

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
GRADO EN MEDICINA



TRABAJO FIN DE GRADO

**REVISIÓN DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS
Y CALIDAD DE VIDA EN LOS
TRATAMIENTOS DEL CÁNCER DE PRÓSTATA
LOCALIZADO**

AUTORES: BEATRIZ RAMOS BACHILLER y PATRICIA VALENCIA NIETO

TUTOR: FRANCISCO LÓPEZ-LARA MARTÍN y PATRICIA DIEZHANDINO GARCÍA

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Clínico Universitario Valladolid

CURSO 2017-2018

ÍNDICE:

1. RESUMEN.....	1
2. INTRODUCCIÓN.....	2
3. OBJETIVOS.....	5
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	5
5. RESULTADOS.....	6
5.1 VIGILANCIA ACTIVA.....	6
5.2 PROSTATECTOMÍA.....	6
5.3 RADIOTERAPIA EXTERNA.....	8
5.4 BRAQUITERAPIA.....	11
5.5 HORMONOTERAPIA.....	14
5.6 CRIOTERAPIA.....	17
5.7 ULTRASONIDOS FOCALIZADOS DE ALTA INTENSIDAD (UFAI).....	18
5.8 CALIDAD DE VIDA.....	18
6. DISCUSIÓN.....	19
7. CONCLUSIONES.....	20
8. BIBLIOGRAFÍA.....	21
9. ANEXO.....	26

1. RESUMEN

El cáncer de próstata supone un problema de salud en los países desarrollados, constituyendo la tercera causa más frecuente de mortalidad por cáncer en los varones. Las opciones disponibles para el tratamiento son: vigilancia activa, prostatectomía radical, radioterapia externa, braquiterapia, hormonoterapia y tratamientos experimentales como criocirugía y ultrasonidos focalizados de alta intensidad.

En esta revisión se analizan los efectos secundarios de cada una de las técnicas en el tratamiento del cáncer de próstata localizado y la repercusión en la calidad de vida del paciente.

La vigilancia activa está dirigida a pacientes con cáncer de próstata localizado y de bajo riesgo de progresión. En contraposición, la actitud expectante es una opción paliativa para pacientes asintomáticos con una esperanza de vida reducida. La prostatectomía radical, la radioterapia externa y la braquiterapia tienen como principales efectos adversos la toxicidad sexual, urinaria e intestinal. La hormonoterapia presenta diversas alternativas y los efectos secundarios derivan de la andropausia que se genera: disfunción sexual, síndrome metabólico, osteoporosis, enfermedad cardiovascular, obesidad, ginecomastia,... La criocirugía y los ultrasonidos focalizados de alta intensidad (UFAI) conforman líneas de tratamiento experimental.

Palabras Clave: cáncer de próstata, tratamiento, toxicidad, calidad de vida

ABSTRACT

Prostate cancer is a health problem in developed countries, being the second most frequent cause of death due to cancer in males. The available options for its treatment are: active vigilance, radical prostatectomy, external radiotherapy, brachytherapy, hormone therapy and experimental treatments as cryosurgery and high intensity focused ultrasounds.

In this revision are analyzed the side effects of each of the techniques in prostate cancer treatment and the repercussion in the quality of life of the patient.

Active surveillance is directed to patients who have localized prostate cancer with low risk of progression. Opposite to this, expectant attitude is a palliative option for asymptomatic patients with low life expectancy. Radical prostatectomy, external radiotherapy and brachytherapy have, as side effects, sexual, urinary and bowel toxicity. Hormone therapy has various alternatives and side effects are due to the andropause that is generated: sexual dysfunction, metabolic syndrome, osteoporosis, cardiovascular disease, obesity, gynecomastia... Cryosurgery and high intensity focused ultrasounds make up new lines for experimental treatment.

Key words: prostate cancer, treatment, toxicity, quality of life.

2. INTRODUCCIÓN:

El cáncer de próstata (CaP) afecta a aproximadamente un 12% de la población europea (1). Es el tumor más prevalente en varones y el tercero en mortalidad. Supone un problema de salud en los países desarrollados, puesto que afecta a varones ancianos (el 75% de los casos son personas mayores de 65 años) y son estos países los que cuentan con una mayor proporción. Así, alrededor del 15 % de los tumores en los países desarrollados, son carcinomas prostáticos en comparación con el 4 % en aquellos en vías de desarrollo (2).

En España, en el año 2012, el número de hombres afectados por cáncer fue 128.550, de los cuales el más frecuente fue el de próstata, suponiendo un 21,67% (3). Además, el CaP constituye actualmente la tercera causa más frecuente de mortalidad por cáncer en los varones.

Los factores de riesgo relacionados con la aparición de cáncer de próstata son tres: edad avanzada, historia familiar (duplicándose el riesgo cuando un familiar de primer grado se ve afectado) y el origen étnico.

La anatomía patológica diferencia varios tipos de cáncer de próstata. El más frecuente es el adenocarcinoma acinar, seguido por el adenocarcinoma ductal; ambos representan el 95%. Otros tipos son: cáncer de células transicionales, cáncer de células escamosas, cáncer neuroendocrino (de células pequeñas), sarcomas, entre otros (4,5).

El 75% de los tumores se localizan en la llamada zona periférica (posterolateral), 20% en la zona central y 10% en la zona transicional (4) Gráfico 1.

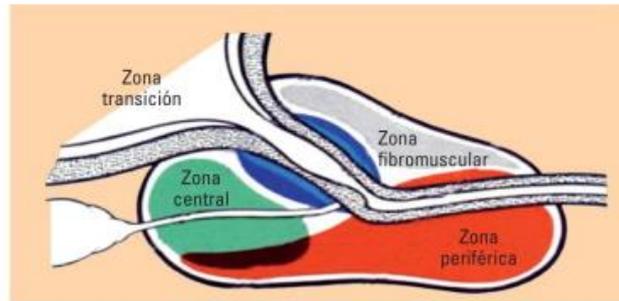


Gráfico 1: Zonas anatomotopográficas de la próstata

Las principales herramientas para el diagnóstico son: el tacto rectal, la concentración sérica de PSA (aunque no hay un valor umbral diagnóstico, la mayoría de los pacientes con cáncer de próstata presentan cifras superiores a 4ng/ml) (6,7,8) y la ecografía transrectal, que no sólo nos ofrece la visualización de zonas hipoecoicas sino que es una herramienta utilizada en la realización de biopsias prostáticas (9). Sin embargo, para confirmar el diagnóstico se requieren muestras de biopsia de próstata o piezas quirúrgicas.

El estudio histopatológico nos permite además clasificar el cáncer de próstata. La puntuación de Gleason es el sistema más empleado para graduarlo: se establecen 5 grados en función de la diferenciación de las células tumorales y a continuación se suman las puntuaciones de los dos patrones más frecuentes, obteniéndose una cifra entre 2 y 10: 2-4 bien diferenciado; 5-7 moderadamente diferenciado y 8-10 mal diferenciado. Para el estadiaje se emplea la clasificación TNM de la Unión internacional contra el cáncer (UICC) (anexo 1).

Las opciones de tratamiento para el cáncer de próstata localizado son las siguientes:

- Vigilancia activa
- Prostatectomía radical
- Radioterapia externa
- Braquiterapia
- Hormonoterapia

- Criocirugía y ultrasonidos focalizados de alta intensidad

La vigilancia activa es el seguimiento que se hace a un paciente hasta que cumple los requisitos que definen progresión de la enfermedad (deterioro histopatológico de las biopsias y un tiempo breve de duplicación de los niveles de PSA). Se ofrece en pacientes con: PSA \leq 10ng/ml, Gleason \leq 6, \leq cT2c, \leq 2 cilindros positivos, afectación máxima del cilindro de un 50% (10).

La prostatectomía radical constituye el tratamiento quirúrgico del cáncer de próstata, que consiste en la extirpación de la próstata y vesículas seminales y la resección de los ganglios pélvicos o linfadenectomía pélvica. La extirpación quirúrgica total se puede realizar vía retropúbica, perineal, laparoscópica o con asistencia robótica (DaVinci). La prostatectomía radical con abordaje retropúbico es la técnica que se emplea con más frecuencia, ya que además de suponer menos costes, nos permite una evaluación simultánea de los ganglios linfáticos pélvicos (11,12). El robot Da Vinci supone una técnica innovadora y mínimamente invasiva que reduce el dolor postoperatorio, la pérdida de sangre y el tiempo de recuperación; sin embargo en España hay menos de 30 unidades y se necesita una curva de aprendizaje por parte del cirujano muy larga.

