



TESIS DOCTORAL

**Estudio comparativo de la embolización y la oclusión de la arteria prostática  
para el manejo de la hiperplasia prostática benigna en un modelo canino**

VANESA LUCAS CAVA

Programa de Doctorado en Biomarcadores de Salud y Estados Patológicos

Universidad de Extremadura

Conformidad del director

Fdo: Dr. D. Francisco Miguel Sánchez Margallo

Esta tesis cuenta con la autorización del director de la misma y de la Comisión Académica del programa.  
Dichas autorizaciones constan en el Servicio de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad  
de Extremadura.

2022



Los estudios realizados en el presente proyecto de tesis han sido financiados por la Consejería de Economía, Ciencia y Agenda Digital a través de los proyectos IB18129, GR18199, GR21201 y cofinanciados por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional "Una manera de hacer Europa".

Su realización se ha llevado a cabo en la ICTS NANBIOSIS, específicamente en la U24-Medical Imaging, U21-Experimental Operating Rooms y U22-Animal Housing, localizadas en el Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón.



**Unión Europea**

**JUNTA DE EXTREMADURA**

Consejería de Economía, Ciencia y Agenda Digital

**Fondo Europeo de Desarrollo Regional**

**Una manera de hacer Europa**



*This thesis is dedicated to Dr. Fei Sun for his commitment and help. Thank you for accompanying me on this journey and teaching me to see beyond the details.*



# ÍNDICE

<b>ABREVIATURAS .....</b>	<b>5</b>
<b>RESUMEN .....</b>	<b>9</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>11</b>
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>13</b>
<b>1. ANATOMÍA DE LA PRÓSTATA.....</b>	<b>13</b>
<b>2. HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA .....</b>	<b>14</b>
2.1. <i>Concepto y epidemiología .....</i>	14
2.2. <i>Etiología de la hiperplasia prostática benigna .....</i>	16
2.3. <i>Patología de la hiperplasia prostática benigna .....</i>	19
<b>3. TRATAMIENTO DE LA HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA.....</b>	<b>20</b>
3.1. <i>Evaluación clínica del paciente .....</i>	20
3.2. <i>Tratamiento médico.....</i>	25
3.2.1. <i>Antagonistas <math>\alpha</math>-adrenérgicos (<math>\alpha</math>-bloqueantes).....</i>	26
3.2.2. <i>Inhibidores de la 5 <math>\alpha</math>-reductasa.....</i>	27
3.2.3. <i>Combinación de <math>\alpha</math>-bloqueantes e Inhibidores de la 5 <math>\alpha</math>-reductasa .....</i>	28
3.3. <i>Tratamiento quirúrgico .....</i>	28
3.3.1. <i>Resección de la próstata.....</i>	29
3.3.1.1. <i>Resección transuretral de la próstata (RTUP).....</i>	29
3.3.1.2. <i>Incisiones transuretrales de la próstata (ITUP) .....</i>	30
3.3.2. <i>Enucleación de la próstata .....</i>	30
3.3.2.1. <i>Prostatectomía.....</i>	30
3.3.2.2. <i>Enucleación con láser .....</i>	31
3.3.3. <i>Vaporización de la próstata.....</i>	32
3.3.3.1. <i>Vaporización fotoselectiva de la próstata (VFP).....</i>	32
3.3.4. <i>Técnicas de ablación alternativas.....</i>	33
3.3.4.1. <i>Hidroablación robótica de la próstata (Sistema AquaBeam®) .....</i>	33
3.3.4.2. <i>Ablación térmica con vapor de agua (Sistema Rezum™) .....</i>	33
3.3.4.3. <i>Embolización de la arteria prostática (EAP).....</i>	34
3.3.5. <i>Técnicas no ablativas alternativas.....</i>	36
3.3.5.1. <i>Levantamiento uretral prostático (Urolift®).....</i>	36
3.3.5.2. <i>Dispositivo de nitinol (i-TIND).....</i>	36
<b>4. EMBOLIZACIÓN DE LA ARTERIA PROSTÁTICA .....</b>	<b>37</b>
4.1. <i>Selección del paciente .....</i>	38
4.2. <i>Desarrollo de la técnica.....</i>	38

