

ARTÍCULO ORIGINAL

## La incidencia acumulada y los factores predictivos de la cistitis radica en pacientes con cancer de próstata localizado

D. Afonso-João<sup>a,\*</sup>, L. Pacheco-Figueiredo<sup>b,c</sup>, T. Antunes-Lopes<sup>a,c</sup>, L.A. Morgado<sup>a,c</sup>,  
V. Azevedo<sup>a,c</sup>, L. Vendeira<sup>a,d</sup>, J. Silva<sup>a,c,e</sup> y C. Martins-Silva<sup>a,c,e</sup>

<sup>a</sup> Faculty of Medicine of Porto University, Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal

<sup>b</sup> Life and Health Sciences Research Institute, School of Health Sciences, University of Minho, Braga, Portugal

<sup>c</sup> Department of Urology, Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal

<sup>d</sup> Department of Radiation Oncology, Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal

<sup>e</sup> i3S, Instituto de Investigaao e Inovaao em Saúde, Porto University, Porto, Portugal

Recibido el 11 de marzo de 2017; aceptado el 16 de junio de 2017

### PALABRAS CLAVE

Cistitis;  
Hematuria;  
Cáncer de próstata;  
Radioterapia;  
Tasa de supervivencia

### Resumen

**Objetivo:** Determinar la incidencia acumulada de la cistitis radica y la cistitis radica severa en una cohorte de pacientes de alto volumen e investigar sus potenciales factores predictivos.

**Métodos:** Hemos realizado un análisis retrospectivo de los datos clínicos de pacientes diagnosticados con cáncer de próstata localizado y tratados con radioterapia en nuestra institución (junio 2005-enero 2013), y cuantificado la incidencia acumulada de cistitis radica. El análisis de regresión de Cox y las curvas de Kaplan-Meier se calcularon para evaluar los determinantes de la cistitis por radiación.

**Resultados:** Se utilizaron datos de 783 pacientes (557 tratados con radioterapia primaria, 188 con adyuvante y 38 con rescate). El tiempo medio de seguimiento fue de 49 meses (P25-P75: 31,8-69,3). A los 5 años de seguimiento, la incidencia acumulada de cistitis radica y cistitis radica severa fue de 9,1 y 1,6%, respectivamente. No se encontr asociación entre la incidencia de cistitis radica y la edad, el estadio T tumoral, el nivel de PSA basal, la puntuación de Gleason, la clasificación de riesgo de D'Amico, el ajuste de radioterapia (primario frente a adyuvante frente a rescate) o la dosis de radiación aplicada.

**Conclusiones:** Dentro de nuestra cohorte, la cistitis radica es una complicación poco frecuente del tratamiento de radioterapia prostática y los casos graves que requieren hospitalización son aún más infrecuentes. No se encontr asociación entre las características del tumor, el ajuste de la radioterapia o la dosis de radiación y la incidencia acumulada de cistitis radica.

 2017 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [davidaj6@hotmail.com](mailto:davidaj6@hotmail.com) (D. Afonso-João).

<https://doi.org/10.1016/j.acuro.2017.06.009>

0210-4806/ 2017 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## KEYWORDS

Cystitis;  
Hematuria;  
Prostate cancer;  
Radiotherapy;  
Survival rate

## Cumulative incidence and predictive factors of radiation cystitis in patients with localized prostate cancer

### Abstract

**Purpose:** To determine the cumulative incidence of overall and severe radiation cystitis in a high volume cohort of patients and to investigate its potential predictive factors.

**Methods:** We have performed a retrospective analysis of clinical data from patients diagnosed with localized prostate cancer and treated with radiotherapy at our institution (June 2005-January 2013), and quantified the cumulative incidence of radiation cystitis. Cox regression analysis and Kaplan-Meier curves were computed to evaluate the determinants of radiation cystitis.