Cuando el cáncer de próstata es localizado y la esperanza de vida es \geq 10 años, la finalidad de la prostatectomía radical es curativa, aunque la edad como factor aislado no descarta su realización (13).

Otra opción de tratamiento es la radioterapia externa, siendo el método de referencia la radioterapia conformada tridimensional (RTC-3D) y las nuevas técnicas como la IMRT (radioterapia de intensidad modulada) y VMAT (arcoterapia volumétrica modulada). Con esta opción de tratamiento obtenemos los mismos resultados en cuanto a control tumoral con una mejor calidad de vida ya que con estas técnicas podemos escalar dosis para un mayor control tumoral, reducimos el número de sesiones y ofrecemos menor toxicidad a los tejidos sanos (14).

La braquiterapia (técnica de radioterapia) es otra opción segura de tratamiento. Existen dos tipos de implantes braquiterápicos: permanentes y temporales, que

a su vez pueden ser de baja o de alta tasa de dosis. Esta opción terapéutica está indicada si se cumplen los siguientes criterios: estadios T1-T2a, Gleason 2-6, PSA menor de 10 ng/ml y volumen de la glándula inferior a 50 cc, es decir tumores localizados de bajo riesgo y en tumores de intermedio y alto riesgo (Gleason >7, PSA > 10ng/ml) como sobreimpresión o boost (15).

La hormonoterapia tiene como objetivo la privación androgénica, y ésta se puede conseguir a través de dos vías:

- 1) supresión de la secreción de andrógenos testiculares mediante castración quirúrgica o médica (estrógenos, agonistas LHRH, antagonistas LHRH).
- 2) inhibición de la acción de los andrógenos circulantes a nivel de sus receptores en las células prostáticas con antiandrógenos (esteroideos y no esteroideos). Estas dos técnicas pueden combinarse para conseguir un bloqueo androgénico completo (BAC).

Por último, se han desarrollado dos tratamientos experimentales que son: criocirugía y ultrasonidos focalizados de alta intensidad (UFAI). La criocirugía maneja técnicas de congelación para provocar la muerte celular, a diferencia de los UFAI que emplean ondas de ultrasonidos focalizados en las células malignas para provocar temperaturas superiores a 65 °C y conseguir su destrucción mediante necrosis por coagulación. No se han hecho estudios aleatorizados que comparen estas técnicas con las estándar.

En el anexo 2 se recogen las recomendaciones relativas al tratamiento en función del TNM.

3. OBJETIVOS

Realizar una revisión de los efectos secundarios de cada una de las técnicas en el tratamiento del cáncer de próstata localizado y la repercusión en la calidad de vida del paciente.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza una revisión de los efectos secundarios y de la calidad de vida derivada de cada una de las técnicas, buscando artículos publicados en los

últimos 5 años en PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Medline, Science Direct/Elsevier, the Green journal y the Red journal.

5. RESULTADOS

5.1. VIGILANCIA ACTIVA

La vigilancia activa fue desarrollada como una estrategia no invasiva en 2004 por Parker (16). Tiene intención curativa y está dirigida a pacientes con cáncer de próstata localizado de bajo riesgo. La supervivencia cáncer-específica a los 10 años es $> 98\%$, lo que la convierte en una alternativa segura de tratamiento para estos pacientes. En términos clínicos, “vigilancia activa” y “actitud expectante” se usaban como sinónimos, pero ha sido en los últimos años cuando se diferencian claramente, debido principalmente a una aceptación de la vigilancia activa (17,18).

La vigilancia activa emerge como una manera de evitar o retrasar una terapia invasiva, con los efectos secundarios que conlleva, en pacientes con bajo riesgo de progresión, hasta que se convierta en necesario. Estos pacientes están controlados mediante: tacto rectal, PSA cada 3 meses durante los 2 primeros años y después cada 6 meses y biopsias de control al año y después, cada 3 años. Sospechar progresión de la enfermedad constituye el criterio de suspensión: Gleason score > 6 en las biopsias de control o cambios en el tacto rectal. El tratamiento invasivo sólo se iniciará cuando se detecten signos de progresión, sin afectar a la supervivencia.

Sin embargo, la actitud expectante se emplea como una opción paliativa para pacientes asintomáticos con una esperanza de vida reducida. En estos pacientes no se realiza un esquema específico de seguimiento, PSA ni biopsias. Cuando aparece progresión local o sistémica se trata al paciente para aliviar la obstrucción de las vías urinarias o tratamiento de las metástasis, de forma paliativa.

5.2. PROSTATECTOMÍA

En el caso de la prostatectomía, las principales complicaciones que se observan son las siguientes:

Disfunción eréctil: durante la intervención se seccionan los nervios cavernosos, sin embargo los pudendos se conservan y esta es la causa de que el paciente conserve la sensibilidad pero no la erección. La disfunción eréctil afecta al 95% de los intervenidos, aunque al año de la intervención puede reducirse hasta un 90%. En los casos de enfermedad localizada este porcentaje disminuye debido a que los nervios responsables de la erección se conservan, siendo en estos casos necesaria la vigilancia estrecha por el riesgo aumentado que existe de recidiva local (19).

Incontinencia urinaria: afecta entorno a un 20% y está influenciada por la edad de los pacientes y la experiencia del cirujano (20, 21, 22, 23, 24, 25).

Lesión rectal: afecta alrededor del 5% de los pacientes, siendo más frecuente en los casos de pelvis estrecha y afectación prostática extensa por la dificultad de conservar la fascia rectoprostática (de Denonvilliers).

Otras complicaciones: trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, linfocèle, fístula urinaria, hemorragia, estenosis uretral (26, 27).

Esta técnica se puede realizar a través de 3 tipos de abordaje: abierto (retropúbico, perineal), laparoscópico o robótico (Da Vinci).

La prostatectomía radical abierta ha sido el estándar de tratamiento. Este procedimiento está asociado a una importante pérdida de sangre, dolor postoperatorio y estancia hospitalaria. Sin embargo, el abordaje por cirugía abierta retropúbica es la técnica que se emplea con más frecuencia: supone menos costes y nos permite una evaluación simultánea de los ganglios linfáticos pélvicos. La prostatectomía radical laparoscópica comenzó a estar disponible a principios de los 90 y demuestra ventajas en términos de reducción de pérdidas de sangre, dolor postoperatorio y estancia hospitalaria. Sin embargo, no hay diferencias significativas en las tasas de incontinencia urinaria y disfunción eréctil comparados con el abordaje abierto.

En el año 2000 se aprueba por parte de la FDA el robot Da Vinci, que es un sistema quirúrgico que incluye una cámara de alta resolución con visión 3D y brazos robóticos. Así, permite una disección anatómica más precisa, mayor preservación funcional de las estructuras, reducción de la tasa de márgenes

quirúrgicos positivos y mejores resultados postoperatorios. Diversos estudios han demostrado que la pérdida de sangre y la tasa de transfusión es significativamente menor con esta técnica en comparación con los otros abordajes. La tasa de márgenes quirúrgicos positivos es significativamente menor en la técnica asistida por robot en comparación con la laparoscópica, pero no con la cirugía abierta. El tiempo de operación es más corto respecto a la cirugía laparoscópica pero no a la cirugía abierta. La conservación de nervios, recuperación de la continencia urinaria completa y de la función eréctil es significativamente mayor en la asistida por robot que en las otras dos técnicas (28, 29).

Así, queda demostrado que con la cirugía asistida por robot se consiguen mejores resultados en general, excepto en términos de márgenes quirúrgicos positivos y tiempo de operación, donde no se ha observado una mejoría significativa respecto a la técnica de cirugía abierta.

5.3. RADIOTERAPIA EXTERNA

La toxicidad derivada de la radioterapia externa se puede dividir en base a dos criterios, un criterio temporal, donde encontramos toxicidad aguda (3-6 meses tras tratamiento) y toxicidad tardía (más de 6 meses tras tratamiento). Otro criterio de toxicidad se basa en la función fisiológica afectada: genitourinaria, gastrointestinal y disfunción sexual.