4.3.	<i>Agentes embolizantes</i> .....	42
4.3.1.	Micropartículas.....	43
4.3.2.	Líquidos.....	44
4.4.	<i>Racionalización de la técnica</i> .....	45
4.4.1.	Isquemia prostática .....	46
4.4.2.	Apoptosis prostática .....	47
4.4.3.	Privación de andrógenos .....	50
4.4.4.	Relajación del tono del músculo liso .....	51
<b>5.</b>	<b>ESTUDIOS PRECLÍNICOS DE HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA-MODELOS ANIMALES</b> .....	<b>52</b>
5.1.	<i>Modelos caninos de hiperplasia prostática benigna</i> .....	52
5.1.1.	Modelo de hiperplasia prostática benigna espontánea.....	54
5.1.2.	Modelo de hiperplasia prostática benigna inducida hormonalmente.....	55
5.2.	<i>Embolización de la arteria prostática en experimentación animal</i> .....	57
	<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b> .....	<b>61</b>
1.	<b>Hipótesis</b> .....	<b>61</b>
2.	<b>Objetivos</b> .....	<b>62</b>
	<b>JUSTIFICACIÓN UNITARIA DE LA TESIS</b> .....	<b>63</b>
	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>65</b>
	<b>BLOQUE I:</b> Actualidad de la embolización de la arteria prostática como tratamiento mínimamente invasivo para síntomas del tracto urinario inferior asociados a la hiperplasia prostática benigna en pacientes .....	<b>65</b>
	<b>BLOQUE II:</b> Desarrollo de un modelo preclínico canino para el estudio de técnicas mínimamente invasivas para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna. ....	<b>65</b>
	<b>BLOQUE III:</b> Estudio patofisiológico de la oclusión de la arteria prostática en la próstata canina .....	<b>66</b>
	<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>153</b>
	<b>BLOQUE I:</b> Actualidad de la embolización de la arteria prostática como tratamiento mínimamente invasivo para síntomas del tracto urinario inferior asociados a la hiperplasia prostática benigna en pacientes. ....	<b>154</b>



<b>BLOQUE II: Desarrollo de un modelo preclínico canino para el estudio de técnicas mínimamente invasivas para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna. ...</b>	<b>160</b>
<b>BLOQUE III: Estudio patofisiológico de la oclusión de la arteria prostática en la próstata canina .....</b>	<b>174</b>
<b>VERIFICACIÓN DE HIPÓTESIS.....</b>	<b>183</b>
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>189</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>191</b>
<b>ANEXO I: INFORME DE PUBLICACIONES Y DERECHOS DE AUTOR .....</b>	<b>213</b>
<b>Informe del director de la tesis .....</b>	<b>213</b>
<b>ANEXO II: OTRAS PUBLICACIONES CIENTÍFICAS .....</b>	<b>237</b>
<b>1. Artículos publicados en revistas científicas indexadas en JCR .....</b>	<b>237</b>
<b>2. Comunicaciones en congresos nacionales e internacionales .....</b>	<b>237</b>
<b>3. Premios.....</b>	<b>239</b>