**Results:** Data from 783 patients was retrieved (557 treated with primary radiotherapy, 188 with adjuvant and 38 with salvage). Median follow-up time was 49 months (P25-P75: 31.8-69.3). At 5 years of follow-up, cumulative incidence of overall and severe radiation cystitis was 9.1 and 1.6%, respectively. No association was found between the incidence of radiation cystitis and age, tumor T stage, baseline PSA level, Gleason score, D'Amico risk classification, radiotherapy setting (primary versus adjuvant versus salvage) or radiation dose applied.

**Conclusions:** Within our cohort, radiation cystitis is an uncommon complication of prostatic radiotherapy treatment, and severe cases requiring hospitalization are even more infrequent. We found no association between tumor characteristics, radiotherapy setting or radiation dose and the cumulative incidence of radiation cystitis.

© 2017 AEU. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

El cáncer de próstata (CaP) sigue siendo un problema global creciente en los países más desarrollados, ya que es el cáncer más frecuente entre los hombres (23% de los casos incidentes)<sup>1</sup> y tiene una de las tasas de supervivencia relativa más altas a los 5 años (83,4%)<sup>2</sup>, contribuyendo a un número creciente de supervivientes. En Portugal, de acuerdo con las últimas estimaciones de prevalencia a los 5 años, había 25.045 supervivientes de CaP<sup>1</sup>.

La radioterapia (RT) se ha utilizado con frecuencia entre los pacientes con CaP, ya que se considera una opción de tratamiento eficaz para la enfermedad localizada y localmente avanzada<sup>3-5</sup>, aunque todavía hay algunas preocupaciones sobre sus posibles efectos secundarios, como la cistitis rádica (CR)<sup>3-5</sup>.

La cistitis inducida por radiación es un tipo de cistitis hemorrágica que se desarrolla como consecuencia de una endoarteritis vesical progresiva debida a la exposición a la radiación, que induce una hipoperfusión vesical que conduce a una atrofia de la mucosa, hipocelularidad e hipovascularidad. Este problema se asocia con una morbilidad no despreciable y también unas pocas muertes, debido a hematuria refractaria y deterioro de la función vesical<sup>6,7</sup>. El inicio de los síntomas puede variar de 2 meses a 10 años más allá del tratamiento de RT, porque la fragilidad de los vasos de la vejiga es muy variable e incluso los vasos sanguíneos anómalos pueden no romperse durante largos períodos de tiempo<sup>8-10</sup>.

La verdadera incidencia de CR ha sido motivo de controversia, con estimaciones informadas que oscilan entre el 2,6 y el 12,1%<sup>11</sup>. Además, el manejo de este trastorno ha sido un desafío, ya que el éxito de las diversas opciones de tratamiento sigue siendo deficiente, dada la falta de una

cura definitiva debido a la etiología isquémica de la enfermedad, que cursa con lesiones irreversibles y progresivas<sup>6,9</sup>. Estos pacientes pueden tener períodos de hospitalización recurrentes y largos, lo que contribuye a una gran carga económica<sup>9,12</sup>.

Con los recientes avances en las técnicas de RT, como la RT conformada tridimensional y la RT de intensidad modulada, podría haber una reducción de la incidencia de CR debido a una menor exposición a radiación anticipada entre los órganos circundantes de la próstata, particularmente el recto y la vejiga<sup>3,5,13</sup>.

Por lo tanto, nuestro objetivo fue estimar la incidencia acumulada de CR en una gran cohorte de supervivientes de CaP que se trataron con diferentes técnicas de RT durante los últimos 10 años, y evaluar varios posibles factores predictivos de este trastorno<sup>13</sup>.

## Pacientes y métodos

### Población de estudio

Se realizó un análisis retrospectivo de todos los pacientes diagnosticados de CaP localizado y tratados con RT entre junio de 2005 y enero de 2013, dentro de nuestra institución. Se excluyeron los pacientes con un tiempo de seguimiento inferior a 6 semanas.

