapias ya establecidas. A día de hoy la universidad de Oslo se encuentra desarrollando un estudio prospectivo y aleatorizado que se encuentra en fase de reclutamiento y que busca comparar la terapia Focal con HIFU versus la prostatectomía radical.<sup>271</sup>

Mientras podemos conocer estos interesantes resultados existen autores que han realizado comparativas entre pacientes de similares características que han sido tratados con terapias clásicas, versus pacientes que han sido tratados con terapia focal. Se usan herramientas estadísticas como las puntuaciones de propensión que buscan disminuir los sesgos de confusión obviamente presentes en este tipo de estudios.

Por ejemplo, J Van Son<sup>272</sup> con un seguimiento de 6 años, compara 830 pacientes tratados con terapias radicales (440 radioterapias y 390 prostatectomías radicales) contra 530 pacientes tratados con terapia focal (crioterapia, HIFU y braquiterapia de alta dosis), y encuentra una sobrevida libre de fallos a los 6 años mayor en las terapias radicales (80%, 95% CI 73.9-87.3) vs (72.8%, 95% CI 66.8-79.8) pero sin diferencias estadísticamente significativas. Por otro lado, la sobrevida global fue significativamente menor en las terapias radicales (93.4%, 95% CI 90.1-95.2) vs (97.5%, 95% CI 94-99.9; p = 0.02) con la terapia focal. Los autores concluyen que teniendo en cuenta las limitaciones del estudio y los posibles factores de sesgo, dentro de la población analizada no existen diferencias clínicas relevantes a nivel oncológico entre las terapias radicales y las terapias focales.

De manera similar Albisinni<sup>212</sup> realiza una prueba de pares equiparados 1:1 comparando 55 pacientes diagnosticados de cáncer de próstata localizado de características similares, que fueron tratados con hemiablación con HIFU focal versus pacientes tratados con prostatectomía radical asistida por robot. Con una media de seguimiento de 36 meses, el autor encuentra que con la hemiablación con HIFU focal, la recuperación de la continencia urinaria es más rápida y mejor, y que el riesgo de disfunción erétil “de novo” es menor. La necesidad de terapias de rescate como la radioterapia o el bloqueo androgénico fue igual en ambos grupos, pero en el grupo de terapia focal 7 pacientes requirieron tratamientos complementarios en el lóbulo no tratado inicialmente. El autor concluye que las técnicas son comparables con una ligera ventaja en los resultados funcionales para la hemiablación con HIFU, pero con la posibilidad de requerir terapias complementarias en el tejido prostático no tratado.

Dichos hallazgos nos dan una idea de la utilidad y validez de la terapia focal con HIFU frente a las terapias convencionales, sin embargo, sabemos que este tipo de estudios

## DISCUSIÓN

presenta un alto riesgo de sesgos y que sus conclusiones no son definitivas. Se necesita la realización de estudios comparativos aleatorizados y de ser posible multicéntricos para lograr un adecuado número de pacientes, para conocer la seguridad real de la técnica y poder definir adecuadamente su papel dentro del arsenal de posibilidades de tratamiento contra el cáncer de próstata. Esperamos que no pase mucho tiempo antes de que podamos contar con este tipo de publicaciones y que de forma paralela la experiencia con terapia focal con HIFU de los grupos que tratamos cáncer de próstata se expanda para poder ofrecer esta posibilidad a un número mayor de pacientes.



## **CONCLUSIONES**



## CONCLUSIONES

1. La hemiablación prostática con HIFU focal para el tratamiento de cáncer de próstata localizado ofrece un excelente perfil de resultados funcionales en cuanto a preservación de la continencia urinaria y de la función eréctil.
2. La hemiablación prostática con HIFU focal para el tratamiento de cáncer de próstata localizado ofrece unos adecuados resultados oncológicos a corto plazo, con una baja tasa de recidivas clínicamente significativas y una baja tasa de necesidad de terapias de rescate.
3. El impacto producido en la calidad de vida de los pacientes tratados con hemiablación prostática con HIFU focal es moderado y transitorio, limitado únicamente a los primeros meses posteriores a la terapia, con una recuperación completa de la calidad de vida alcanzada tras un año del tratamiento.
4. La hemiablación prostática con HIFU focal para el tratamiento de cáncer de próstata localizado es una terapia segura con un perfil de efectos secundarios y complicaciones peri-operatorios muy bajo.
5. La hemiablación prostática con HIFU focal para el tratamiento de cáncer de próstata es un tratamiento con una estimación de costes aceptable para ser aplicada dentro de sistema sanitario.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64(1):9-29. doi:10.3322/caac.21208
2. Plata A, Concepción T. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA Ana Plata Bello y Tomás Concepción Masip. 2014;67(5):373-382.
3. National Cancer Institute, surveillance, epidemiology and end results program.
4. Ferlay J, Parkin D, Sterliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer.* 2010;46:765-781.
5. Cózar, JM. Miñana, B. Gómez-Veiga, F. Villavicenvio, H . Cantalapiedra A et al. No TitleRegistro nacional de cáncer de próstata 2010 en España. *Actas Urol Esp.* 2013;37:12-19.
6. SEER NCI. Cancer Stat Facts: Prostate Cancer.
7. Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW PC. *Campbell- Walsh Urology.* Eleven. Philadelphia, PA 19103-2899;
8. Granado de la Orden S, Saá Requejo C, Quintás Viqueira A. Situación epidemiológica del cáncer de próstata en España. *Actas Urol Esp.* 2006;30(6):574-582. doi:10.1016/S0210-4806(06)73497-0
9. Schottenfeld D, F.J.J. *Cancer Epidemiology and Prevention.* 3<sup>a</sup>. New York: Oxford University Press.; 2006.
10. Lichtenstein P, Holm N, Verkasalo P, Liliadou A, Kaprio J, Koskenvou M. Analyses of Cohorts of Twins from Sweden , Denmark , and Finland. *Medicine (Baltimore).* 2000;343(2):78-85. doi:10.1056/NEJM200007133430201
11. Eeles RA, Dearnaley D, Ardern-Jones A. Familial prostate cancer: The evidence and the Cancer Research Campaign/British Prostate Group (CRC/BPG) UK Familial Prostate Cancer Study. *Br J Urol.* 1997;79(SUPPL. 1):8-14. doi:10.1111/j.1464-410x.1997.tb00795.x
12. Ferrís-i-Tortajada J, García-i-Castell J, Berbel-Tornero O, Ortega-García JA. Constitutional risk factors in prostate cancer. *Actas Urológicas Españolas (English Ed.* 2011;35(5):282-288. doi:10.1016/j.acuroe.2011.06.005
13. Chang BL, Zheng SL, Hawkins GA, et al. Polymorphic GGC repeats in the androgen receptor gene are associated with hereditary and sporadic prostate cancer risk. *Hum Genet.* 2002;110(2):122-129. doi:10.1007/s00439-001-0662-6
14. Nam RK, Toi A, Vesprini D, et al. V89L polymorphism of type-2, 5-alpha reductase enzyme gene predicts prostate cancer presence and progression. *Urology.* 2001;57(1):199-204. doi:10.1016/S0090-4295(00)00928-6
15. Castro E, Eeles R. The role of BRCA1 and BRCA2 in prostate cancer. *Asian J Androl.* 2012;14(3):409-414. doi:10.1038/aja.2011.150
16. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol.* 2012;61(6):1079-1092. doi:10.1016/j.eururo.2012.02.054
17. Whittemore AS, Wu AH, Kolonel LN, et al. Family history and prostate cancer risk in black, white, and Asian men in the United States and Canada. *Am J Epidemiol.* 1995;141(8):732-740. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a117495
18. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature.* 2002;420(6917):860-867. doi:10.1038/nature01322
19. Sarma A V., McLaughlin JC, Wallner LP, et al. Sexual Behavior, Sexually