## ABREVIATURAS

<b>ADN</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>ASD</b>	Angiografía sustracción digital
<b>AII</b>	Arteria iliaca interna
<b>AP</b>	Arteria prostática
<b>ATP</b>	Adenosine triphosphate (por sus siglas en inglés)
<b>AVI</b>	Arteria vesical inferior
<b>AUA</b>	American Association of Urology
<b>CPB</b>	Crecimiento prostático benigno
<b>DHT</b>	Dihidrotestosterona
<b>DMSO</b>	Dimetilsulfóxido
<b>dUTP</b>	Desoxirribonucleótido modificado
<b>EAP</b>	Embolización de la arteria prostática
<b>EAU</b>	European Association of Urology
<b>EGF</b>	Epidermal growth factor
<b>EVOH</b>	Ethylene vinyl alcohol
<b>FGF</b>	Fibroblast growth factor
<b>H&amp;E</b>	Hematoxilina-eosina
<b>HoLEP</b>	Holmium laser enucleation of the prostate
<b>HPB</b>	Hiperplasia prostática benigna
<b>ISAR</b>	Inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa
<b>IIEF-5</b>	International Index of Erectile Function
<b>IGF</b>	Insulin-like growth factor
<b>IPDE-5</b>	Inhibidores de la fosfodiesterasa 5
<b>IPSS</b>	International Prostate Symptom Score
<b>i-TIND</b>	Temporary implantable nitinol device

<b>ITUP</b>	Incisiones transuretrales de la próstata
<b>LUP</b>	Levantamiento uretral prostático
<b>NMA</b>	Network meta-analysis
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellent
<b>OAP</b>	Oclusión de la arteria prostática
<b>OSV</b>	Obstrucción de la salida vesical
<b>PCR</b>	Polymerase chain reaction
<b>PerFecTED</b>	Proximal Embolization First, Then Embolize Distal
<b>PRISMA</b>	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses
<b>PSA</b>	Prostate Specific Antigen
<b>PVA</b>	Polyvinyl alcohol
<b>PVR</b>	Postvoid residual
<b>Qmax</b>	Maximum flow rate
<b>QoL</b>	Quality of life
<b>RCT</b>	Randomized controlled trial
<b>RMN</b>	Resonancia magnética nuclear
<b>RTUP</b>	Resección transuretral de la próstata
<b>SHIM</b>	Sexual health inventory for men
<b>STUI</b>	Síntomas del tracto urinario inferior
<b>SUCRA</b>	Surface under the cumulative ranking curve
<b>TC</b>	Tomografía computerizada
<b>TdT</b>	Terminal deoxynucleotidyl transferase
<b>TGF</b>	Transforming growth factor
<b>TNF</b>	Tumor necrosis factor
<b>TTUM</b>	Terapia transuretral con microondas
<b>TUNEL</b>	Terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT) dUTP Nick-End Labeling
<b>ThuLEP</b>	Thulium laser enucleation of the prostate

<b>VFP</b>	Vaporización fotoselectiva de la próstata
<b>VEGF</b>	Vascular endothelial growth factor
<b>VP</b>	Volumen prostático



## RESUMEN

La hiperplasia prostática benigna (HPB) es una enfermedad frecuente en hombres de edad media cuya prevalencia incrementa con la edad, afectando aproximadamente al 50% de los hombres mayores de 50 años, y al 80% de los hombres mayores de 70 años. La HPB provoca un síndrome clínico caracterizado por síntomas del tracto urinario inferior (STUI) en torno al 40% de los pacientes. Actualmente, existen diferentes opciones quirúrgicas para el tratamiento de la sintomatología asociada a la HPB, siendo la resección transuretral de la próstata la técnica *gold standard* con buenos resultados clínicos pero presenta complicaciones asociadas como la eyaculación retrógrada, sangrado, incontinencia urinaria, infección urinaria, estenosis uretral, entre otras. Con el fin de minimizar dichas complicaciones, se han desarrollado nuevas técnicas mínimamente invasivas, entre las que destaca la embolización de la arteria prostática (EAP) como una técnica novedosa aplicada con éxito en la práctica clínica como tratamiento alternativo a pacientes con HPB sintomática, y que ha demostrado ser eficaz y segura con una mejoría de los síntomas urológicos y una baja tasa de complicaciones asociadas.