El diagnóstico de CR se consideró cada vez que se identificó un episodio de hematuria, en ausencia de otras causas explicativas, como infección, neoplasia, tratamientos quimioterapéuticos o exposiciones ambientales. La gravedad se evaluó de acuerdo con el Esquema de puntuación de morbilidad por radiación tardía, propuesto por el Grupo Oncológico de Radioterapia y la Organización Europea para

la Investigación y el Tratamiento del Cáncer<sup>14</sup>. Los episodios de CR se clasificaron como graves en aquellos casos con una puntuación de grado 3 o superior y que requirieron hospitalización.

En cuanto a las opciones de RT, los pacientes fueron tratados con protocolos radicales, adyuvantes o de rescate, con dosis acumuladas de radiación que van desde 64 hasta 76 Gy. La irradiación pélvica también se realizó entre varios pacientes, de acuerdo con el riesgo estimado de invasión de ganglios linfáticos pélvicos, evaluada por las tablas de Partin.

Los datos fueron recuperados de los archivos clínicos, después de la aprobación del comité de ética de nuestra institución, de acuerdo con las siguientes variables: fecha de nacimiento; nivel de antígeno prostático específico en el momento del diagnóstico (nivel de PSA inicial); estadio clínico T y puntuación de Gleason en la biopsia; ajuste de RT (primario frente a adyuvante frente a rescate), objetivo (próstata o lecho prostático con o sin irradiación pélvica) y dosis acumulada de radiación (Gy) del tratamiento de RT. Para cada paciente, calculamos el riesgo global de CaP usando la clasificación de riesgo de D'Amico<sup>15</sup>.

## Análisis estadístico

Estimamos la incidencia acumulada de CR y CR severa usando tablas de vida y curvas de Kaplan-Meier. La evaluación de los posibles factores predictivos para CR se realizó mediante un análisis de regresión de Cox y sus razones de riesgo calculadas. Todos los análisis se realizaron con el software STATA<sup>®</sup>, versión 14.

## Resultados

### Población de estudio

Evaluamos a 784 pacientes con una mediana de edad de 69,9 años (percentil 25-percentil 75 [P25-P75]: 64,2-74,1) y una mediana de tiempo de seguimiento de 49 meses (P25-P75: 31,8-69,3) (tabla 1). La mayoría de los casos de CaP (n = 496; 63,3%) se diagnosticaron en las etapas más tempranas de la enfermedad (< estadio T3) y una gran proporción de los pacientes (n = 487; 61,1%) tenían un riesgo intermedio, según la clasificación de riesgo de D'Amico (tabla 1). Más de dos tercios de los pacientes (n = 557; 71,1%) fueron tratados principalmente con RT de haz externo y los otros (n = 226; 28,9%) fueron sometidos a un tratamiento adyuvante o RT de rescate (tabla 1). Dentro del último grupo, 188 pacientes recibieron RT adyuvante debido a características patológicas adversas (márgenes quirúrgicos positivos, invasión de vesículas seminales o extensión extracapsular) y 38 se sometieron a RT de rescate debido a la recurrencia del PSA durante el seguimiento (tabla 1). Más de la mitad de los pacientes recibieron radiación solo para la próstata/lecho prostático, sin irradiación de ganglios pélvicos. La dosis mediana de radiación utilizada fue de 74,0 Gy (P25-P75: 66,0-74,0) (tabla 1). La mayoría de nuestros pacientes se sometieron a RT conformacional/de intensidad modulada.

Tabla 1 Características de los pacientes

Variables	Pacientes (N = 784)
Edad (años)	69,93 (64,15-74,09)
Estadio T	
T1	286 (36,48)
T2	210 (26,79)
T3 + T4	211 (26,91)
Faltante	77 (9,8)
Nivel de PSA inicial	9 (6-14,54)
Puntuación de Gleason	
≤ G6	145 (18,49)
G7	409 (52,17)
≥ G8	227 (28,95)
Faltante	3 (0,38)
Clasificación de D'Amico	
Riesgo bajo	74 (9,44)
Riesgo intermedio	487 (62,12)
Riesgo alto	193 (24,62)
Faltante	30 (3,83)
Ajuste RT	
Radical	557 (71,05)
Adyuvante	188 (23,98)
Rescate	38 (4,85)
Faltante	1 (0,13)
Objetivo RT	
Próstata/lecho prostático	531 (67,73)
Con irradiación pélvica	165 (21,05)
Faltante	88 (11,22%)
Dosis de radiación (Gy)	74 (66-74)

Los datos se expresan como mediana (percentil 25-percentil 75) o n (%).