## BIBLIOGRAFÍA

- Transmitted Diseases and Prostatitis: The Risk of Prostate Cancer in Black Men. *J Urol.* 2006;176(3):1108-1113. doi:10.1016/j.juro.2006.04.075
20. Strickler HD, Goedert JJ. Sexual behavior and evidence for an infectious cause of prostate cancer. *Epidemiol Rev.* 2001;23(1):144-151. doi:10.1093/oxfordjournals.epirev.a000781
21. Sutcliffe S, Giovannucci E, Gaydos CA, et al. Plasma antibodies against Chlamydia trachomatis, human papillomavirus, and human herpesvirus type 8 in relation to prostate cancer: A prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16(8):1573-1580. doi:10.1158/1055-9965.EPI-07-0134
22. Shaneyfelt T, Husein R, Bubley G, Mantzoros CS. Hormonal predictors of prostate cancer: A meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2000;18(4):847-853. doi:10.1200/jco.2000.18.4.847
23. Krueckl SL, Sikes RA, Edlund NM, et al. Increased insulin-like growth factor I receptor expression and signaling are components of androgen-independent progression in a lineage-derived prostate cancer progression model. *Cancer Res.* 2004;64(23):8620-8629. doi:10.1158/0008-5472.CAN-04-2446
24. Huncharek M, Sue Haddock K, Reid R, Kupelnick B. Smoking as a risk factor for prostate cancer: A meta-analysis of 24 prospective cohort studies. *Am J Public Health.* 2010;100(4):693-701. doi:10.2105/AJPH.2008.150508
25. Muir CS, Nectoux J, Staszewski J. The epidemiology of prostatic cancer: Geographical distribution and time-trends. *Acta Oncol (Madr).* 1991;30(2):133-140. doi:10.3109/02841869109092336
26. Association of prostate cancer risk with genetic polymorphisms in vitamin D receptor and androgen receptor. - PubMed - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8998186>. Accessed May 10, 2020.
27. Association between polymorphisms of the androgen and vitamin D receptor genes with prostate cancer risk in a Mexican population. - PubMed - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17569297>. Accessed May 10, 2020.
28. Barreto AM, Schwartz GG, Woodruff R CS. 25-Hydroxyvitamin D3, the prohormone of 1,25-dihydroxyvitamin D3, inhibits the proliferation of primary prostatic epithelial cells. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000;9(3):265-270.
29. William A, Karl-Erik A, Barbour S, Baskin L, Berger T, Carroll P. *Smith's General Urology.* 17th ed. (Tanagho E, McAninch J, eds.). The McGraw-Hill Companies,; 2007. doi:DOI: 10.1036/0071457372
30. Molinié V, Baumert H. New markers in prostate biopsies. *Actas Urol Esp.* 2007;31(9):1009-1024. doi:10.1016/s0210-4806(07)73764-6
31. Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: Implications for patient care. *J Urol.* 2006;175(3):820-834. doi:10.1016/S0022-5347(05)00337-X
32. Mottet N, Bergh RCN Van Den, Vice-chair PC, et al. EAU-ESUR-ESTRO-SIOP Guidelines on Prostate Cancer/ Guias Europeas. *Eur Assoc Urol 2018.* 2018:1-145. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>.
33. Al-Ahmadie HA, Tickoo SK, Olgac S, et al. Anterior-predominant prostatic

- tumors: zone of origin and pathologic outcomes at radical prostatectomy. *Am J Surg Pathol.* 2008;32(2):229-235. doi:10.1097/PAS.0b013e31812f7b27
34. Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, et al. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. In: *American Journal of Surgical Pathology*. Vol 29. ; 2005:1228-1242. doi:10.1097/01.pas.0000173646.99337.b1
35. Trock BJ, Guo CC, Gonzalgo ML, Magheli A, Loeb S, Epstein JI. Tertiary Gleason Patterns and Biochemical Recurrence After Prostatectomy: Proposal for a Modified Gleason Scoring System. *J Urol.* 2009;182(4 SUPPL.):1364-1370. doi:10.1016/j.juro.2009.06.048
36. van der Cruijsen-Koeter IW, Roobol MJ, Wildhagen MF, van der Kwast TH, Kirkels WJ, Schröder FH. Tumor characteristics and prognostic factors in two subsequent screening rounds with four-year interval within prostate cancer screening trial, ERSPC Rotterdam. *Urology.* 2006;68(3):615-620. doi:10.1016/j.urology.2006.03.015
37. Calonge N, Petitti DB, Dewitt TG, et al. Screening for prostate cancer: U.S. preventive services task force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2008;149(3):185-191. doi:10.7326/0003-4819-149-3-200808050-00008
38. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, et al. PLCO 13 year FU. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(2):125-132. doi:10.1093/jnci/djr500
39. Schröder FH, Hugosson J, Carlsson S, et al. Screening for prostate cancer decreases the risk of developing metastatic disease: Findings from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Eur Urol.* 2012;62(5):745-752. doi:10.1016/j.eururo.2012.05.068
40. Hugosson J, Roobol MJ, Månsson M, et al. A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer (Figure presented.). *Eur Urol.* 2019;76(1):43-51. doi:10.1016/j.eururo.2019.02.009
41. Jermal A. Ca statistics 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010;60:227-300.
42. 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):1117-1120. doi:10.1016/j.urology.2007.07.019
43. Catalona WJ, Ratliff TL, Dodds KM, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med.* 1991;324(17):1156-1161. doi:10.1056/NEJM199104253241702
44. Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA. Campbell- Walsh Urology. In: Eleven edi. Philadelphia, PA 19103-2899; 2016.
45. Long R, Giri S, Diver S, Duddy L, McKeown D, Moran K. Effect of prostate manipulation on the serum levels of complexed prostate-specific antigen and total prostate-specific antigen. *Int J Urol.* 2006;13(7):947-950. doi:10.1111/j.1442-2042.2006.01445.x
46. Effect of ejaculation on serum prostate specific antigen level in screening and non-screening population. - PubMed - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24174942>. Accessed May 14, 2020.
47. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, et al. Operating characteristics of prostate-specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0 ng/mL or lower. *J Am Med Assoc.* 2005;294(1):66-70. doi:10.1001/jama.294.1.66

## BIBLIOGRAFÍA

48. Roobol MJ, Steyerberg EW, Kranse R, et al. A Risk-Based Strategy Improves Prostate-Specific Antigen-Driven Detection of Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2010;57(1):79-85. doi:10.1016/j.eururo.2009.08.025
49. Juan J. -2proPSA and Prostate Health Index Usefulness for the Diagnosis of Prostate Cancer for PSA Range between 3 and 10 ng/ml. *Int Arch Urol Complicat.*
50. Montoliu García A, Escudero JJ, Fabuel Deltoro M, et al. [Tolerance of prostate biopsy with use of local anesthesia and benzodiazepines: a randomized, prospective study]. *Actas Urol Esp.* 2010;34(1):43-50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20223132>. Accessed June 29, 2020.
51. Ber Y, Segal N, Tamir S, et al. A noninferiority within-person study comparing the accuracy of transperineal to transrectal MRI-US fusion biopsy for prostate-cancer detection. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2020;23(3):449-456. doi:10.1038/s41391-020-0205-7
52. Xue J, Qin Z, Cai H, et al. Comparison between transrectal and transperineal prostate biopsy for detection of prostate cancer: A meta-analysis and trial sequential analysis. *Oncotarget.* 2017;8(14):23322-23336. doi:10.18632/oncotarget.15056
53. Escudero-Fontano E, Juan-Escudero J, De La Rosa-García IN, et al. Influence of learning curve in the diagnosis of prostate cancer by ultrasound guided biopsy. *Arch Esp Urol.* 2015;68(6).
54. Pelzer AE, Bektic J, Berger AP, et al. Are transition zone biopsies still necessary to improve prostate cancer detection? Results from the tyrol screening project. *Eur Urol.* 2005;48(6):916-921. doi:10.1016/j.eururo.2005.07.012
55. Shariat SF, Roehrborn CG. Using biopsy to detect prostate cancer. *Rev Urol.* 2008;10(4):262-280. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19145270>. Accessed May 15, 2020.
56. Linzer DG, Stock RG, Stone NN, Ratnow R, Ianuzzi C, Unger P. Seminal vesicle biopsy: Accuracy and implications for staging of prostate cancer. *Urology.* 1996;48(5):757-761. doi:10.1016/S0090-4295(96)00422-0
57. Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol.* 2013;64(6):876-892. doi:10.1016/j.eururo.2013.05.049
58. Probert JL, ed. *Atlas of Investigation and Diagnosis. Urology.* 1er ed. Oxford: Clinical publishing Oxford; 2009.
59. Wibmer AG, Burger IA, Sala E, Hricak H, Weber WA, Vargas HA. Molecular imaging of prostate cancer. *Radiographics.* 2016;36(1):142-161. doi:10.1148/rg.2016150059
60. Hendenreich A, Al. E. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol.* 2014;65(1):124-137.
61. van Hove A, Savoie PH, Maurin C, et al. Comparison of image-guided targeted biopsies versus systematic randomized biopsies in the detection of prostate cancer: A systematic literature review of well-designed studies. *World J Urol.* 2014;32(4):847-858. doi:10.1007/s00345-014-1332-3
62. Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Hunink MGM. Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy May Enhance the Diagnostic