La EAP induce una isquemia prostática por una desvascularización intraprostática que resulta en una necrosis, y consecuentemente en un encogimiento de la próstata. Este efecto terapéutico de la EAP causa un alivio de los STUI en pacientes con una duración a largo plazo. Sin embargo, la EAP tiene inherentes inconvenientes, como son la embolización no dirigida a otros órganos adyacentes, la vejiga, el pene o el recto, así como la posible recanalización de las arterias prostáticas que implica un crecimiento de la próstata y posteriormente la recurrencia de los STUI en pacientes. Para superar estos problemas, es necesario introducir modificaciones técnicas de la EAP convencional. Por esta razón, se ha desarrollado una nueva modificación llamada oclusión de la arteria prostática (OAP) que consiste en la oclusión del tronco de la arteria prostática y sus principales ramas mediante un agente embolizante líquido (Onyx®). La falta de riesgo sanguíneo a la próstata provocada por la OAP podría tener un efecto de castración intraprostática basado en la apoptosis isquémica y la privación de andrógenos intraprostáticos, con el posterior encogimiento de la próstata. Además, el uso de Onyx® como agente embolizante permanente podría minimizar los inconvenientes anteriormente citados.

El presente proyecto de tesis tiene como objetivo comprobar el éxito de la técnica de la EAP con microesferas y de la OAP con Onyx® en un modelo canino de HPB espontánea, y evaluar los mecanismos de acción subyacentes en ambos procedimientos, así como determinar la

eficacia y la seguridad entre ellas. Los resultados obtenidos han demostrado la viabilidad técnica, la efectividad para inducir isquemia prostática y consecuentemente encogimiento de la próstata, y la seguridad con una baja tasa de complicaciones asociadas en ambos procedimientos. Además, la OAP ha mostrado que puede ser un tratamiento opcional en la práctica clínica en pacientes con un alto riesgo de embolización no dirigida debido a la presencia de anastomosis entre la próstata y otros órganos pélvicos, e incluso en pacientes con recurrencia de STUI después de la EAP por revascularización prostática. Sin embargo, se necesitan más investigaciones para evaluar los beneficios potenciales de la OAP tanto en ensayos preclínicos como clínicos.



# ABSTRACT

The benign prostatic hyperplasia (BPH) is a frequent disease in middle-aged men whose prevalence increases with aging affecting approximately 50% of men over the age of 50, and 80% of men over the age of 70. BPH causes a clinical syndrome characterized by lower urinary tract symptoms (LUTS) around 40% of patients. At present, there are different surgical options for the treatment of BPH-related symptoms, with the transurethral resection of prostate as the gold standard technique with good clinical results but shows some complications associated, such as retrograde ejaculation, bleeding, urinary incontinence, urinary tract infection, urethral stricture, among other. In the order to minimise these complications, it has been developed new minimally invasive techniques, such as the prostatic artery embolization (PAE) which is a novel technique used successfully in clinical practice as an alternative treatment in patients with symptomatic BPH, and which has demonstrated to be effective and safe to improve urological symptoms with low complication rate associated.

PAE induces a prostate ischemia by intraprostatic devascularization which results in a necrosis and consequently a prostate shrinkage. This therapeutic effect of PAE causes a relief of LUTS in patients with long-term effects. However, PAE has inherent drawbacks such as non-target embolization to adjacent organs, bladder, penis or rectum, and recanalization of embolized prostatic arteries which involves a prostate regrowth and subsequently recurrence of LUTS in patients. To overcome these issues, further technical modifications of conventional PAE are needed. For this reason, it has been developed a new technical modification called prostatic artery occlusion (PAO) consisting of a occlusion of prostatic artery trunk and its main branches using a liquid embolic agent (Onyx®). The lack of blood supply to the prostate induced by PAO might have intraprostatic castration effects based on ischemic apoptosis and deprivation of intraprostatic androgens, with the subsequent prostate shrinkage. In addition, the use of Onyx® as a permanent embolic agent might minimize the drawbacks above mentioned.

The present project of thesis aims to test the technical success in either PAE using microspheres or PAO using Onyx® in a canine spontaneous BPH model, and to assess the underlying mechanisms in both procedures, as well as to determine the technical efficacy and safety between them. The results obtained have demonstrated the technical feasibility, the effectiveness to induce prostatic ischemia and consequently prostate shrinkage, and the safety with low complication rate associated to both procedures. In addition, PAO has shown that might be an optional treatment used in clinical practice in patients with a high risk of non-

target embolization due to the presence of anastomoses between the prostate and other pelvic organs, or even in patients with recurrence of LUTS after PAE due to prostate revascularización. However, further investigations are needed to evaluate the potential benefits of PAO in both preliminary study and clinical practice.