TOXICIDAD GENITOURINARIA

La presencia de disuria, urgencia, obstrucción y aumento de la frecuencia urinaria se da en más de la mitad de los pacientes de manera aguda durante y tras la radioterapia. Estos síntomas se resuelven, generalmente, pasadas tres semanas de la finalización del tratamiento. En la toxicidad a largo plazo la incontinencia urinaria se observa en menos del 5% de los pacientes.

Cistitis, hematuria, estenosis ureterales y contracturas del cuello vesical también se han registrado, aunque su incidencia es baja, debido a las mejoras en las técnicas de aplicación de la radiación.

Hay regiones de la vejiga relacionadas con mayor toxicidad urinaria: el trigono está asociado con síntomas más graves y aumenta el riesgo de daño tardío. Este músculo está implicado en la apertura del esfínter (relación con frecuencia, urgencia o incontinencia). La porción anteroinferior se asocia a mayor incidencia de disuria, hematuria y peores síntomas medidos con IPSS (Puntuación Internacional de los Síntomas Prostáticos). También la dosis recibida por la uretra juega un papel importante en relación a la estenosis ureteral.

La toxicidad urinaria es dosis-volumen dependiente, si se aumenta el volumen que recibe mayor intensidad de radiación, aumenta el riesgo de toxicidad urinaria. Por tanto, hay que evitar que volúmenes aislados de vejiga reciban grandes dosis de radiación.

Existen características que condicionan una capacidad de resistencia menor a la radiación, siendo por tanto susceptibles a daños más severos y tardíos en el tiempo, como son función urinaria afectada de base, resección transuretral previa, fumar, comorbilidades cardiovasculares, diabetes, uso de medicación cardiovascular o antihipertensiva. La prevalencia de toxicidad urinaria aumenta a medida que avanza la edad, siendo el síntoma más frecuente la nicturia (30, 31).

TOXICIDAD GASTROINTESTINAL

La toxicidad gastrointestinal aguda se manifiesta como enteritis con afectación del intestino delgado e intestino grueso. El grado de afectación es proporcional al campo irradiado y se debe a la inflamación subsecuente a la radiación. Esta toxicidad suele remitir pasadas de tres a ocho semanas finalizada la radioterapia.

La toxicidad tardía a nivel gastrointestinal más característica es la proctitis. También se han descrito diarrea, tenesmo rectal y anal, incontinencia fecal, estenosis anales o hematoquecia, aunque en bajos porcentajes. Esta toxicidad está estadísticamente y potencialmente relacionada causalmente con la morbilidad gastrointestinal aguda como efecto consecuente. Es característica la fibrosis y la esclerosis del tracto gastrointestinal en esta fase (32).

La escalada de dosis en radioterapia ha demostrado mejorar las tasas de control de la enfermedad (30, 33) y es el tratamiento estándar, aunque se debe realizar con las técnicas avanzadas (IMRT, VMAT) y de imagen (IGRT) para poder disminuir las dosis en los órganos sanos y así disminuir la toxicidad.

La toxicidad genitourinaria y gastrointestinal se evalúan en la práctica clínica por medio de diferentes escalas, siendo la clasificación RTOG-EORCT la más utilizada (anexo 3).

DISFUNCIÓN SEXUAL

El riesgo de disfunción eréctil tras radioterapia es reducido. El uso de técnicas como radioterapia de intensidad modulada (IMRT) limita las dosis de bulbo y cuerpos cavernosos del pene, reduciendo la impotencia. Otros factores como la edad avanzada, hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares, diabetes, el uso de medicamentos y la aplicación concomitante de terapia hormonal aumentan las tasas de disfunción sexual tras radioterapia. Marcadores indirectos de daño en la microcirculación como la hipertensión o la diabetes, conducen al deterioro de la oxigenación tisular, clave para la reparación de tejidos dañados tras radioterapia (34).

SEGUNDAS NEOPLASIAS

Los RISC (segundos cánceres inducidos por radiación) se definen como aquellos cánceres que ocurren dentro o cerca de las regiones expuestas a la radiación (congruencia de campo) después de 10 años o más de la aplicación de la misma (en algunas publicaciones incluso > 15 años). Los RISC más comunes son el cáncer de pulmón, cáncer vesical, cáncer rectal, cáncer de colon y cáncer de piel no melanoma. En comparación con otras técnicas de tratamiento como la prostatectomía radical, o la aplicación de radioterapia tras prostatectomía radical, los cánceres de pulmón, vesical, rectal y piel no melanoma tienen una mayor prevalencia en pacientes tratados con radioterapia exclusiva (35).

No se ha demostrado relación directa entre la radioterapia y la posibilidad de segundos tumores, lo que sí conocemos es que muchos pacientes tienen tumores sincrónicos o metacrónicos por otros factores como por ejemplo la

edad y los factores medioambientales (36). Tampoco se ha confirmado que exista un aumento del riesgo de cáncer hematológico.

Existen diferentes técnicas de radioterapia externa: radioterapia conformada tridimensional (RTC-3D), radioterapia de intensidad modulada (IMRT), arcoterapia volumétrica (VMAT) y radioterapia con haz de protones (PBRT). Si comparamos las diferentes técnicas y su toxicidad, encontramos que hay estudios que sugieren una menor toxicidad genitourinaria tardía grado ≥ 3 en las series de pacientes tratados con PBR, IMRT y VMAT en comparación con la serie de pacientes tratados con RTC-3D (37, 33, 38). Respecto a toxicidad gastrointestinal, la tasa de toxicidad gastrointestinal severa registrada en pacientes tratados con IMRT o PBRT es menor que en pacientes a los que se les aplica RTC-3D.

Otros estudios, sugieren que las diferencias de toxicidad genitourinaria y gastrointestinal tardías grado ≥ 2 no pueden explicarse por las diferencias en las modalidades de tratamiento, sino por la dosis total de radiación al tracto genitourinario o gastrointestinal. De forma que a mayor dosis recibida mayor toxicidad a largo plazo.

5.4. BRAQUITERAPIA

En la braquiterapia clasificamos los efectos secundarios en función del tiempo de aparición: los que aparecen durante el primer año del implante son agudos o a corto plazo y los que aparecen tras el primer año de seguimiento son crónicos o a largo plazo. Asimismo, encontramos complicaciones a nivel genitourinario, digestivo y disfunción sexual.

COMPLICACIONES GENITOURINARIAS

El implante de las semillas puede producir lesión del cuello vesical o la uretra, apareciendo hematuria y retención urinaria aguda por coágulos. También es frecuente la aparición de inflamación en forma de prostatitis y uretritis.

Otras complicaciones urológicas que podemos encontrar a corto plazo son:

-Síndrome miccional obstructivo y retención urinaria: aparece en el 50% de los pacientes y se manifiesta como disuria y debilidad del chorro miccional.

-Síndrome miccional irritativo: hasta el 65% de los pacientes pueden presentarlo y se manifiesta como escozor al orinar, frecuencia-urgencia, nicturia acompañado en ocasiones de hematuria. Esta clínica aparece entre el primer y el tercer mes, pero progresivamente va disminuyendo, hasta hacerse indetectable en el sexto-doceavo mes.

Entre las complicaciones crónicas o largo plazo a nivel urológico encontramos:

-Estenosis uretral o del cuello vesical: los factores de riesgo que favorecen la aparición de esta complicación son antecedente de cirugía prostática (la vascularización en estos casos se encuentra disminuida), dosis alta de radiación en la uretra bulbo-membranosa y posición caudal de las semillas.

-Incontinencia urinaria: está relacionada con la necrosis que sufre la uretra y el tejido subyacente. La incidencia aumenta en los pacientes tratados previamente con resección transuretral prostática (RTU) y en aquellos sometidos a radioterapia externa concomitante.

En pacientes con RTU previa, las complicaciones urinarias son más llamativas, ya que a la irradiación y daño térmico uretral (hipovascularización, necrosis superficial y fibrosis) ocasionado por la RTU se añade la irradiación propia de la braquiterapia.

El volumen prostático y la presencia de lóbulo medio predisponen a la retención aguda de orina (RAO). La presencia de una zona transicional aumentada de tamaño en una próstata más grande de los parámetros normales, dificulta la adecuada siembra de las semillas y por tanto predice mayor comorbilidad.

El estado funcional urinario de base, medido por medio de la escala IPSS es un predictor importante de efectos secundarios. A mayor puntuación IPSS pretratamiento, mayor probabilidad de retención urinaria.