- Accuracy of Significant Prostate Cancer Detection Compared to Standard Transrectal Ultrasound-guided Biopsy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2015;68(3):438-450. doi:10.1016/j.eururo.2014.11.037
63. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, et al. MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis. *N Engl J Med.* 2018;378(19):1767-1777. doi:10.1056/NEJMoa1801993
64. Rouvière O, Puech P, Renard-Penna R, et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):100-109. doi:10.1016/S1470-2045(18)30569-2
65. van der Leest M, Cornel E, Israël B, 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(Figure presented.). *Eur Urol.* 2019;75(4):570-578. doi:10.1016/j.eururo.2018.11.023
66. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, et al. Diagnostic accuracy of multiparametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet.* 2017;389(10071):815-822. doi:10.1016/S0140-6736(16)32401-1
67. Moldovan PC, Van den Broeck T, Sylvester R, et al. What Is the Negative Predictive Value of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in Excluding Prostate Cancer at Biopsy? A Systematic Review and Meta-analysis from the European Association of Urology Prostate Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol.* 2017;72(2):250-266. doi:10.1016/j.eururo.2017.02.026
68. KS L, A S, P C, P. S. Do prostate cancer risk models improve the predictive accuracy of PSA screening? A meta-analysis. *Ann Oncol.* 2015;26(5):848-864.
69. Bryk DJ, Llukani E, Taneja SS, Rosenkrantz AB, Huang WC, Lepor H. The Role of Ipsilateral and Contralateral Transrectal Ultrasound-guided Systematic Prostate Biopsy in Men With Unilateral Magnetic Resonance Imaging Lesion Undergoing Magnetic Resonance Imaging-ultrasound Fusion-targeted Prostate Biopsy. *Urology.* 2017;102:178-182. doi:10.1016/j.urology.2016.11.017
70. Wegelin O, van Melick HHE, Hooft L, et al. Comparing Three Different Techniques for Magnetic Resonance Imaging-targeted Prostate Biopsies: A Systematic Review of In-bore versus Magnetic Resonance Imaging-transrectal Ultrasound fusion versus Cognitive Registration. Is There a Preferred Technique? *Eur Urol.* 2017;71(4):517-531. doi:10.1016/j.eururo.2016.07.041
71. Monda SM, Vetter JM, Andriole GL, et al. Cognitive Versus Software Fusion for MRI-targeted Biopsy: Experience Before and After Implementation of Fusion. *Urology.* 2018;119:115-120. doi:10.1016/j.urology.2018.06.011
72. Wegelin O, Exterkate L, van der Leest M, et al. The FUTURE Trial: A Multicenter Randomised Controlled Trial on Target Biopsy Techniques Based on Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Prostate Cancer in Patients with Prior Negative Biopsies. *Eur Urol.* 2019;75(4):582-590. doi:10.1016/j.eururo.2018.11.040
73. Rosenkrantz AB, Ginocchio LA, Cornfeld D, et al. Interobserver reproducibility

## BIBLIOGRAFÍA

- of the PI-RADS version 2 lexicon: A multicenter study of six experienced prostate radiologists. *Radiology*. 2016;280(3):793-804. doi:10.1148/radiol.2016152542
74. Rischmann P, Gelet A, Riche B, et al. Focal High Intensity Focused Ultrasound of Unilateral Localized Prostate Cancer: A Prospective Multicentric Hemibladder Study of 111 Patients. *Eur Urol*. 2017;71(2):267-273. doi:10.1016/j.eururo.2016.09.039
75. Bloom JB, Gold SA, Hale GR, et al. "Super-active surveillance": MRI ultrasound fusion biopsy and ablation for less invasive management of prostate cancer. *Gland Surg*. 2018;7(2):166-187. doi:10.21037/gs.2018.03.06
76. JI E, PC W, M C, CB B. Pathologic and Clinical Findings to Predict Tumor Extent of Nonpalpable (Stage T1c) Prostate Cancer. *JAMA*. 1994;271(5).
77. Frauscher F, Klauser A, Halpern EJ. Advances in ultrasound for the detection of prostate cancer. *Ultrasound Q*. 2002;18(2):135-142. doi:10.1097/00013644-200206000-00006
78. Rohrbach D, Wodlinger B, Wen J, Mamou J, Feleppa E. High-Frequency Quantitative Ultrasound for Imaging Prostate Cancer Using a Novel Micro-Ultrasound Scanner. *Ultrasound Med Biol*. 2018;44(7):1341-1354. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2018.02.014
79. Ghai S, Eure G, Fradet V, et al. Assessing Cancer Risk on Novel 29 MHz Micro-Ultrasound Images of the Prostate: Creation of the Micro-Ultrasound Protocol for Prostate Risk Identification. *J Urol*. 2016;196(2):562-569. doi:10.1016/j.juro.2015.12.093
80. Wiemer L, Hollenbach M, Heckmann R, et al. Evolution of Targeted Prostate Biopsy by Adding Microultrasound to the Magnetic Resonance Imaging Pathway. *Eur Urol Focus*. 2020. doi:10.1016/j.euf.2020.06.022
81. Claros OR, Tourinho-Barbosa RR, Fregeville A, et al. Comparison of Initial Experience with Transrectal Magnetic Resonance Imaging Cognitive Guided Micro-Ultrasound Biopsies versus Established Transperineal Robotic Ultrasound Magnetic Resonance Imaging Fusion Biopsies for Prostate Cancer. *J Urol*. 2020;203(5):918-925. doi:10.1097/ju.0000000000000692
82. Sala E, Akin O, Moskowitz CS, et al. Endorectal MR imaging in the evaluation of seminal vesicle invasion: Diagnostic accuracy and multivariate feature analysis. In: *Radiology*. Vol 238. Radiology; 2006:929-937. doi:10.1148/radiol.2383050657
83. Mullerad M, Hricak H, Wang L, Chen HN, Kattan MW, Scardino PT. Prostate cancer: Detection of extracapsular extension by genitourinary and general body radiologists at MR imaging. *Radiology*. 2004;232(1):140-146. doi:10.1148/radiol.2321031254
84. Wang L, Mullerad M, Chen HN, et al. Prostate cancer: Incremental value of endorectal MR imaging findings for prediction of extracapsular extension. *Radiology*. 2004;232(1):133-139. doi:10.1148/radiol.2321031086
85. Abdullin II, Kossov FA, Kamolov BS, et al. Use of multiparametric magnetic resonance imaging in t-staging of prostate cancer: a multicenter study. *Urologiiia*. 2018;(4):106-112. doi:10.18565/urology.2018.4.106-112
86. Wang L, Hricak H, Kattan MW, Chen HN, Scardino PT, Kuroiwa K. Prediction of