Hubo algunos datos faltantes en las variables estudiadas, aunque no excedieron del 12% de la cohorte completa (tabla 1).

### Incidencia acumulada de cistitis radica

La incidencia acumulada de CR a 5 años fue del 9,1% (56 casos). Hubo un aumento lineal del riesgo durante el período de seguimiento, excepto el crecimiento más agudo observado en los últimos 2 años (fig. 1). La incidencia acumulada a los 5 años de CR grave fue del 1,6% (9 casos). También hubo una tendencia lineal de aumento del riesgo a lo largo de todo el seguimiento del estudio (fig. 1).

En nuestra cohorte, no encontramos diferencias estadísticamente significativas con respecto a la incidencia acumulada de CR y edad, nivel de PSA inicial, estadificación T tumoral, índice de Gleason, clasificación de riesgo de D'Amico, ajuste de RT (primaria frente a adyuvante frente a rescate) o dosis de radiación acumulada (fig. 2 y tabla 2).

## Discusión

En nuestra serie, la incidencia acumulada de CR a 5 años fue del 9,1%, lo cual está de acuerdo con las tasas de hematuria inducida por la radiación notificadas observadas en

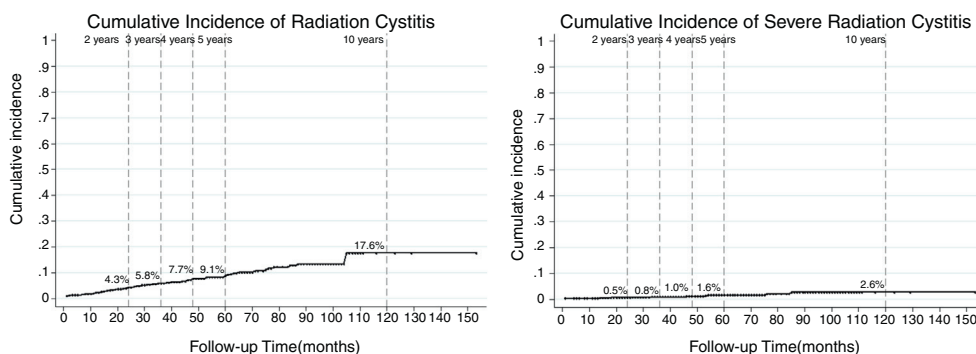


Figura 1 Incidencia acumulada de cistitis radica y cistitis radica severa.