Los factores funcionales también han de tenerse en cuenta a la hora de predecir posibles complicaciones urinarias. La selección de pacientes con residuo postmiccional <100ml evita la aparición de RAO prolongada (más de 3 días), evita la necesidad de RTU postimplante y se asocia a una más rápida normalización del IPSS. El flujo máximo pretratamiento ($Q_{m\acute{a}x}$) es el factor

individual más predictivo de toxicidad urinaria. El número de agujas empleadas, la edad avanzada del paciente y la radioterapia externa añadida, son predictivos de mayores síntomas urinarios (38, 39, 40).

COMPLICACIONES DIGESTIVAS

El hematoma perineal subcutáneo, equimosis, edema y sangrado perineal pueden aparecer como consecuencia al implante de las semillas en los primeros momentos del tratamiento. La manifestación aguda más frecuente es la proctitis, siendo el pico máximo de aparición a los ocho meses. Otros síntomas que pueden aparecer son tenesmo rectal, deposiciones con mucosidad, prurito y pesadez en la zona anal.

Las complicaciones crónicas a nivel digestivo en braquiterapia son:

-Rectorragias intermitentes crónicas: no suelen tener repercusión clínica dado que el tratamiento local sintomático resulta efectivo.

-Úlceras rectales y/o fístulas urinarias: se consideran complicaciones graves pero su incidencia es muy baja. Los factores de riesgo relacionados con su aparición se pueden resumir en alta dosis de radiación, asociación a radioterapia externa, la RTU previa y la presencia de enfermedades asociadas. Los síntomas asociados a estas complicaciones son dolor ano-rectal, deposiciones con moco, diarrea, rectorragia, fecaluria e infecciones urinarias recurrentes.

Los factores predictivos de complicaciones digestivas están en relación directa con la dosis administrada a nivel de la mucosa rectal. A mayor dosis en volúmenes más reducidos, mayor toxicidad. La realización de maniobras agresivas en la cara anterior del recto (biopsias) previas al implante predicen mayor probabilidad de complicaciones, ya que se irradia sobre una mucosa ya afecta previamente. La existencia de enfermedades asociadas (enfermedad inflamatoria crónica intestinal, diabetes, hipertensión arterial) también asocian complicaciones digestivas más graves, pues pueden empeorar la patología de base, y el daño en la microcirculación predicen una peor regeneración del tejido irradiado (40, 41).

DISFUNCIÓN SEXUAL

Durante el primer año tras la aplicación de braquiterapia puede aparecer disconfort en la eyaculación, hematoesperma, disminución del volumen del eyaculado y eyaculación retrógrada. Aparecen en un pequeño porcentaje de pacientes, aunque con el tiempo se recuperan por completo (40).

Las tasas de disfunción eréctil como complicación a largo plazo son menores a las observadas en pacientes sometidos a prostatectomía o radioterapia, siendo en <30%. Siendo más común entre pacientes que han recibido de manera concomitante radioterapia. En este caso el efecto es gradual, a diferencia de la disfunción que presentan los pacientes sometidos a cirugía, donde el efecto es inmediato (38).

5.5. HORMONOTERAPIA

A. Orquiectomía bilateral: constituye la forma más rápida de alcanzar la concentración de castración (habitualmente en menos de 12 horas se consigue una concentración de testosterona < 50 ng/dl). El uso de esta técnica ha disminuido debido a su irreversibilidad y a la introducción de modalidades farmacológicas de castración igual de eficaces (42). Sin embargo la orquiectomía unilateral permanece sin cambios. Esta técnica puede generar efectos psicológicos negativos y en algunos pacientes dolor crónico asociado al procedimiento quirúrgico.

B. Estrógenos:

a. Dietilestilbestrol (DES): es el estrógeno que más se utilizaba en el CaP pero asociaba una morbimortalidad elevada de origen cardiovascular debido al metabolismo hepático de primer paso y a la formación de metabolitos trombogénicos.

C. Agonistas de la LHRH: son análogos sintéticos de la LHRH. Inicialmente se produce el fenómeno 'flare-up' por el que se estimulan los receptores hipofisarios de LHRH induciendo un aumento de la liberación de LH y FSH. Así, la producción de testosterona aumenta ('oleada de

testosterona') y persiste aproximadamente durante la primera semana de tratamiento. Este hecho promueve una serie de efectos adversos (incremento de la obstrucción aguda ureteral, dolor óseo, compresión medular y fracturas patológicas) que se pueden evitar con la administración concomitante de antiandrógenos.

De forma crónica se produce un fenómeno de desensibilización: la secreción hipofisaria de LH y FSH se suprime, la producción de testosterona disminuye y se alcanzan cifras de castración en 2-4 semanas. Actualmente, los agonistas de la LHRH son el tratamiento hormonal de referencia puesto que evitan las molestias físicas y psicológicas asociadas a la orquiectomía y no poseen de la cardiotoxicidad asociada a DES (43).

- D. Antagonistas de la LHRH: se unen de forma competitiva a los receptores de LHRH de la hipófisis provocando un descenso rápido de las concentraciones de LH, FSH y testosterona. En su mecanismo de acción estimulan a los mastocitos, aumentando los niveles de histamina y produciendo reacciones de hipersensibilidad (urticaria, prurito, hipotensión o síncope) que hacen que su uso se vea limitado.
- E. Antiandrógenos: compiten con la testosterona y la DHT a nivel del receptor presente en el núcleo de la célula prostática. Existen dos tipos: esteroideos (que además tienen propiedades progestágenas debido a una inhibición central de la hipófisis) y no esteroideos que no disminuyen las concentraciones de testosterona.
- a. Antiandrógenos esteroideos: son derivados sintéticos de la hidroxiprogesterona. Producen un bloqueo periférico de los receptores de andrógenos, tienen propiedades progestágenas, inhiben la liberación de gonadotropinas (LH y FSH) y suprimen la actividad suprarrenal. Los efectos secundarios que producen son toxicidad cardiovascular y hepatotoxicidad. El acetato de ciproterona (ACP) es el más utilizado, aunque también se dispone de acetato de megestrol (a dosis altas es citotóxico) y acetato de medroxiprogesterona.

- b. Antiandrógenos no esteroideos: No inhiben la secreción de testosterona y se afirma que conservan la libido, el rendimiento físico general y la densidad mineral ósea. Existen 3 fármacos:
- i. Flutamida: sus principales efectos adversos son gastrointestinales: diarrea, náuseas y vómitos.
 - ii. Nilutamida: no está autorizada en monoterapia. Sus principales efectos adversos son nictalopía, efecto antabús, náuseas y neumonitis intersticial (potencialmente mortal).
 - iii. Bicalutamida: ginecomastia y mastitis constituyen sus efectos característicos adversos.

Los tres fármacos comparten una hepatotoxicidad común, por lo que han de vigilarse las enzimas hepáticas periódicamente.

Los efectos secundarios que se observan globalmente en el conjunto de los tratamientos hormonales se derivan del estado de andropausia que se genera en el paciente; el descenso de los niveles séricos de testosterona ocasiona los siguientes eventos (44, 45):

- Disfunción sexual: la terapia de privación produce una disminución de la libido. Además aparece disfunción eréctil y disminuyen los episodios de erecciones nocturnas, la frecuencia, la duración y la rigidez (46).
- Síntomas vasomotores: los cambios en los niveles de testosterona alteran el centro termorregulador del hipotálamo, apareciendo sofocos como efecto secundario más frecuente (47).
- Osteoporosis: se produce un aumento del recambio óseo y una reducción de la densidad mineral ósea (DMO), que provoca un aumento del riesgo de fracturas, en especial la de cadera. El riesgo de fractura osteoporótica está relacionado de forma directa con la duración del tratamiento de privación androgénica. De esta manera se incrementa de forma notable el riesgo de mortalidad.
- Obesidad: se produce un aumento de la masa grasa subcutánea (no intraabdominal) y una disminución de la masa magra. Estos cambios se producen de forma temprana de manera que una mayor duración del tratamiento no implica cambios significativos.