- organ-confined prostate cancer: Incremental value of MR imaging and MR spectroscopic imaging to staging nomograms. In: *Radiology*. Vol 238. Radiology; 2006:597-603. doi:10.1148/radiol.2382041905
87. Labanaris AP, Zugor V, Takriti S, et al. The role of conventional and functional endorectal magnetic resonance imaging in the decision of whether to preserve or resect the neurovascular bundles during radical retropubic prostatectomy. *Scand J Urol Nephrol*. 2009;43(1):25-31. doi:10.1080/00365590802326610
  88. Donaldson IA, Alonzi R, Barratt D, et al. Focal therapy: Patients, interventions, and outcomes - A report from a consensus meeting. *Eur Urol*. 2015;67(4):771-777. doi:10.1016/j.eururo.2014.09.018
  89. Hövels AM, Heesakkers RAM, Adang EM, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol*. 2008;63(4):387-395. doi:10.1016/j.crad.2007.05.022
  90. Woo S, Ghafoor S, Vargas HA. Contribution of Radiology to Staging of Prostate Cancer. *Semin Nucl Med*. 2019;49(4):294-301. doi:10.1053/j.semnuclmed.2019.02.007
  91. Harisinghani M, Ross RW, Guimaraes AR, Weissleder R. Utility of a new bolus-injectable nanoparticle for clinical cancer staging. *Neoplasia*. 2007;9(12):1160-1165. doi:10.1593/neo.07940
  92. Heesakkers RA, Hövels AM, Jager GJ, et al. MRI with a lymph-node-specific contrast agent as an alternative to CT scan and lymph-node dissection in patients with prostate cancer: a prospective multicohort study. *Lancet Oncol*. 2008;9(9):850-856. doi:10.1016/S1470-2045(08)70203-1
  93. Thoeny HC, Triantafyllou M, Birkhaeuser FD, et al. Combined Ultrasmall Superparamagnetic Particles of Iron Oxide-Enhanced and Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging Reliably Detect Pelvic Lymph Node Metastases in Normal-Sized Nodes of Bladder and Prostate Cancer Patients. *Eur Urol*. 2009;55(4):761-769. doi:10.1016/j.eururo.2008.12.034
  94. Heenan SD. Magnetic resonance imaging in prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2004;7(4):282-288. doi:10.1038/sj.pcan.4500767
  95. Woo S, Suh CH, Kim SY, Cho JY, Kim SH. Diagnostic Performance of Magnetic Resonance Imaging for the Detection of Bone Metastasis in Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2018;73(1):81-91. doi:10.1016/j.eururo.2017.03.042
  96. Shen G, Deng H, Hu S, Jia Z. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal Radiol*. 2014;43(11):1503-1513. doi:10.1007/s00256-014-1903-9
  97. Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: A summary of the literature. *J Urol*. 2004;171(6 I):2122-2127. doi:10.1097/01.ju.0000123981.03084.06
  98. O'Sullivan JM, Norman AR, Cook GJ, Fisher C, Dearnaley DP. Broadening the criteria for avoiding staging bone scans in prostate cancer: A retrospective study of patients at the Royal Marsden Hospital. *BJU Int*. 2003;92(7):685-689. doi:10.1046/j.1464-410X.2003.04480.x

## BIBLIOGRAFÍA

99. Heidenreich, A., Et, Al., 2013. EAU Guidelines On Prostate Cancer. Part 1: Screening Diagnosis And Local Treatment With Curative Intent. Update. *Eur Urol.* 2014;65(1):124---37.
100. Brogsitter C, Zöphel K, Kotzerke J. 18F-Choline, 11C-choline and 11C-acetate PET/CT: Comparative analysis for imaging prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40(SUPPL. 1). doi:10.1007/s00259-013-2358-2
101. Picchio M, Spinapolice EG, Fallanca F, et al. [ 11C]Choline PET/CT detection of bone metastases in patients with PSA progression after primary treatment for prostate cancer: Comparison with bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39(1):13-26. doi:10.1007/s00259-011-1920-z
102. Froehner M, Toma M, Zöphel K, Novotny V, Laniado M, Wirth MP. PSMA-PET/CT-Positive Paget Disease in a Patient with Newly Diagnosed Prostate Cancer: Imaging and Bone Biopsy Findings. *Case Rep Urol.* 2017;2017:1-3. doi:10.1155/2017/1654231
103. Dias AH, Holm Vendelbo M, Bouchelouche K. Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT: Uptake in Lymph Nodes With Active Sarcoidosis. *Clin Nucl Med.* 2017;42(3):e175-e176. doi:10.1097/RLU.0000000000001528
104. Perera M, Papa N, Christidis D, et al. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive 68Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2016;70(6):926-937. doi:10.1016/j.eururo.2016.06.021
105. Zhang Q, Zang S, Zhang C, et al. Comparison of 68Ga-PSMA-11 PET-CT with mpMRI for preoperative lymph node staging in patients with intermediate to high-risk prostate cancer. *J Transl Med.* 2017;15(1). doi:10.1186/s12967-017-1333-2
106. Roach PJ, Francis R, Emmett L, et al. The impact of 68 Ga-PSMA PET/CT on management intent in prostate cancer: Results of an australian prospective multicenter study. *J Nucl Med.* 2018;59(1):82-88. doi:10.2967/jnumed.117.197160
107. Mottet, N. Cornford PV den BRE al. EUA-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOP Guidelines on Prostate Cancer. In: 2022 EA of U, ed. *EUA Guidelines 2022.* 2022nd ed. ; 2023:46-47.
108. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(15):1415-1424. doi:10.1056/NEJMoa1606220
109. Holmberg L, Bill-Axelson A, Helgesen F, et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2002;347(11):781-789. doi:10.1056/NEJMoa012794
110. Vernooij RWM, Lancee M, Cleves A, Dahm P, Bangma CH, Aben KKH. Radical prostatectomy versus deferred treatment for localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;2020(6). doi:10.1002/14651858.CD006590.pub3
111. Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(1):126-131. doi:10.1200/JCO.2009.24.2180
112. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Clin Epidemiol.* 1987;40(5):733-739. doi:10.1016/0895-4356(87)90134-9

- prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-383. doi:10.1016/0021-9681(87)90171-8
113. Droz J-P, Albrand G, Gillessen S, et al. Management of Prostate Cancer in Elderly Patients: Recommendations of a Task Force of the International Society of Geriatric Oncology. *Eur Urol.* 2017;72(4):521-531. doi:10.1016/j.eururo.2016.12.025
  114. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, et al. Results of Conservative Management of Clinically Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 1994;330(4):242-248. doi:10.1056/NEJM199401273300403
  115. Johansson JE, Andersson SO, Brith Krusemo U, Adami HO, Bergström R, Kraaz W. NATURAL HISTORY OF LOCALISED PROSTATIC CANCER. A Population-based Study in 223 Untreated Patients. *Lancet.* 1989;333(8642):799-803. doi:10.1016/S0140-6736(89)92269-1
  116. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2005;352(19):1977-1984. doi:10.1056/NEJMoa043739
  117. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, et al. Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2009;302(11):1202-1209. doi:10.1001/jama.2009.1348
  118. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011;364(18):1708-1717. doi:10.1056/NEJMoa1011967
  119. Sokoloff MH, Brendler CB. Indications and contraindications for nerve-sparing radical prostatectomy. *Urol Clin North Am.* 2001;28(3):535-543. doi:10.1016/S0094-0143(05)70161-0
  120. Kumar A, Samavedi S, Bates AS, et al. Safety of selective nerve sparing in high risk prostate cancer during robot-assisted radical prostatectomy. *J Robot Surg.* 2017;11(2):129-138. doi:10.1007/s11701-016-0627-3
  121. Zorn KC, Gallina A, Hutterer GC, et al. External validation of a nomogram for prediction of side-specific extracapsular extension at robotic radical prostatectomy. *J Endourol.* 2007;21(11):1345-1351. doi:10.1089/end.2007.0044
  122. Steuber T, Graefen M, Haese A, et al. Validation of a nomogram for prediction of side specific extracapsular extension at radical prostatectomy. *J Urol.* 2006;175(3):939-944. doi:10.1016/S0022-5347(05)00342-3
  123. Coughlin GD, Yaxley JW, Chambers SK, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: 24-month outcomes from a randomised controlled study. *Lancet Oncol.* 2018;19(8):1051-1060. doi:10.1016/S1470-2045(18)30357-7
  124. Ramsay C, Pickard R, Robertson C, et al. Systematic review and economic modelling of the relative clinical benefit and cost-effectiveness of laparoscopic surgery and robotic surgery for removal of the prostate in men with localised prostate cancer. *Health Technol Assess.* 2012;16(41):1-313. doi:10.3310/hta16410
  125. Allan C, Ilic D. Laparoscopic versus Robotic-Assisted Radical Prostatectomy for the Treatment of Localised Prostate Cancer: A Systematic Review. *Urol Int.*