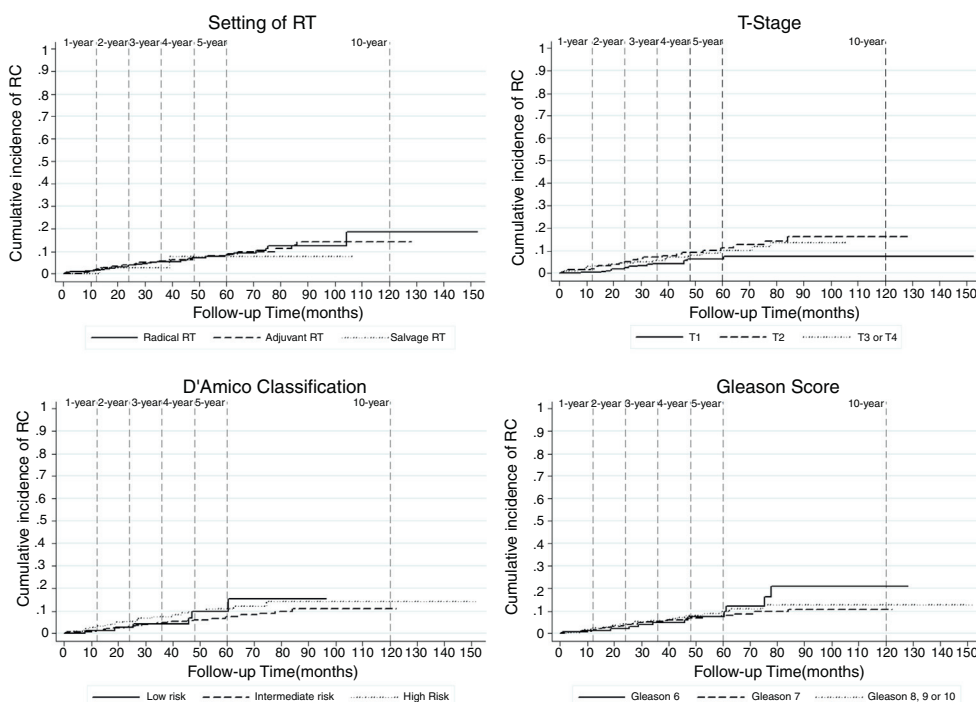


Figura 2 Incidencia acumulada de cistitis radica (CR) según el ajuste de la radioterapia (RT), el estadio T, la clasificación de D'Amico y la puntuación de Gleason.

otros estudios, que variaron del 2,6 al 12,1%<sup>11</sup>. Sin embargo, la verdadera incidencia de CR sigue siendo un tema de debate<sup>13</sup>, especialmente a largo plazo. Las diferentes definiciones de la enfermedad observadas en varios estudios, las altas tasas de abandono durante los periodos de seguimiento prolongados, las diferentes modalidades de radiación y los puntos de tiempo heterogéneos utilizados para calcular las tasas de incidencia acumuladas son algunas de las razones para justificar esta incertidumbre actual.

Encontramos una incidencia acumulada de CR grave de solo un 1,6% a los 5 años de seguimiento. Dado que nuestro hospital es una unidad de salud de referencia para casos de CaP en el norte de Portugal, esperamos tener una baja tasa de abandono a otras instituciones, principalmente en casos más complejos o pacientes con efectos tardíos más severos del tratamiento del cáncer, como CR de alto grado (grado 3 o superior según el Grupo Oncológico de Radioterapia y la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento

del Cáncer) con la necesidad de un tratamiento hospitalario. Sin embargo, reconocemos que algunos pacientes podran haber sido tratados en otros hospitales.

Siendo un centro de referencia en Portugal, los autores deberan revelar como una posible fuente de sesgo que algunas CR podran haber sido tratadas en centros regionales de donde los pacientes eran originalmente, por lo que es difícil afirmar que la pérdida de seguimiento sobreestima la incidencia de CR.

Esta baja incidencia podra explicarse por la introducción de técnicas más nuevas de RT, como la RT de intensidad modulada. A pesar del aumento de la dosis de radiación debido al advenimiento de la dosis aumentada de RT, la cantidad de radiación aplicada a los tejidos adyacentes se ha reducido, causando menos toxicidad<sup>3,13</sup>. En un metaanálisis reciente, Ohri et al. informaron de una incidencia de eventos gastrointestinales y genitourinarios graves después de la RT de menos del 5%<sup>13</sup>. Aunque encontraron una disminución

**Tabla 2** Factores predictivos potenciales de la cistitis radica. Análisis de regresión de Cox y sus razones de riesgo (entre paréntesis: IC 95%)