- Sarcopenia: el descenso de hormonas anabólicas (testosterona, GH y estrógenos) y el incremento concomitante de citocinas (IL-1 β , TNF α y IL6) contribuyen al descenso de la masa muscular.
- Alteraciones lipídicas: aumenta la concentración sérica de colesterol total, triglicéridos y HDL. Las concentraciones de LDL no cambian de forma significativa. Los valores séricos de colesterol constituyen un factor de riesgo independiente de mortalidad cardiovascular.
- Resistencia a insulina y diabetes: disminuye la sensibilidad a la insulina, lo que provoca un incremento en sus niveles y predispone a padecer diabetes tipo 2.
- Síndrome metabólico: en relación a los eventos mencionados anteriormente se deriva un síndrome metabólico caracterizado por perímetro de la cintura > 102 cm, triglicéridos en suero > 1,7 mmol/l, presión arterial > 130/80 mm Hg, colesterol-HDL < 1 mmol/l y glucemia > 6,1 mmol/l.
- Enfermedad cardiovascular: la asociación de obesidad, resistencia a la insulina y aumento de triglicéridos, podría sugerir un aumento de la morbilidad cardiovascular, sin embargo en este sentido no hay acuerdo entre los estudios.
- Ginecomastia: el incremento de la ratio estrógenos/andrógenos a favor de los estrógenos provoca ginecomastia. Este evento sería reversible durante el primer año; sin embargo, cuando el tratamiento supera este tiempo, aparecen hialinización y focos de fibrosis que lo hacen irreversible.

5.6. CRIOTERAPIA

Las complicaciones que presentan la crioterapia se suelen manifestar en las primeras semanas de la aplicación de la misma. Las más frecuentes son disfunción eréctil, incontinencia urinaria, fístula rectouretral y obstrucción infravesical secundaria al esfacelamiento uretral. Otras complicaciones como dolor pélvico, perineal o escrotal, osteítis del pubis, entumecimiento del pene, estenosis uretral, obstrucción intestinal, obstrucción uretral e hidronefrosis,

hematuria, infección del trato urinario y epididimitis también se han descrito, aunque con menor frecuencia.

La disfunción eréctil constituye la complicación más importante con una incidencia del 80-85%. Pasados dos-tres años, los mecanismos de regeneración neuronal posibilitan la recuperación de la función sexual, en cierto grado, o de manera completa.

La incontinencia secundaria a crioterapia suele ser de intensidad leve-moderada, recuperándose a los seis meses con ejercicios del suelo pélvico. El esfacelamiento de la uretra por necrosis tisular puede ocasionar obstrucción infravesical con una incidencia del 5,5-18% y estenosis de cuello vesical y uretra, si se produce de manera masiva. Asimismo, el tejido prostático necrótico en contacto con la orina hace factible la aparición de infección de orina, resistente a la antibioterapia sistémica. Por último, se han descrito parestesias en el pene subsecuentes a la lesión de nervio dorsal, complicación descrita en el 10% de los pacientes, con resolución espontánea. La incidencia y gravedad de estos efectos secundarios aumenta en pacientes en los que se aplica crioterapia de rescate tras radioterapia. (48, 49)

5.7. ULTRASONIDOS FOCALIZADOS DE ALTA INTENSIDAD (UFAI)

Es una de las técnicas de tratamiento local que menos complicaciones presenta, (pero no se ha establecido como estándar): disfunción eréctil, hematuria que se resuelve pasados siete-diez días, urgencia miccional, incontinencia urinaria, infección urinaria a pesar de profilaxis antibiótica, retención aguda de orina y fístulas uretrorectales.

La complicación más frecuente es la disfunción eréctil, existiendo series de pacientes con hasta un 49% de incidencia. La retención urinaria es frecuente de manera precoz tras la aplicación de la técnica, y está en relación con el edema y la eliminación del tejido necrótico. El volumen prostático aumenta de un 20-40% tras UFAI, contribuyendo a la retención aguda de orina, sin embargo, la aplicación de RTU previa disminuye su incidencia. Otras complicaciones menos frecuentes son las fístulas uretrorectales, con gran repercusión en la calidad de vida del paciente y la incontinencia urinaria,

presentándose en forma de urgencia miccional, que desaparece de manera espontánea (50, 51).

5.8. CALIDAD DE VIDA

La calidad de vida y el bienestar personal son dos pilares importantes a la hora de elegir el tratamiento adecuado para cada paciente. La función sexual constituye la queja principal de estos pacientes, pero también tienen muy en cuenta la función vesical e intestinal resultante (52).

Función sexual: es el área que genera mayor hastío en los pacientes. Las tasas globales de retorno a la función basal sexual son bajas, a excepción del tratamiento con braquiterapia.

Función urinaria: aunque las molestias urinarias muestran tendencias similares, está demostrado que la braquiterapia y la crioterapia tienen una tasa de retorno de función urinaria basal 3 veces superior que la prostatectomía radical abierta y la laparoscópica asistida por robot, de esta manera la calidad de vida es superior en estos pacientes.

Función intestinal: es la que menos se ve afectada. La prostatectomía laparoscópica asistida por robot genera menos molestias intestinales; en contrapunto la braquiterapia es la técnica que presenta una ligera desventaja.

Cabe destacar que pacientes y médicos discrepan a la hora de interpretar los ítems a tener en cuenta en la valoración de la calidad de vida. Las diferencias entre pacientes y médicos son menos pronunciadas para la incontinencia urinaria e impotencia, en comparación con la fatiga, dolor, función intestinal y libido. Además, los médicos tienden a informar menos síntomas y de menor gravedad en el seguimiento tardío en comparación con el seguimiento precoz (53).

La calidad de la información que se da a los pacientes sobre su enfermedad muchas veces la perciben como incompleta y esto hace que en un futuro se arrepientan del tratamiento elegido (54). Por este motivo es importante adaptar las explicaciones al nivel de comprensión del paciente, para que sean capaces

de tomar una decisión, teniendo en cuenta tanto los beneficios como los riesgos de los posibles tratamientos.

6. DISCUSIÓN

En la actualidad, la mayoría de los casos de cáncer de próstata se diagnostican en estadios localizados tal y como señalan Shao YH. et al.(55) El cáncer de próstata supone un gasto importante: Antoñanzas-Villar et al. (56) cifran los costes indirectos del cáncer de próstata en España en 29 a 35 millones de euros anuales por lo que los tratamientos que apliquemos tienen que estar bien definidos.

Las opciones para el tratamiento del cáncer de próstata localizado son vigilancia activa, prostatectomía radical, radioterapia externa, braquiterapia, hormonoterapia y tratamientos experimentales como criocirugía y ultrasonidos focalizados de alta intensidad.

En el estudio realizado por Ferrán Guedea et al. (57) se apunta que la prostatectomía radical supone mayor coste que la radioterapia y la braquiterapia, siendo la radioterapia la que menos coste ocasiona. Así, se estima que con la prostatectomía se consumen 6.864 €, 5.454 € en la braquiterapia y 3336 € en la radioterapia.

Tal y como recoge Malcom JB et al. (52) si comparamos las diferentes opciones de tratamiento en términos de efectos secundarios la braquiterapia y crioterapia son las técnicas que menor toxicidad urinaria presentan. La función intestinal se afecta menos con la prostatectomía laparoscópica asistida por robot; mientras que la función sexual se conserva en mayor grado en los pacientes que reciben braquiterapia.

Tradicionalmente se ha usado el TNM para establecer las recomendaciones de tratamiento tal y como señalan A. Heidenreich et al. (58) sin embargo es sobre todo en los últimos años donde se empiezan a tener en cuenta los efectos secundarios que presentan. Pese a esto no existen artículos donde se recojan de manera conjunta una explicación sobre el tratamiento y los efectos secundarios derivados de él. Además la calidad de vida tiene especial relevancia a la hora de elegir qué tratamiento prefiere cada paciente, en función

de la edad, comorbilidades y preferencias. En este sentido, son pocos los artículos que lo analizan y menos aun los que recogen la opinión del paciente, encontrándose muchas veces diferencias en cuanto a la percepción de la calidad de vida entre pacientes y médicos tal y como señalan Geoffrey A. Sonn et al. (53).

7. CONCLUSIONES

El cáncer de próstata supone un problema de salud en los países desarrollados, constituyendo la tercera causa más frecuente de mortalidad por cáncer en los varones. Debido a su alta prevalencia, los tratamientos deben ser lo menos agresivos para minimizar los efectos secundarios en nuestra población masculina y así mantener la calidad de vida de los mismos. La prostatectomía radical, la radioterapia externa y la braquiterapia tienen como principales efectos adversos la toxicidad sexual, urinaria e intestinal, siendo la braquiterapia una de las técnicas que menor toxicidad produce en general. La hormonoterapia presenta diversas alternativas y los efectos secundarios derivados son: disfunción sexual, síndrome metabólico, osteoporosis, enfermedad cardiovascular, obesidad, ginecomastia por lo que se debe tener en cuenta sobre todo en el seguimiento de los pacientes.