## BIBLIOGRAFÍA

- 2016;96(4):373-378. doi:10.1159/000435861
126. Ilic D, Evans SM, Allan CA, Jung JH, Murphy D, Frydenberg M. Laparoscopic and robotic-assisted versus open radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017(9). doi:10.1002/14651858.CD009625.pub2
127. Lantz A, Bock D, Akre O, et al. Functional and Oncological Outcomes After Open Versus Robot-assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy for Localised Prostate Cancer: 8-Year Follow-up. *Eur Urol.* 2021;80(5):650-660. doi:10.1016/j.eururo.2021.07.025
128. Stolzenburg JU, Holze S, Neuhaus P, et al. Robotic-assisted Versus Laparoscopic Surgery: Outcomes from the First Multicentre, Randomised, Patient-blinded Controlled Trial in Radical Prostatectomy (LAP-01)[Formula presented]. *Eur Urol.* 2021;79(6):750-759. doi:10.1016/j.eururo.2021.01.030
129. Fossati N, Willemse PPM, Van den Broeck T, et al. The Benefits and Harms of Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol.* 2017;72(1):84-109. doi:10.1016/j.eururo.2016.12.003
130. Cimino S, Reale G, Castelli T, et al. Comparison between Briganti, Partin and MSKCC tools in predicting positive lymph nodes in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Urol.* 2017;51(5):345-350. doi:10.1080/21681805.2017.1332680
131. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: The essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol.* 2012;61(3):480-487. doi:10.1016/j.eururo.2011.10.044
132. Dell'oglio P, Abdollah F, Suardi N, et al. External validation of the European Association of Urology recommendations for pelvic lymph node dissection in patients treated with robot-assisted radical prostatectomy. *J Endourol.* 2014;28(4):416-423. doi:10.1089/end.2013.0571
133. Chen YC, Lin PH, Jou YY, Lin VCH. Surgical treatment for urinary incontinence after prostatectomy: A meta-analysis and systematic review. *PLoS One.* 2017;12(5). doi:10.1371/journal.pone.0130867
134. Alivizatos G, Skolarikos A. Incontinence and erectile dysfunction following radical prostatectomy: a review. *ScientificWorldJournal.* 2005;5:747-758. doi:10.1100/tsw.2005.94
135. Systematic Review and Meta-analysis of Studies Reporting Urinary Continence Recovery After Robot-assisted Radical Prostatectomy- ClinicalKey. <https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S030228381200629X?returnurl=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS030228381200629X%3Fshowall%3Dtrue&referrer=>. Accessed September 9, 2020.
136. Podder TK, Fredman ET, Ellis RJ. Advances in radiotherapy for prostate cancer treatment. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology.* Vol 1126. Springer New York LLC; 2018:31-47. doi:10.1007/978-3-319-99286-0\_2
137. Litwin MS, Tan H-J. The Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer A Review. 2017. doi:10.1001/jama.2017.7248

138. Michalski JM, Moughan J, Purdy J, et al. Effect of standard vs dose-escalated radiation therapy for patients with intermediate-risk prostate cancer the nrg oncology rtog 0126 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2018;4(6). doi:10.1001/jamaoncol.2018.0039
139. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL. Higher-Than-Conventional Radiation Doses in Localized Prostate Cancer Treatment: A Meta-analysis of Randomized, Controlled Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74(5):1405-1418. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.10.091
140. Fowler JF. The radiobiology of prostate cancer including new aspects of fractionated radiotherapy. In: *Acta Oncologica.* Vol 44. Acta Oncol; 2005:265-276. doi:10.1080/02841860410002824
141. Brand DH, Tree AC, Ostler P, et al. Intensity-modulated fractionated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): acute toxicity findings from an international, randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(11):1531-1543. doi:10.1016/S1470-2045(19)30569-8
142. Wilkins A, Mossop H, Syndikus I, et al. Hypofractionated radiotherapy versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with intermediate-risk localised prostate cancer: 2-year patient-reported outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(16):1605-1616. doi:10.1016/S1470-2045(15)00280-6
143. Fosså SD, Wiklund F, Klepp O, et al. Ten- and 15-yr Prostate Cancer-specific Mortality in Patients with Nonmetastatic Locally Advanced or Aggressive Intermediate Prostate Cancer, Randomized to Lifelong Endocrine Treatment Alone or Combined with Radiotherapy: Final Results of The Scandinavian Prostate Cancer Group-7. *Eur Urol.* 2016;70(4):684-691. doi:10.1016/j.eururo.2016.03.021
144. Mottet N, Peneau M, Mazeron JJ, Molinie V, Richaud P. Addition of radiotherapy to long-term androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: An open randomised phase 3 trial. *Eur Urol.* 2012;62(2):213-219. doi:10.1016/j.eururo.2012.03.053
145. Ash D, Flynn A, Battermann J, De Reijke T, Lavagnini P, Blank L. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. In: *Radiotherapy and Oncology.* Vol 57. Radiother Oncol; 2000:315-321. doi:10.1016/S0167-8140(00)00306-6
146. Potters L, Klein EA, Kattan MW, et al. Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: Radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation. In: *Radiotherapy and Oncology.* Vol 71. Radiother Oncol; 2004:29-33. doi:10.1016/j.radonc.2003.12.011
147. Sylvester JE, Grimm PD, Wong J, Galbreath RW, Merrick G, Blasko JC. Fifteen-year biochemical relapse-free survival, cause-specific survival, and overall survival following I125 prostate brachytherapy in clinically localized prostate cancer: Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(2):376-381. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.05.042
148. Machtens S, Baumann R, Hagemann J, et al. Long-term results of interstitial brachytherapy (LDR-Brachytherapy) in the treatment of patients with prostate

## BIBLIOGRAFÍA

- cancer. *World J Urol.* 2006;24(3):289-295. doi:10.1007/s00345-006-0083-1
149. Pieters BR, de Back DZ, Koning CCE, Zwinderman AH. Comparison of three radiotherapy modalities on biochemical control and overall survival for the treatment of prostate cancer: A systematic review. *Radiother Oncol.* 2009;93(2):168-173. doi:10.1016/j.radonc.2009.08.033
150. Zamboglou N, Tselis N, Baltas D, et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy for clinically localized prostate cancer: Treatment evolution and mature results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85(3):672-678. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.07.004
151. Hauswald H, Kamrava MR, Fallon JM, et al. High-dose-rate monotherapy for localized prostate cancer: 10-year results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;94(4):667-674. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.07.2290
152. Matzinger O, Duclos F, Bergh A van den, et al. Acute toxicity of curative radiotherapy for intermediate- and high-risk localised prostate cancer in the EORTC trial 22991. *Eur J Cancer.* 2009;45(16):2825-2834. doi:10.1016/j.ejca.2009.07.009
153. King CR, Collins S, Fuller D, et al. Health-related quality of life after stereotactic body radiation therapy for localized prostate cancer: Results from a multi-institutional consortium of prospective trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;87(5):939-945. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.08.019
154. Ataman F, Zurlo A, Artignan X, et al. Late toxicity following conventional radiotherapy for prostate cancer: Analysis of the EORTC trial 22863. *Eur J Cancer.* 2004;40(11):1674-1681. doi:10.1016/j.ejca.2003.12.027
155. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, et al. Incidence of Late Rectal and Urinary Toxicities After Three-Dimensional Conformal Radiotherapy and Intensity-Modulated Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70(4):1124-1129. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.11.044
156. Algaba F, Montironi R. Impact of Prostate Cancer Multifocality on Its Biology and Treatment. *J Endourol.* 2010;24(5):799-804. doi:10.1089/end.2009.0462
157. Stamey TA, McNeal JM, Wise AM CJ. Secondary cancers in the prostate do not determine PSA biochemical failure in untreated men undergoing radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol.* 2001;39(4):22-23.
158. Ahmed HU, Ch B. clinical implications of basic research The Index Lesion and the Origin of Prostate Cancer. 2009:1704-1706.
159. Van Den Bos W, Muller BG, Ahmed H, et al. Focal therapy in prostate cancer: International multidisciplinary consensus on trial design. *Eur Urol.* 2014;65(6):1078-1083. doi:10.1016/j.eururo.2014.01.001
160. Fütterer JJ, Briganti A, De Visschere P, et al. Can Clinically Significant Prostate Cancer Be Detected with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging? A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol.* 2015;68(6):1045-1053. doi:10.1016/j.eururo.2015.01.013
161. Rees J, Patel B, Macdonagh R, Persad R. Cryosurgery for prostate cancer. *BJU Int.* 2004;93(6):710-714. doi:10.1111/j.1464-410X.2003.04746.x
162. Han KR, Belldegrun AS. Third-generation cryosurgery for primary and recurrent prostate cancer. *BJU Int.* 2004;93(1):14-18. doi:10.1111/j.1464-410X.2004.04547.x