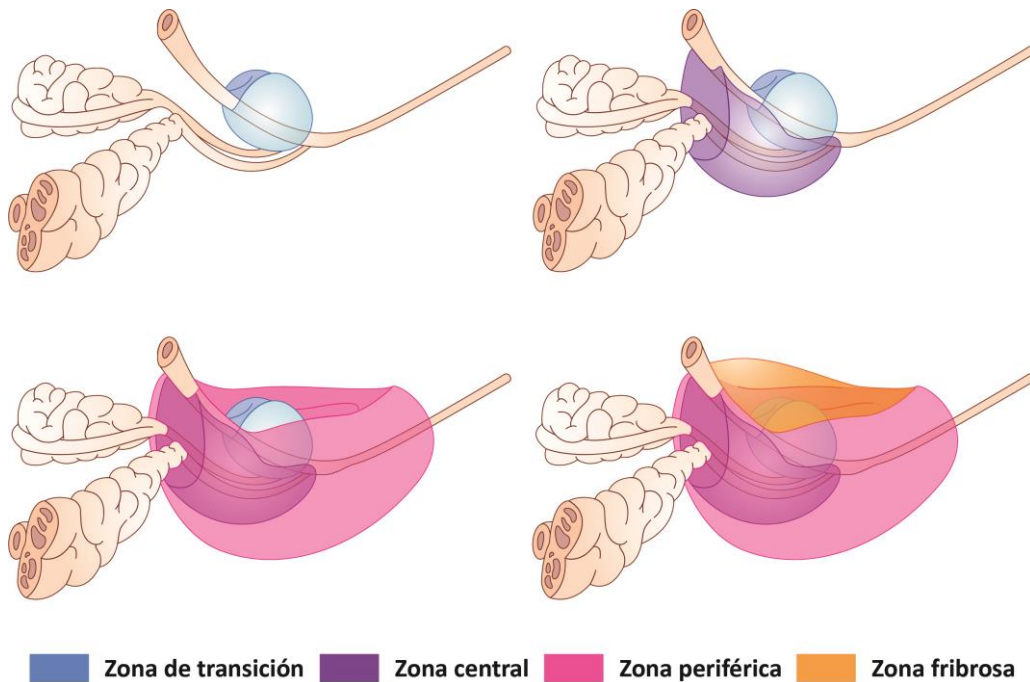
# INTRODUCCIÓN

## 1. ANATOMÍA DE LA PRÓSTATA

La próstata es una glándula sexual accesoria del hombre que se encuentra situada en el espacio subperitoneal, concretamente posterior a la sínfisis púbica (separada por el espacio graso retropúbico o espacio de Retzius) y anterior al recto (separado por la fascia Denonvilliers). Presenta una forma cónica, con la base justo debajo del cuello vesical y el ápex superior a la superficie del diafragma urogenital. La próstata rodea una porción de uretra denominada uretra prostática que presenta una dilatación en el medio llamado verumontanum, donde drenan los conductos eyaculatorios procedentes de las vesículas seminales (1–4). La función de la próstata es la de contribuir al fluido seminal durante la eyaculación, aportando colesterol, ácido cítrico, enzimas, y proteínas importantes para la supervivencia espermática (4,5).