La calidad de vida es un parámetro que debe medirse en cualquier intervención terapéutica que se realice. Sin embargo, la información que se da a los pacientes se percibe como incompleta y estos discrepan con los médicos a la hora de valorar los principales aspectos que limitan su bienestar.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer*. 2010 Mar;46(4):765-81.
2. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur Journ.of Can*. 2001 Sep; 37(8): 4-66.
3. Sociedad Española de oncología médica (SEOM) [Internet].Las cifras del cáncer en España 2018. [Internet].España: SEOM; 2018 [revisado 2018]. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Espana_2018.pdf

4. Martínez-Amores Martínez B, Durán Poveda M Sánchez Encinas M, Molina Villaverde R. Actualización en cáncer de próstata . *Medicine*. 2013 Feb.11(26):1578-1587.
5. Cancer research UK. [Internet].Prostate cáncer. Types an grades. UK. [revisado 05 julio 2016]. Disponible en:
<http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/prostate-cancer/types-grades>
6. Pron G. Prostate-Specific Antigen (PSA)–based population screening for prostate cancer: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess*.2015 Sep; 15(10): 1–64.
7. Akizhanova M, Iskakova EE, Valdemir K, WangX, Kogay R,Turebayeva A et al. PSA and prostate health index based prostate cancer screening in a hereditary migration complicated population: implications in precision diagnosis. *J Cancer*. 2017; 8(7): 1223–1228.
8. Uçer O, Yüçetaş U, Çelen I, Toktaş G,Müezzinoğlu T. Assessment of PSA-Age volume score in predicting positive prostate biopsy findings in Turkey. *Int Braz J Urol*. 2015 Sep-Oct; 41(5): 864–868.
9. Herranz Amo F, Verdú Tartajo F, Martínez Salamanca JI. Cáncer de próstata y ecografía transrectal. *Arch. Esp. Urol*. 2006; 59(4):361-375.
10. Hernández Cañas, V, Blázquez, C, De La Peña, E, Pérez-Fernández, E,López, B, De La Morena et al. Protocolo de vigilancia activa en cáncer de próstata de bajo riesgo. En: LXXVIII Congreso Nacional de Urología. Granada. Junio 2013 12-15. Póster virtual, p76. Disponible en:
http://www.aeu.es/aeu_webs/aeu2013/resumenGR.aspx?Sesion=31&Numero=P-76
11. De Carlo F, Celestino F, Verri C, Masedu F, Liberati E, Di Stasi SM. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: surgical, oncological, and functional outcomes: a systematic review. *Urol Int*. 2014;93(4):373-83.
12. Maffezzini M, Seveso M, Taverna G, Giusti G, Benetti A, Graziotti P. Evaluation of complications and results in a contemporary series of 300 consecutive radical retropubic prostatectomies with the anatomic approach at a single institution. *Urology*. 2003 May;61(5):982-986.
13. Corral DA, Bahnson RR. Survival of men with clinically localized prostate cancer detected in the eighth decade of life. *J Urol*. 1994 May;151(5):1326-1329.
14. Fowler FJ, Barry MJ, Lu-Yao G, Wasson JH, Bin L. Outcomes of external-beam radiation therapy for prostate cancer: a study of Medicare beneficiaries in three surveillance, epidemiology, and end results areas. *J Clin Oncol*. 1996 Aug;14(8):2258-2265.
15. Aguiló L, Suárez Novoa JF, Guedea, Pera J ,Cinos C, Oliva G et al. Indicaciones y técnica de la braquiterapia prostática. *Actas Urol Esp*. 2002 En. 26 (1):24-28.
16. Parker C. Active surveillance of early prostate cancer: rationale, initial results and future developments. *Prostate Cancer Prostatic*. 2004 Dic;7(3):184-187.

17. De Carvalho TM, Heijnsdijk EAM, de Koning HJ. When should active surveillance for prostate cancer stop if no progression is detected? *Prostate*. 2017 Jun;77(9):962-969.
18. Herden J, Weissbach L. Utilization of Active Surveillance and Watchful Waiting for localized prostate cancer in the daily practice. *World J Urol*. 2018 Mar;36(3):383-390.
19. Rodríguez Vela L, Espilez Ortiz R, Valdenebro AM. Disfunción eréctil tras prostatectomía radical. *Rev Int Androl* 2007;5:277-283.
20. Delgado Oliva FJ, Caballero Romeo JP, Serrado D, Prieto Chaparro L, Carro Rubias C, Chillón Sempere S et al. Incontinencia urinaria tras prostatectomía radical: evolución histórica de la técnica quirúrgica y estado actual del resultado funcional. *Arch. Esp. Urol*. 2009 Dic; 62 (10).
21. Eastham J, Kattan MW, Rogers E, Goad JR, Ohori M, Boone TB et al. Risk Factors for Urinary Incontinence after Radical Prostatectomy. *Clinical Urology*. 1996 Nov; 156 (5): 1707-1713.
22. Catalona WJ, Carvalhal GF, Mager DE, Smith D. Potency, continence and complication rates in 1,870 consecutive radical retropubic prostatectomies. *Journal of urology* . 1999 August; 162 (2): 433-438.
23. Portillo JA, Velázquez M, J. Gutiérrez JL, Martín B, Hernández R, Del Valle JI et al. Complicaciones de una serie consecutiva de 133 casos de prostatectomía radical. *Act. Esp. Urol*. 2001; 25(8): 559-566 .
24. Aguiló L, J. Suárez, F Morín J, Condom E. Prostatectomía radical. Revisión de nuestra serie en el periodo 1997-2003. *Actas Urol Esp*. 2005 Jun; 29(6): 542-549.
25. Cansino Alcaide J.R., Álvarez Maestro M., Cabrera Castillo P.M., Martínez-Piñeiro Lorenzo L., Taberner Prieto A et al. Prostatectomía radical laparoscópica: Revisión de la literatura. Nuestra experiencia. *Actas Urol Esp* . 2006 May; 30(5): 517-530.
26. Begg CB, Riedel ER, Bach PB, Kattan MW, Schrag D, Warren JL, Scardino PT. Variations in morbidity after radical prostatectomy. *N Engl J Med*. 2002 Apr 11;346(15):1138-44.
27. Murphy GP, Mettlin C, Menck H, Winchester DP, Davidson AM. National patterns of prostate cancer treatment by radical prostatectomy: results of a survey by the American College of Surgeons Commission on Cancer. *J Urol*. 1994 Nov;152(5 Pt 2):1817-1819.
28. García-Sánchez C, Martín AA, Conde-Sánchez J, Congregado-Ruíz CB, Osman-García I, Medina-López RA. Comparative analysis of short - term functional outcomes and quality of life in a prospective series of brachytherapy and Da Vinci robotic prostatectomy. *Int Braz J Urol*. 2017 Mar-Apr;43(2):216-223
29. Du Y, Long Q, Guan B, Mu L, Tian J, Jiang Y et al. Robot-Assisted Radical Prostatectomy Is More Beneficial for Prostate Cancer Patients: A System Review and Meta-Analysis. *Med Sci Monit*. 2018 Jan 14;24:272-287.
30. Rancati T, Palorini F, Cozzarini C, Fiorino C, Valdagni R Understanding urinary toxicity after radiotherapy for prostate cancer: first steps forward. *Tumori*. 2017 Sep 18;103(5):395-340.