163. Azzouzi AR, Barret E, Moore CM, et al. TOOKAD® Soluble vascular-targeted photodynamic (VTP) therapy: Determination of optimal treatment conditions and assessment of effects in patients with localised prostate cancer. *BJU Int.* 2013;112(6):766-774. doi:10.1111/bju.12265
164. Moore CM, Azzouzi A-R, Barret E, et al. Determination of optimal drug dose and light dose index to achieve minimally invasive focal ablation of localised prostate cancer using WST11-vascular-targeted photodynamic (VTP) therapy. *BJU Int.* 2015;116(6):888-896. doi:10.1111/bju.12816
165. Lü J, Hu W, Wang W, Zhang Y, Chen Z, Ye Z. Sonablate-500™ transrectal high-intensity focused ultrasound (HIFU) for benign prostatic hyperplasia patients. *J Huazhong Univ Sci Technol - Med Sci.* 2007;27(6):671-674. doi:10.1007/s11596-007-0613-0
166. Ecochard R, Margonari J, Vernier F, Gorry F. In Vivo Effects of High-Intensity Ultrasound on Prostatic Adenocarcinoma Dunning R3327. *Cancer Res.* 1992;52(22):6353-6357.
167. Influence of high-intensity focused ultrasound on the development of metastases - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9266238/>. Accessed October 21, 2020.
168. Gelet A, Chapelon JY, Margonari J, et al. Prostatic Tissue Destruction by High-Intensity Focused Ultrasound: Experimentation on Canine Prostate1. *J Endourol.* 1993;7(3):249-253. doi:10.1089/end.1993.7.249
169. Crouzet S, Chapelon JY, Rouvière O, et al. Whole-gland ablation of localized prostate cancer with high-intensity focused ultrasound: Oncologic outcomes and morbidity in 1002 patients. *Eur Urol.* 2014;65(5):907-914. doi:10.1016/j.eururo.2013.04.039
170. Chaussy CG, Thüroff S. High-intensity focused ultrasound for the treatment of prostate cancer: A review. *J Endourol.* 2017;31(S1):S30-S37. doi:10.1089/end.2016.0548
171. Chaussy CG, Thüroff S. High-intensive focused ultrasound in localized prostate cancer. *J Endourol.* 2000;14(3):293-299. doi:10.1089/end.2000.14.293
172. Illing R EM. Sonablate-500: Transrectal high-intensityfocused ultrasound for the treatment of prostate cancer. *Expert Med Devices.* 2006;3:717-729.
173. Barkin J. High intensity focused ultrasound (HIFU). *Can J Urol.* 2011;18:5634-5643.
174. Dubinsky TJ, Khokhlova TD, Khokhlova V, Schade GR. Histotripsy: The Next Generation of High-Intensity Focused Ultrasound for Focal Prostate Cancer Therapy. *J Ultrasound Med.* 2020;39(6):1057-1067. doi:10.1002/jum.15191
175. Zhao W, Xu X, Liu P, Xu F, He L. The improved level set evolution for ultrasound image segmentation in the high-intensity focused ultrasound ablation therapy. *Optik (Stuttgart).* 2020;202:163669. doi:10.1016/j.ijleo.2019.163669
176. Syed J, Sprenkle P. Benign and Malignant Diseases of the Prostate. In: *Principles and Practice of Geriatric Surgery.* Cham: Springer International Publishing; 2020:1-32. doi:10.1007/978-3-319-20317-1\_79-1
177. Chapelon JY, Cathignol D, Cain C, et al. New piezoelectric transducers for therapeutic ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 2000;26(1):153-159. doi:10.1016/S0301-5629(99)00120-9

## BIBLIOGRAFÍA

178. Uchida T, Sanghvi NT, Gardner TA, et al. Transrectal high-intensity focused ultrasound for treatment of patients with stage T1b-2n0m0 localized prostate cancer: A preliminary report. *Urology*. 2002;59(3):394-398. doi:10.1016/S0090-4295(01)01624-7
179. Chaussy CG, Thü S. High-Intensity Focused Ultrasound for the Treatment of Prostate Cancer: A Review. doi:10.1089/end.2016.0548
180. F.A. Schmid, D. Schindeler, A. Mortezaei, T. Spitznagel, T. Sulser, M. Schostak DE. Prospective multicentre study using high intensity focused ultrasound (HIFU) for the focal treatment of prostate cancer: Safety outcomes and complications. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2019;38:225-230.
181. Dickinson L, Arya M, Afzal N, et al. Medium-term Outcomes after Whole-gland High-intensity Focused Ultrasound for the Treatment of Nonmetastatic Prostate Cancer from a Multicentre Registry Cohort. *Eur Urol*. 2016;70(4):668-674. doi:10.1016/j.eururo.2016.02.054
182. Durán-Rivera A, Montoliu García A, Juan Escudero J, Garrido Abad P, Fernández Arjona M, López Alcina E. High-intensity focused ultrasound therapy for the treatment of prostate cancer: Medium-term experience. *Actas Urol Esp*. 2018;42(7):450-456. doi:10.1016/j.acuro.2017.11.007
183. Valerio M, Cerantola Y, Eggener SE, et al. New and Established Technology in Focal Ablation of the Prostate: A Systematic Review [figure presented]. *Eur Urol*. 2017;71(1):17-34. doi:10.1016/j.eururo.2016.08.044
184. Valerio M, Ahmed HU, Emberton M, et al. The role of focal therapy in the management of localised prostate cancer: A systematic review. *Eur Urol*. 2014;66(4):732-751. doi:10.1016/j.eururo.2013.05.048
185. Klotz L, ed. *Active Surveillance for Localized Prostate Cancer*. Cham: Springer International Publishing; 2018. doi:10.1007/978-3-319-62710-6
186. Ganzer R, Fritzsche HM, Brandtner A, et al. Fourteen-year oncological and functional outcomes of high-intensity focused ultrasound in localized prostate cancer. *BJU Int*. 2013;112(3):322-329. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11715.x
187. Cordeiro ER, Cathelineau X, Thüroff S, Marberger M, Crouzet S, De La Rosette JJMCH. High-intensity focused ultrasound (HIFU) for definitive treatment of prostate cancer. *BJU Int*. 2012;110(9):1228-1242. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11262.x
188. PFWM R, HC K, De Gennaro M et al. *Urodynamic Testing*. In: Abrams P, Cardoza L, Khoury S, et Al, Editors. *Incontinence 5th International Consultation on Incontinence*. Plymouth, UK: Health Publication; 2013. p. 429–506.; 2012.
189. Netter FH. *Atlas of Human Anatomy*. Seventh ed. Philadelphia: Elsevier; 2019.
190. J., González, C.N., J., Angulo. Anatomía de la continencia, en prostatectomía radical. Atlas de técnica quirúrgica. Luzán 5: M:67-84.
191. Abrams, Paul. Cardozo, Linda. Khoury, Saad. Wein A. *Incontinence. 5th International Consultation on Incontinence*. fith editi. Paris: EAU; 2013.
192. Kim JC, Cho KJ. Current Trends in the Management of Post-Prostatectomy Incontinence. 2012:511-518.
193. Hammerer P HH. Urodynamic evaluation of changes in urinary control after radical retropubic prostatectomy. *J Urol*. 1997;157:233-236.
194. Tang kun. et al. Robotic vs. Retropubic radical prostatectomy in prostate