La próstata es una glándula exocrina no homogénea. Su anatomía fue descrita por primera vez en 1912 por Lowsley, se basó en un sistema de lóbulos prostáticos que dividía a la próstata en 5 lóbulos: anterior, posterior, medio y dos lóbulos laterales. Sin embargo, esta evaluación se realizó en próstatas fetales, sin tener en cuenta el desarrollo prostático posnatal (6). Entre los años 1970 y 1980, McNeal (2) describió una nueva anatomía de la próstata basada en zonas en lugar de lóbulos, en función de su localización y relación con componentes glandulares y no glandulares, así como por su susceptibilidad a enfermedades. Esta nueva clasificación pasó a llamarse “Anatomía zonal de McNeal”, y es la nomenclatura más usada para describir la estructura de la próstata humana. McNeal dividió la próstata en 3 grandes áreas, una zona anterior fibromuscular más dos regiones glandulares, las zonas central y periférica. Además, McNeal identificó una pequeña región glandular rodeando la uretra prostática, la cual llamó zona de transición (Figura 1) (2,3). La próstata se encuentra rodeada por una cápsula o pseudocápsula de composición fibromuscular que se une íntimamente con la zona anterior fibromuscular (1). Dicha zona, cubre la superficie anterior de la próstata y como su propio nombre indica, está compuesta únicamente por tejido estromal. La zona periférica es la región más grande, contiene aproximadamente el 75% de la próstata glandular, y es el lugar donde surgen el 75% de los adenocarcinomas prostáticos. Se encuentra rodeando las zonas central y de transición. La zona central es la región más pequeña, y engloba los conductos eyaculatorios en su curso a lo largo de la próstata hasta el verumontanum. Posteriormente se encuentra la zona de transición con dos lóbulos que se extienden a lo largo de la uretra, entre la vejiga y el

veromontanum. Se caracteriza por un mínimo desarrollo glandular, menos del 5%. En hombres jóvenes, la zona de transición y la zona central son anatómicamente y radiológicamente indistinguibles, refiriéndose a ella como “glándula central”. Con la edad, la zona central se atrofia y la zona de transición aumenta con cambios nodulares de hiperplasia, siendo la zona de transición el sitio de origen de la hiperplasia prostática benigna (HPB) (1–4).



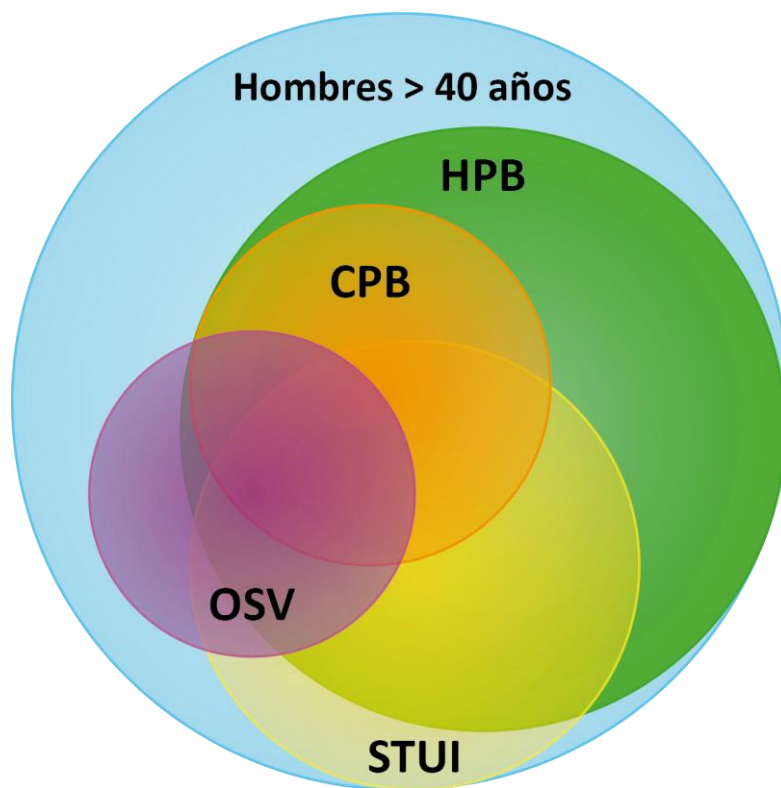
**Figura 1: Anatomía zonal de la próstata según McNeal.** Figura adaptada de (7).