31. Martínez-Arribasa C.M, González-San Segundo C, Cuesta-Álvaro P , Calvo-Manuel F.A. Factores predictivos de toxicidad urinaria y rectal tras radioterapia externa conformada en el cáncer de próstata: correlación de parámetros clínicos, tumorales y dosimétricos con radioterapia radical y postoperatoria. *Actas Urol Esp* 2017;41:615-623.
32. Sean Peach M. Showalter TM, Ohri N. Systematic review of the relationship between acute and late gastrointestinal toxicity after radiotherapy for prostate cancer. *prostate cancer*. 2015Nov; 624736.
33. Ohri N,Adam MD, Dicker P , Showalter TM. Late toxicity rates following definitive radiotherapy for prostate cancer. *Can J Urol*. 2012 August ; 19(4): 6373–6380.
34. Cajigas Plata JA, Suárez Paba GA, Aristizábal Aristizábal AF. Complicaciones relacionadas con los procedimientos realizados con intención curativa en cáncer de próstata: Incontinencia urinaria y disfunción eréctil. *urol.colomb*. 2008; 17(1):83-90.
35. Hegemann NS, Schlesinger-Raab A, Ganswindt U, Hörl, C, Combs, S. E., Hölzel, D et al. Risk of second cancer following radiotherapy for prostate cancer: a population-based analysis. *Radiat Oncol*. 2017 Jan; 12: 2.
36. Wallis C, Mahar A , Choo R, Herschorn S , Kodama R, Prakesh S et al. Second malignancies after radiotherapy for prostate cancer: systematic review and meta-analysis. *BM*. 2016;352-851.
37. Sutani S , Ohashi T, Sakayori M , Kaneda T , Yamashita S , Momma T et al. Comparison of genitourinary and gastrointestinal toxicity among four radiotherapy modalities for prostate cancer: Conventional radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, and permanent iodine-125 implantation with or without external beam radiotherapy. *Radioy and Onco*. 2015 Nov; 117 (2): 270 – 276.
38. Rueda Martínez de Santos JR, Latorre García K, Gutiérrez Ibarluzea I. Ferrer Forés M. Efectividad a largo plazo de la prostatectomía radical, la braquiterapia y la radioterapia conformacional externa 3D en el cáncer de próstata órgano-confinado. *AATRM*. 2007 Feb.; 2006 (08):43-73.
39. Arlaráis Guzmán S, Bonillo García MA, Broseta Rico E. Disfunción miccional post-braquiterapia en el cáncer prostático. *Arch. Esp. Urol*.2009 Dic; 62(10): 826-837.
40. Budía Alba A., Bosquet Sanz M., Tormo Micó A., Boronat Tormo F., Alapont Alacreu J.M., Francés A. et al . Braquiterapia de baja tasa en el tratamiento del cáncer de próstata localizado. *Actas Urol Esp* 2007 May ; 31(5): 452-468.
41. Prada J.P, Hevia M, Germán J, Abascal J M., Rúa A , Abascal R et al . Braquiterapia de baja tasa (I125) en el cáncer de próstata localizado: Resultados preliminares a 5 años. *Arch. Esp. Urol*. 2005 Abr; 58(3): 213-226.
42. Melton LJ, Alothman KI, Achenbach SJ, O'Fallon WM, Zincke H. Decline in bilateral orchiectomy for prostate cancer in Olmsted county, Minnesota, 1956-2000. *Mayo Clin Proc*. 2001 Dec;76(12):1199-1203.

43. Arroyo-Kuribreña JC, Soto-Vega E, Muñoz-Pérez M, Contreras JM, Varela-Cabrera JA. Bloqueo androgénico en cáncer de próstata: revisión de la literatura. *Rev Mex Urol* 2012;72(4):182-196.
44. Thompson CA, Shanafelt TA, Loprinzi CL. Andropause: symptom management for prostate cancer patients treated with hormonal ablation. *The Oncologist*.2003 Oct;8(5):474-487.
45. Saylor PJ, Smith MR. Metabolic complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol*. 2009 May;181(5): 1998-2008.
46. Marumo K, Baba S, Murai M. Erectile function and nocturnal penile tumescence in patients with prostate cancer undergoing luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy. *Int J Urol*. 1999 Jan;6(1):19-23.
47. Shanafelt TD, Barton DL, Adjei AA, Loprinzi CL. Pathophysiology and treatment of hot flashes. *Mayo Clin Proc*. 2004 Aug;79(8):1088.
48. Pontones Moreno J.L., Morera Martínez J.F., Vera Donoso C.D., Jiménez Cruz J.F.. Criocirugía en el tratamiento del cáncer de próstata. *Actas Urol Esp* 2007;31(3): 211-232.
49. Green TC. Avances en Crioterapia 2004 Criobiología. *Arch. Esp. Urol*. 2005 Sep ;58(7): 589-596.
50. Fernández Arjona M. Terapias mínimamente invasivas en el tratamiento de cáncer de próstata: ultrasonidos de alta intensidad (HIFU). *Med Bal*. 2011; 26 (3); 20-29.
51. Chaussy GC, Thüroff S. Ultrasonidos de alta intensidad focalizados (HIFU) para el tratamiento local del cáncer de próstata: papel actual. *Arch. Esp. Urol*. 2011; 64 (6): 493-506.
52. Malcolm JB, Fabrizio MD, Barone BB, Given RW, Lance RS, Lynch DF et al. Quality of life after open or robotic prostatectomy, cryoablation or brachytherapy for localized prostate cancer. *J Urol*. 2010 May;183(5):1822.
53. Sonn AG, Sadetsky N, Presti JC, Litwin MS. Differing perceptions of quality of life in patients with prostate cancer and their doctors. 2013 Jan;189 (1): 59-65.
54. Albkri A, Girier D, Mestre A, Costa P, Droupy S, Chevrot A. Urinary incontinence, patient satisfaction, and decisional regret after prostate cancer treatment: a French national study. *Urol Int*. 2018;100(1):50-56.
55. Shao YH. Demissie K, Weichung S, Metha AR, Amit R. Risk profiles and treatment patterns among men diagnosed as having prostate cancer and a prostate-specific antigen level below 4.0 ng/ml. 2010; *Arciv. Of int. Med*.170 (14): 1256-1261.
56. Antoñanzas Villar FV, Oliva F, Velasco M, Zozaya N, Lorente Antoñanzas MR, López Bastida J. Costes directos e indirectos del cáncer en España. 2006; 72: 281-309.
57. Becerra Bachinoa V, Cots Ferran F, Guedea J, Pera A, Boladera F et al. Comparación de costes de tres tratamientos del cáncer de próstata localizado en España: prostatectomía radical, braquiterapia prostática y radioterapia conformacional externa 3D. 2011 Feb; 25(1): 35-43.

58. Heidenreich A, Bolla M,Joniau S, Mason MD, Matveev V , Mottet N, H et al. Guía clínica sobre el cáncer de próstata. European Association of Urology. 2010 Abr. 7: 36-34.

9.ANEXOS

ANEXO 1:

Clasificación TNM Cáncer de Próstata 2009, Guía clínica sobre el cáncer de próstata, European Association of Urology 2010

T: Tumor primario	N: Ganglios linfáticos regionales	M: Metástasis a distancia
Tx : No se puede evaluar el tumor primario.	Nx : No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales	Mx : No se pueden evaluar las metástasis a distancia.
To : No hay evidencia de tumor primario		
T1 : Tumor no evidente clínicamente, no palpable ni visible mediante técnicas de imagen. T1a : Tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión menor o igual al 5% del tejido reseado. T1b : Tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión mayor del 5% del tejido reseado. T1c : Tumor identificado mediante punción biopsica (por ejemplo a consecuencia de un PSA elevado).	No : No se demuestran metástasis ganglionares regionales	Mo : No hay metástasis a distancia.
T2 : Tumor limitado a la próstata. T2a : El tumor abarca la mitad de un lóbulo o menos. T2b : El tumor abarca más de la mitad de un lóbulo pero no ambos lóbulos. T2c : El tumor abarca ambos lóbulos.		
T3 : Tumor que se extiende a través de la cápsula prostática. T3a : Extensión extracapsular unilateral o bilateral. T3b : Tumor que invade las vesículas seminales.	N1 : Metástasis ganglios linfáticos regionales.	M1a : Ganglio/s linfático/s no regionales. M1b : Huesos
T4 : Tumor fijo o que invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales: cuello vesical, esfínter externo, recto, músculos elevadores del ano y/o pared pélvica.		
		M1c : Otras localización/es

ANEXO 2:

Guía clínica sobre el cáncer de próstata, European Association of Urology 2010

Estadio	Tratamiento	Notas
T1a	Vigilancia activa	Tumores bien y moderadamente diferenciados y una esperanza de vida < 10 años. En los pacientes con una esperanza de vida > 10 años se aconseja la reestadificación
	Prostatectomía radical	pacientes jóvenes con una esperanza de vida prolongada, especialmente en los tumores poco diferenciados
	Radioterapia	pacientes jóvenes con una esperanza de vida prolongada, especialmente en los tumores poco diferenciados
T1b-T2b	Vigilancia activa	Pacientes con una esperanza de vida < 10 años. Pacientes que no acepten las complicaciones relacionadas con el tratamiento. Opción de tratamiento en los pacientes con tumores cT1c-cT2a, PSA < 10 ng/ml, puntuación de Gleason en la biopsia ≤ 6, ≤ 2 biopsias positivas y ≤ 50 % de afectación por cáncer en cada biopsia
	Prostatectomía radical	Pacientes con una esperanza de vida > 10 años
	Radioterapia	Pacientes con contraindicaciones de la cirugía. Pacientes con condición física deficiente, una esperanza de vida de 5-10 años y tumores poco diferenciados
	Braquiterapia	CaP de bajo riesgo, pacientes con un volumen prostático ≤ 50 ml y un IPSS ≤ 12
	Hormonoterapia	Pacientes sintomáticos, que necesiten paliación de los síntomas, no aptos para un tratamiento curativo
	Combinación	En pacientes de alto riesgo, el tratamiento hormonal neoadyuvante (THN) y el tratamiento hormonal concomitante + radioterapia provocan un aumento de la supervivencia global
T3-T4	Actitud expectante	Esperanza de vida < 10 años que no son aptos para un tratamiento local
	Prostatectomía radical	Tumores T3a, PSA < 20 ng/ml, puntuación de Gleason ≤ 8 y una esperanza de vida > 10 años
	Radioterapia y BT como boost	T3 con una esperanza de vida > 5-10 años

	Hormonoterapia	T3-T4 extensos, concentración elevada de PSA (> 25-50 ng/ml)
	Combinación	La supervivencia global mejora con el tratamiento hormonal concomitante y adyuvante (3 años) combinado con radioterapia externa
N+, M0	Actitud expectante	Pacientes asintomáticos, petición del paciente
	Prostatectomía radical	Esperanza de vida > 10 como parte de un tratamiento multimodal
	Radioterapia	Esperanza de vida > 10 años, es obligatorio un tratamiento combinado con privación androgénica adyuvante durante 3 años
	Hormonoterapia	Tratamiento de referencia en tumores N > N1
	Combinación	No es una opción de referencia. A petición del paciente.
M +	Actitud expectante	Petición del paciente
	Hormonal	Tratamiento de referencia

ANEXO 3: clasificación RTOG-EORT. RTOG foundation INC.

Grado	Aparato digestivo inferior, incluyendo recto	Aparato genitourinario	Complicaciones anales
0	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
1	-Aumento en la frecuencia o cambio en la calidad del ritmo intestinal, que no requiere mediación. -Disconfort rectal que no requiere analgesia	-Polaquiuria o nicturia dos veces superior al hábito miccional pretratamiento. -Disuria y /o urgencia que no requiere medicación.	Disconfort o dolor que no requiere analgesia
2	-Diarrea que requiere el empleo de drogas parasimpaticolíticas. -Emisión de moco que no necesita el empleo de pañal. -Dolor rectal o abdominal que requiere analgesia.	-Polaquiuria o nicturia menor de 1 vez/hora. -Disuria, urgencia o espasmo vesical que requiere anestésicos locales.	Disconfort o dolor que requiere analgesia
3	-Diarrea que requiere reposición hidroelectrolítica parenteral. -Emisión severa de moco o sangre que requiere el uso de pañales. -Asas abdominales distendidas.	-Polaquiuria con urgencia, nicturia 1 vez/hora. -Disuria, dolor pélvico o espasmo vesical que requiere el empleo de mórficos de forma regular o frecuente. -Hematuria macroscópica con o sin expulsión de coágulos.	Disconfort o dolor que requiere opiáceos.
4	-Obstrucción aguda o subaguda. -Fístula -Perforación -Sangrado gastrointestinal que requiere transfusión. -Dolor abdominal o tenesmo que requiere descompresión o derivación intestinal.	-Hematuria que requiere transfusión. -obstrucción vesical aguda no secundaria a la expulsión de coágulos. -Ulceración -Necrosis	
5	Complicación fatal	Complicación fatal	



REVISIÓN DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS Y CALIDAD DE VIDA EN LOS TRATAMIENTOS DEL CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO



AUTORES: BEATRIZ RAMOS BACHILLER y PATRICIA VALENCIA NIETO

TUTOR: FRANCISCO LÓPEZ-LARA MARTIN Y PATRICIA DIEZHANDINO GARCÍA. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Clínico Universitario Valladolid

INTRODUCCIÓN:

El cáncer de próstata afecta al **12%** de la población Europea. Es el tumor **más prevalente** en varones y el **tercero en mortalidad**. **Historia familiar y edad avanzada** son los principales factores de riesgo. Las **opciones de tratamiento** son: vigilancia activa, prostatectomía radical, radioterapia externa, braquiterapia, hormonoterapia criocirugía y ultrasonidos focalizados de alta intensidad (UFAI). La **calidad de vida** es un parámetro a tener en cuenta, tratándose de uno de los pilares fundamentales para el paciente a la hora de elegir su tratamiento.

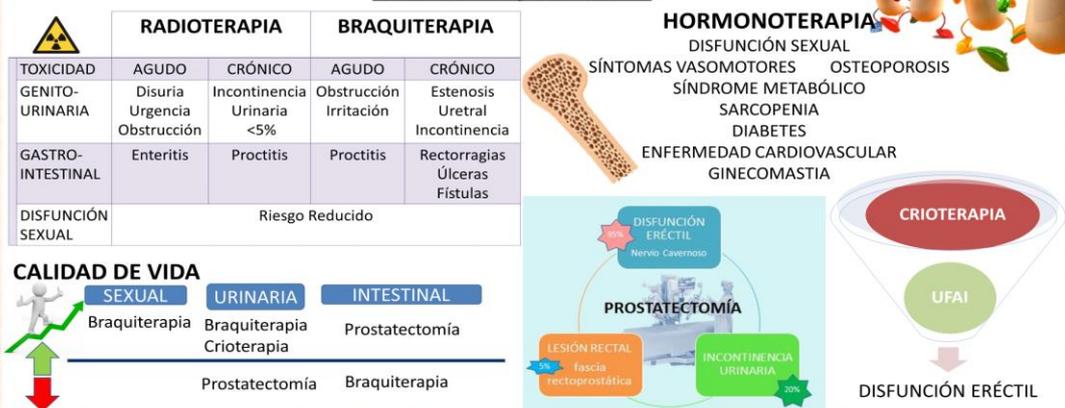
OBJETIVOS:

Realizar una revisión de los efectos secundarios de cada una de las técnicas en el tratamiento del cáncer de próstata localizado y la repercusión en la calidad de vida del paciente.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Búsqueda bibliográfica en PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Medline, Science Direct/Elsevier, the Green journal y the Red journal, seleccionando los publicados en los últimos 5 años

RESULTADOS y DISCUSIÓN:



CONCLUSIONES:

- El cáncer de próstata supone un **problema de salud** en los países desarrollados.
- La **prostatectomía radical**, la **radioterapia externa** y la **braquiterapia** tienen como principales efectos adversos la toxicidad sexual, urinaria e intestinal, siendo la braquiterapia la que menor toxicidad urinaria y sexual produce.
- La **toxicidad rectal** observada en los tratamientos con radioterapia es cada vez más escasa debido a los avances en las técnicas de radioterapia externa (RTE).
- La prostatectomía produce **más costes** en comparación con la radioterapia externa y braquiterapia.
- La **Crioterapia** y **UFAI** además de no ser tratamientos estándar producen disfunción sexual.
- Los efectos secundarios derivados de la **hormonoterapia** son: disfunción sexual, síndrome metabólico, osteoporosis, enfermedad cardiovascular, obesidad y ginecomastia, síntomas que afectan a la calidad de vida de los pacientes.
- La **calidad de vida** es fundamental la hora de elegir el tratamiento. Sin embargo, la información que se da a los pacientes se percibe como incompleta y estos discrepan con los médicos a la hora de valorar los principales aspectos que limitan su bienestar.

BIBLIOGRAFÍA PRINCIPAL: Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N, H et al. Guía clínica sobre el cáncer de próstata. European Association of Urology. 2010 Abr. Malcolm JB, Fabrizio MD, Barone BB, Given RW, Lance RS, Lynch DF et al. Quality of life after open or robotic prostatectomy, cryoablation or brachytherapy for localized prostate cancer. J Urol. 2010 May;183(5):1822