- cancer: A systematic review and a meta-analysis update. *Oncotarget.* 2017;32237-32257.
- 195. Haglind E, Carlsson S, Stranne J, et al. Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction after Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial. *Eur Urol.* 2015;68(2):216-225. doi:10.1016/j.eururo.2015.02.029
  - 196. Young, Hwii Ko. Jeong, Hyeyon Ban. Seok HK. Does robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy enable to obtain adequate oncological and functional outcomes during the learning curve? From the Korean experience. *Asian J Androl.* 2009;11(2):167-175.
  - 197. Warwick, R.T., Et, Al. A urodynamic view of prostatic obstruction and the results of prostatectomy. *Br J Urol.* 1973;45(6):631-645.
  - 198. Hakimi, A.A., Et, Al. Preoperative and intraoperative measurements of urethral length as predictors of continence after robot---assisted radical prostatectomy. *J Endourol.* 2011;25(6):1025-1030.
  - 199. Amorós-Torres A. Utilidad de la resonancia magnetica en la predicción de la continencia urinaria tras prostatectomía radical endocópica extraperitoneal. 2015.
  - 200. Suardi N et al. Nerve-sparing approach during radical prostatectomy is strongly associated with the rate of postoperative urinary continence recovery. *BJU Int.* 2012.
  - 201. Bauer RM, Bastian PJ, Gozzi C, Stief CG. Postprostatectomy Incontinence : All About Diagnosis and Management. 2009;55:322-333. doi:10.1016/j.eururo.2008.10.029
  - 202. Leonard N Chen† SS. Patient-reported urinary incontinence following stereotactic body radiation therapy (SBRT) for clinically localized prostate cancer. *Radiat Oncol.* 2014;9:148.
  - 203. Bresolin A, Garibaldi E, Faiella A, et al. Predictors of 2-Year Incidence of Patient-Reported Urinary Incontinence After Post-prostatectomy Radiotherapy: Evidence of Dose and Fractionation Effects. *Front Oncol.* 2020;10. doi:10.3389/fonc.2020.01207
  - 204. Ávila M, Patel L, López S, et al. Patient-reported outcomes after treatment for clinically localized prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2018;66:23-44. doi:10.1016/j.ctrv.2018.03.005
  - 205. Blaivas, J.G., J.P. Weiss, and M. Jones. The pathophysiology of lower urinary tract symptoms after brachytherapy for prostate cancer. *BJU Int.* 2006;98(6):1233-1237.
  - 206. Benoit, R.M., M.J. Naslund, and J.K. Cohen. Complications after prostate brachytherapy in the Medicare population. *Urology.* 2000;55(1):91-96.
  - 207. Flam, T.A., et al. Post-brachytherapy transurethral resection of the prostate in patients with localized prostate cancer. *J Urol.* 2014;172(1):108-111.
  - 208. Bakavicius A, Marra G, Macek P, et al. Available evidence on HIFU for focal treatment of prostate cancer: a systematic review. *Int Braz J Urol.* 2022;48(2):263-274. doi:10.1590/S1677-5538.IBJU.2021.0091
  - 209. Ahmed HU, Ahmed HU, Hindley RG, et al. Focal therapy for localised unifocal and multifocal prostate cancer: a prospective development study. *Artic Lancet*

## BIBLIOGRAFÍA

- Oncol.* 2012;13:622-654. doi:10.1016/S1470
210. Feijoo ERC, Sivaraman A, Barret E, et al. Focal High-intensity Focused Ultrasound Targeted Hemiablation for Unilateral Prostate Cancer: A Prospective Evaluation of Oncologic and Functional Outcomes. *Eur Urol.* 2016;69(2):214-220. doi:10.1016/j.eururo.2015.06.018
211. Van Velthoven R, Aoun F, Marcelis Q, et al. A prospective clinical trial of HIFU hemiablation for clinically localized prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2016;19(1):79-83. doi:10.1038/pcan.2015.55
212. Albisinni S, Aoun F, Bellucci S, Biaou I, Limani K, Hawaux E E, Al. Comparing High-Intensity Focal Ultrasound Hemiablation to Robotic Radical Prostatectomy in the Management of Unilateral Prostate Cancer: A Matched-Pair Analysis. *J Endourol.* 2017;31:14-19.
213. Bass, R. Fleshner, N. Finelli, A. Barkin, J. Zhang, L. Klotz L. Oncologic and Functional Outcomes of Partial Gland Ablation with High Intensity Focused Ultrasound for Localized Prostate Cancer. *J Urol.* 2019;201:113-119.
214. Lovegrove CE, Peters M, Guillaumier S, et al. Evaluation of functional outcomes after a second focal high-intensity focused ultrasonography (HIFU) procedure in men with primary localized, non-metastatic prostate cancer: results from the HIFU Evaluation and Assessment of Treatment (HEAT) registry. *BJU Int.* 2020;125(6):853-860. doi:10.1111/bju.15004
215. Aboseif SR, Breza J, Lue TF TE. Penile venous drainage in erectile dysfunction: anatomical, radiological and functional considerations. *J Urol.* 1989;64:183-190.
216. Mulhall, JP. Slovick, R. Hotaling JE al. Erectile dysfunction after radical porstatectomy: hemodynamic profiles and their correlation with the recovery of erectile function. *J Urol.* 2002;167:1371-1375.
217. Myers R. Radical prostatectomy: pertinent surgical anatomy. *Atlas Urol Clin North Am.* 1994;2:1-18.
218. Capogrosso, Paolo. Salonia, Andrea. Briganti A. Prostatectomy erectile dysfunction: A review. *World J mens Heal.* 2016;32(2):73-88.
219. Tewari, AK. Srivastava AHME al. Anatomical grades of nerve sparing: a risk-stratified approach to neural-hammock sparing during robot-assisted radical prostatectomy (RARP). *BJU Int.* 2011;108:984-992.
220. Bianco FJ, Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy: Long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ("trifecta"). *Urology.* 2005;66(5 SUPPL.):83-94. doi:10.1016/j.urology.2005.06.116
221. Alemozaffar, Mehradad. Regan M et al. Prediction of Erectile Function Following Treatment for Prostate Cancer \_ Enhanced Reader.pdf. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2011;11:1205-1213.
222. Penson, David F. McLerran, D. Li LE al. 5-year urinary and sexual outcomes after radical prostatectomy: results from the prostate cancer outcomes study. *J Urol.* 2008;179:s40-44.
223. Kumar, A. Smavedi, S. Bates AE al. Age stratified comparative analysis of perioperative, functional and oncologic outcomes in patienets after robor assisted radical prostatectomy: a popensity score matched study. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41:837-843.

224. Incrocci, L. Slob, AK. Levendag P et al. Sexual dysfunction after radiotherapy for prostate cancer: a review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52:681-693.
225. Van der Wielen, GJ. Van Putten, WL. Incrocci LE al. Sexual function after three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: results from a dose-escalation trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68:479-484.
226. Pinkawa, M. Bernd, G. Marc DE al. Erectile dysfunction after external beam radiotherapy for prostate cancer. *Eur Urol.* 2008;227-236.
227. Zelefsky, Michael J. Eid J. Elucidating the etiology of erectile dysfunction after definitive therapy for prostatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;40:129-133.
228. Spratt, DE. Lee, JY. Doss RE al. Vessel-sparing radiotherapy for localized prostate cancer to preserve erectile function: a single-arm Phase 2 trial. *Eur Urol.* 2017.
229. Magli, A. Giangreco, M. Crespi ME al. Erectile Dysfunction after prostate three-dimensional conformal radiation therapy. Correlation with the dose to the penile bulb. *Strahlenther Onkol.* 2012;188:997-1002.
230. Roach, M. Nam, J. Gagliardi GE al. Radiation dose-volume effects and the penile bulb. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76:130-134.
231. Brown, MW. Brooks, JP. Albert PE al. An analysis of erectile function after intensity modulated radiation therapy for localized prostate carcinoma. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2007;10:189-193.
232. Elek UGURS, Heung REXC, Ii MIL, et al. ERECTILE DYSFUNCTION AND RADIATION DOSE TO PENILE BASE STRUCTURES : A LACK OF CORRELATION. 2004;59(4):1039-1046. doi:10.1016/j.ijrobp.2003.12.028
233. Ong, WL. Hindson, BR. Beaufort C. Long-term erectile function following permanent seed brachytherapy treatment for localized prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2014;112:72-76.
234. Engeler PMPD, Graf SRHN. Erectile function following brachytherapy , external beam radiotherapy , or radical prostatectomy in prostate cancer patients. 2016;182-189. doi:10.1007/s00066-015-0928-x
235. Walz, J. Burnett, AL. Costello A. A critical analysis of the current knowledge of surgical anatomy related to optimization of cancer control and preservation of continence and erection in candidates for radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2010;57:179-192.
236. Yap T, Ahmed HU, Hindley RG, et al. The Effects of Focal Therapy for Prostate Cancer on Sexual Function: A Combined Analysis of Three Prospective Trials. *Eur Urol.* 2016;69(5):844-851. doi:10.1016/j.eururo.2015.10.030
237. Hamdy, Freddie. Mauricio E. PART: Partial prostate Ablation versus Radical prostatectomy. 2017.
238. Faure Walker NA, Norris JM, Shah TT, et al. A comparison of time taken to return to baseline erectile function following focal and whole gland ablative therapies for localized prostate cancer: A systematic review. *Urol Oncol Semin Orig Investig.* 2018;36(2):67-76. doi:10.1016/j.urolonc.2017.12.002
239. Gandaglia G, Briganti A, Salonia A, Montorsi F. Excellent Erectile Function Recovery after Focal Therapy: Is This Enough? *Eur Urol.* 2016;69(5):852-853. doi:10.1016/j.eururo.2015.11.014