Variables	Cistitis radica (n = 784)	Cistitis radica grave (n = 784)
Edad (años)	0,98 (0,95-1,02)	1,02 (0,93-1,12)
Estadio T <sup>a</sup>		
T1	<i>Clase de referencia</i>	<i>Clase de referencia</i>
T2	1,78 (0,92-3,45)	1,59 (0,35-7,21)
T3 + T4	1,45 (0,72-2,93)	0,88 (0,14-5,48)
Nivel de PSA inicial <sup>a</sup>	1 (0,99-1,01)	1 (0,98-1,02)
Puntuación de Gleason <sup>a</sup>		
≤ G6	<i>Clase de referencia</i>	<i>Clase de referencia</i>
G7	0,78 (0,40-1,54)	0,53 (0,13-2,24)
≥ G8	0,94 (0,45-1,93)	0,37 (0,62-2,22)
Clasificación de D'Amico <sup>a</sup>		
Riesgo bajo	<i>Clase de referencia</i>	<i>Clase de referencia</i>
Riesgo intermedio	0,72 (0,30-1,73)	0,32 (0,06-1,65)
Riesgo alto	1,09 (0,43-2,74)	0,30 (0,04-2,17)
Ajuste RT <sup>a</sup>		
Radical	<i>Clase de referencia</i>	<i>Clase de referencia</i>
Adyuvante	0,97 (0,53-1,78)	1,05 (0,24-4,65)
Rescate	0,69 (0,17-2,86)	-
Dosis de radiación (Gy) <sup>a</sup>	1 (0,98-1,03)	1 (0,92-1,08)

<sup>a</sup> Ajustados por edad.

de la toxicidad gastrointestinal con la dosis aumentada de RT, hubo un aumento de la toxicidad gastrointestinal tardía grave con estas nuevas modalidades de RT.

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que compara diferentes contextos clínicos (primarios frente a adyuvantes frente a rescate) en los que se utilizó la RT. Para caracterizar aún más el tratamiento de RT, también comparamos su objetivo (próstata o lecho prosttico con o sin irradiación pélvica) y la dosis de radiación utilizada. La edad de los pacientes, el nivel de PSA inicial, la estadificación T y la puntuación de Gleason también se tuvieron en cuenta.

De acuerdo con nuestros resultados, las diferentes configuraciones en las que se aplica el tratamiento de RT en pacientes con CaP localizado y localmente avanzado no conllevaban ningún riesgo adicional para el desarrollo de CR. Del mismo modo, no habíamos encontrado ninguna correlación entre la incidencia acumulada de CR y la edad, el nivel de PSA inicial, la estadificación T del tumor, la puntuación de Gleason, la clasificación de riesgo de D'Amico o la dosis de radiación. Sin embargo, estos resultados deben interpretarse con precaución, ya que la ausencia de una asociación significativa entre la configuración y la CR podra ser el resultado de un tamaño inadecuado de la muestra analizada o de sesgos relacionados con el diseño retrospectivo.

El diseño retrospectivo de este estudio, con datos recuperados de los registros clínicos dentro de nuestra institución, pudo haber contribuido a una información menos precisa y al nivel observado de datos faltantes. Este último podra haber sido responsable de un sesgo de notificación, ya que se espera que los casos ausentes pertenezcan a pacientes sin efectos secundarios del tratamiento, lo que lleva a una sobreestimación de las tasas de incidencia acumulada. Además, este estudio presenta una marcada pérdida

de seguimiento, con solo unos 300 pacientes seguidos a 5 años y únicamente 4 pacientes seguidos a 10 años, de los 784 pacientes seguidos inicialmente.

Dado que los datos actuales sobre la eficacia y la seguridad de la RT hipofraccionada son escasos, no se incluyeron los pacientes tratados con esta técnica en el presente estudio. Sin embargo, la RT hipofraccionada es una modalidad emergente y debe tenerse en cuenta en estudios futuros<sup>16</sup>.

Las estimaciones actualizadas y precisas de la incidencia acumulada de CR son información fundamental para sensibilizar al médico y para aconsejar adecuadamente a los pacientes acerca de los posibles efectos secundarios de la RT. Por lo tanto, a pesar de la naturaleza específica de la localización de los datos de nuestra cohorte, la gran cantidad de pacientes incluidos en el estudio y la escasez de publicaciones dentro de este campo fortalecen la información proporcionada por nuestro estudio.

No existen estudios prospectivos ni ensayos controlados aleatorizados que evalúen la eficacia y los efectos secundarios entre las diferentes opciones de tratamiento para los pacientes con CaP con enfermedad localizada y localmente avanzada. El próximo paso obvio debera ser diseñar este tipo de estudios para estimar con una mayor precisión la incidencia acumulada de CR, así como otros efectos secundarios, y para investigar más a fondo sus factores predictivos.

En conclusión, hoy en día la CR es bastante infrecuente, con una incidencia acumulada de 5 años del 9,1%. Además, los casos graves que requieren hospitalización son muy poco comunes, con una incidencia acumulada de seguimiento de 5 años de solo el 1,6%. Estas tasas no parecen estar influenciadas por las características del paciente, el tumor o el con-

texto de la RT. Esta información clínica se puede utilizar al aconsejar a los pacientes de CaP acerca de las diferentes opciones terapéuticas y sus posibles efectos secundarios.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>.
2. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: Results of EUROCARE-5--A population-based study. *Lancet Oncol*. 2014;15:23-34.
3. Fuentes-Raspall R, Inoriza JM, Rosello-Serrano A, Auñón-Sanz C, Garcia-Martin P, Oliu-Isern G. Late rectal and bladder toxicity following radiation therapy for prostate cancer: Predictive factors and treatment results. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2013;18:298-303, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpor.2013.05.006>.
4. Dearnaley DP, Jovic G, Syndikus I, Khoo V, Cowan RA, Graham JD, et al. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: Long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:464-73, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70040-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70040-3).
5. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Jackson A, et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70:1124-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.11.044>.
6. Manikandan R, Kumar S, Dorairajan LN. Hemorrhagic cystitis: A challenge to the urologist. *Indian J Urol*. 2010;26:159-66, <http://dx.doi.org/10.4103/0970-1591.65380>.
7. Liem X, Saad F, Delouya G. A practical approach to the management of radiation-induced hemorrhagic cystitis. *Drugs*. 2015;75:1471-82, <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-015-0443-5>.
8. Haldar S, Dru C, Bhowmick NA. Mechanisms of hemorrhagic cystitis. *Am J Clin Exp Urol*. 2014;2:199-208.
9. Payne H, Adamson A, Bahl A, Borwell J, Dodds D, Heath C, et al. Chemical- and radiation-induced haemorrhagic cystitis: Current treatments and challenges. *BJU Int*. 2013;112:885-97, <http://dx.doi.org/10.1111/bju.12291>.
10. Oliai C, Fisher B, Jani A, Wong M, Poli J, Brady LW, et al. Hyperbaric oxygen therapy for radiation-induced cystitis and proctitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84:733-40, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.12.056>.
11. Liss MA, Osann K, Cho J, Chua WC, Dash A. Severity of hematuria effects resolution in patients treated with hyperbaric oxygen therapy for radiation-induced hematuria. *Urol Int*. 2013;91:451-5, <http://dx.doi.org/10.1159/000351331>.
12. Smart D, Wallington M. A cost-analysis case study of radiation cystitis treatment including hyperbaric oxygen therapy. *Diving Hyperb Med*. 2012;42:92-7.
13. Ohri N, Dicker AP, Showalter TN. Late toxicity rates following definitive radiotherapy for prostate cancer. *Can J Urol*. 2012;19:6373-80.
14. Radiation Therapy and Oncology Group and the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (RTOG/EORTC). Late Radiation Morbidity Scoring Schema [Online] [consultado 2 Jun 2014]. Disponible en: <https://www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting/RTOGEORTCLateRadiationMorbidityScoringSchema.aspx>.
15. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998;280:969-74, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.280.11.969>.
16. Sánchez-Gómez LM, Polo-deSantos M, Rodríguez-Melcón JI, Angulo JC, Luengo-Matos S. Hypofractionated radiation therapy versus conventional radiation therapy in prostate cancer: A systematic review of its safety and efficacy. *Actas Urol Esp*. 2015;39:367-74, <http://dx.doi.org/10.1016/j.acuro.2014.12.005>.