## BIBLIOGRAFÍA

240. Liao-Yuan, Li. Zhe, Lin. Xin G et al. Comparison of penile size and erectile function after high-intensity focused ultrasound and targeted cryoablation for localized prostate cancer: a prospective pilot study. *J Sex Med.* 2010;7(9):3135-3145.
241. Liu YYCP. Comparisons of oncological and functional outcomes between primary whole-gland cryoablation and high-intensity focused ultrasound for localized prostate cancer. *Ann Surg Oncol.* 2016;23:328-334.
242. Sivaraman ABE. Focal Therapy for Prostate Cancer\_ An "À la Carte" Approach. *Eur Urol.* 2016;69:973-975.
243. Chen, Ronald. Basak RMA-ME al. Association Between Choice of Radical Prostatectomy, External Beam Radiotherapy, Brachytherapy, or Active Surveillance and Patient-Reported Quality of Life Among Men With Localized Prostate Cancer. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2017;317(11).
244. Berry, Donna L. Hong, Fangxin. Blonquist TME al. Desition regret, adverse outcomes, and treatment choice in men with localized porstate cancer: Results from a multi-site randomized trial. *Urol Oncol.* 2021;39:493e9-493e15.
245. Stokes, WA. Kavanagh, BD, Raben DE al. implementation of hypofractionated prostate radiation therpay in the United States: A National Cancer Database analysis. *Pr Radiat Oncol.* 2017;(270-278).
246. Benjamin, LC. Tree, AC. Dearnaley D. The role oof hypofractionated radiotherapy in prostate cancer. *Curr Oncol Rep.* 2017;19:30.
247. Kim, DWN. Cho, LC. Sstraka CE al. Predictors of rectal tolerance observed in a dose-escalated phase 1-2 trial of stereotactic body radiation therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncolo Biol Phys.* 2014;89(209-517).
248. Moon DH, Basak RS, Usinger DS, et al. Patient-reported Quality of Life Following Stereotactic Body Radiotherapy and Conventionally Fractionated External Beam Radiotherapy Compared with Active Surveillance Among Men with Localized Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2019;76(3):391-397. doi:10.1016/j.eururo.2019.02.026
249. Kato T, Sugimoto M. Quality of life in active surveillance for early prostate cancer. *Int J Urol.* 2020;27(4):296-306. doi:10.1111/iju.14202
250. Bokhorst, LP. Valdagni RRA et al. A decade of active surveillance in the PRIAS study: an update and evaluation of the criteria used to recomend a swich to active trtament. *Eur Urol.* 2016;70:954-960.
251. Simpkin, AJ. Tilling, K. Martin RE al. Systematic review and meta-analysis of factors determining change to radical treatment in active surveillance for localized prostate cancer. *Eur Urol.* 2015;67:993-1005.
252. Fujihara A, Ukimura O. Focal therapy of localized prostate cancer. *Int J Urol.* 2022;29:1254-1263. doi:10.1111/iju.14991
253. Westhoff N, Ernst R, Friedrich K, et al. Treatment decision satisfaction and regret after focal HIFU for localized prostate cancer. *World J Urol.* 2021;39(4):1121-1129. doi:10.1007/s00345-020-03301-0
254. Mitropoulos D, Artibani W, Graefen M, Remzi M, Rouprêt M, Truss M. Reporting and grading of complications after urologic surgical procedures: An ad hoc EAU guidelines panel assessment and recommendations. *Eur Urol.* 2012;61(2):341-349. doi:10.1016/j.eururo.2011.10.033

255. Bengio, R. Arribillaga LGH et al. Evaluación de los criterios de Epstein para el cancer de próstata insignificante en nuestra serie de prostatectomía radical. *Rev Chil Urol.* 2012;77(219-224).
256. Donis Canet F, Sánchez Gallego MD, Arias Fúnez F, et al. Cryotherapy versus high-intensity focused ultrasound for treating prostate cancer: Oncological and functional results. *Actas Urol Esp.* 2018;42(6):355-364. doi:10.1016/j.acuro.2017.06.005
257. Dickinson L, Ahmed HU, Kirkham AP, et al. A multi-centre prospective development study evaluating focal therapy using high intensity focused ultrasound for localised prostate cancer: The INDEX study. *Contemp Clin Trials.* 2013;36(1):68-80. doi:10.1016/j.cct.2013.06.005
258. Guillaumier S, Peters M, Arya M, et al. A Multicentre Study of 5-year Outcomes Following Focal Therapy in Treating Clinically Significant Nonmetastatic Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2018;74(4):422-429. doi:10.1016/j.eururo.2018.06.006
259. Lee DH, Koo KC, Lee SH, et al. Tumor lesion diameter on diffusion weighted magnetic resonance imaging could help predict insignificant prostate cancer in patients eligible for active surveillance: Preliminary analysis. *J Urol.* 2013;190(4):1213-1217. doi:10.1016/j.juro.2013.03.127
260. Bakavicius A, Sanchez-Salas R, Muttin F SA, Dell'Oglio P, Barret E et al. Comprehensive Evaluation of Focal Therapy Complications in Prostate Cancer: A Standardized Methodology.. *Endourol J.* 2019;33:509-515.
261. Annoot A, Olivier J, Valtillé P, Deken V, Leroy X PP, Al. E. Extra-target low-risk prostate cancer: implications for focal high-intensity focused ultrasound of clinically significant prostate cancer. *J Urol.* 2019;37:261-268.
262. Ahmed HU, Dickinson L, Charman S, et al. Focal Ablation Targeted to the Index Lesion in Multifocal Localised Prostate Cancer: A Prospective Development Study. *Eur Urol.* 2015;68(6):927-936. doi:10.1016/j.eururo.2015.01.030
263. Schmid FA, Schindele D, Mortezavi A, et al. Prospective multicentre study using high intensity focused ultrasound (HIFU) for the focal treatment of prostate cancer: Safety outcomes and complications. *Urol Oncol Semin Orig Investig.* 2020;38(4):225-230. doi:10.1016/j.urolonc.2019.09.001
264. Reddy D, Peters M, Shah TT, et al. Cancer Control Outcomes Following Focal Therapy Using High-intensity Focused Ultrasound in 1379 Men with Nonmetastatic Prostate Cancer: A Multi-institute 15-year Experience. *Eur Urol.* 2022;81(4):407-413. doi:10.1016/j.eururo.2022.01.005
265. Johnston MJ, Emara A, Noureldin M, Bott S, Hindley RG. Focal High-intensity Focussed Ultrasound Partial Gland Ablation for the Treatment of Localised Prostate Cancer: A Report of Medium-term Outcomes From a Single-center in the United Kingdom. *Urology.* 2019;133:175-181. doi:10.1016/j.urology.2019.06.043
266. Ganzer R, Hadaschik B, Pahernik S, et al. Prospective Multicenter Phase II Study on Focal Therapy ( Hemiblaster ) of the Prostate with High Intensity Focused Ultrasound. 2018;199(April):983-989. doi:10.1016/j.juro.2017.10.033
267. Ahmed HU, Freeman A, Kirkham A, et al. Focal therapy for localized prostate cancer: A phase I/II trial. *J Urol.* 2011;185(4):1246-1254.

## BIBLIOGRAFÍA

- doi:10.1016/j.juro.2010.11.079
- 268. Lane JA, Donovan JL, Young GJ, Davis M et al. Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT) Study Group. Functional and quality of life outcomes of localised prostate cancer treatments. *BJU Int.* 2022;130(3):370-380. doi:doi:10.1111/bju.15739.
  - 269. Lardas M, Liew M, van den Bergh RC et al. Quality of Life Outcomes after Primary Treatment for Clinically Localised Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol.* 2017;72(6):869-885.
  - 270. Donaldson IA, Alonzi R, Barratt D, et al. Focal therapy: Patients, interventions, and outcomes - A report from a consensus meeting. *Eur Urol.* 2015;67(4):771-777. doi:10.1016/j.eururo.2014.09.018
  - 271. Baco E. Focal prostate ablation versus radical prostatectomy (FARP). Clinical Trial.gov.
  - 272. J Van Son, Marieke. Peters, Max. Reddy DE al. Conventional radical versus focal treatment for localised prostate cancer: a propensity score weighted comparison of 6-year tumour control. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2021;4:1120-1128.



## **ANEXOS**