## 2. HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA

### 2.1. Concepto y epidemiología

La HPB es una proliferación no maligna que resulta en un aumento del tamaño prostático y/u obstrucción de la salida vesical (OSV), causando síntomas del tracto urinario inferior (STUI) en hombres (4,8–10). Se trata de una patología muy común en hombres de edad media, cuya prevalencia aumenta de manera exponencial con la edad. Afecta aproximadamente al 50% de los hombres mayores de 50 años, y al 80% de los hombres mayores de 70 años (10). Esto supone un gran impacto en la sanidad, ya que representa un 23% de las consultas urológicas debido a STUI, cuya prevalencia y severidad aumentan con la edad. Dichos síntomas aparecen de moderados a severos en un 26%, 33%, 41% y 46% de hombres en la década de los 50, 60, 70 y 80 años, respectivamente (11).

Realmente la HPB se trata de un diagnóstico histológico que no tiene significado clínico por sí solo. Sin embargo, la HPB se convierte en un síndrome clínico cuando aparecen STUI asociados a la obstrucción vesical debido a un crecimiento prostático benigno (CPB), en torno a un 30-50% de hombres con HPB. Hay que mencionar que los STUI no son específicos de la HPB, pueden darse tanto en hombres como en mujeres, en múltiples condiciones. De esta manera, los STUI pueden existir en ausencia de CPB u OSV, como es el caso de patologías que no guardan conexión con la unidad próstata-vejiga, por ejemplo en hiperactividad vesical o disfunción del detrusor, entre otras. Por lo tanto, es importante tener en cuenta que no todos los hombres con HPB desarrollarán STUI u OSV. Del mismo modo, no todos los hombres con STUI relacionados a HPB tendrán CPB (Figura 2) (4,8,12,13).



**Figura 2: Diagrama de Venn que ilustra la relación de la edad, HPB, STUI, OSV y CPB en hombres. Figura adaptada (13)**

Los pacientes con STUI secundarios a HPB pueden presentar síntomas muy diversos que pueden clasificarse en (4,5,9,12):

- Síntomas de vaciado (síntomas urinarios obstructivos): típicamente incluye estranguria, disminución en el flujo urinario, orina intermitente y goteo al final de la micción.

- Síntomas de almacenaje vesical (síntomas urinarios irritativos): se incluyen urgencia y frecuencia al orinar, incontinencia, disuria y nocturia.
- Síntomas posmiccionales: indican la sensación de vacío vesical incompleto y goteo de orina tras la micción.

La mayoría de los hombres con STUI experimentan una combinación de síntomas que pueden progresar con el tiempo. Al principio, suelen estar incómodos, con alteraciones del sueño, algunos con disfunción sexual; en general hay una disminución de la capacidad para realizar actividades diarias. Conforme avanzan los STUI, el vaciado vesical comienza a ser más difícil, y pueden aparecer complicaciones asociadas como son: infección urinaria, formación de cálculos vesicales, hidronefrosis, e insuficiencia renal. Todo ello conlleva a un empeoramiento en la calidad de vida de los pacientes, siendo necesario el tratamiento para aliviar los síntomas (9,14).

Una de las complicaciones asociadas a la progresión de la OSV es la retención urinaria completa (12,15). Puede darse de manera aguda o crónica, pero en ambos casos presenta una incapacidad para orinar acompañada de dolor suprapúbico de intensidad variable. Los pacientes que sufren esta complicación requieren un sondaje vesical o incluso un catéter uretral permanente, con el inconveniente de una mayor posibilidad de infección del tracto urinario y trauma uretral. Además, la retención urinaria puede contribuir a problemas adicionales, como son el progresivo empeoramiento de la función del músculo detrusor de la vejiga y daño renal (9,14).

Otra de las complicaciones asociadas a la HPB sintomática es la hematuria macroscópica. El tejido prostático hiperplásico es más friable debido a una proliferación vascular, y hace que sea más propenso al sangrado (12,16,17). La hematuria se puede presentar en un 20% de pacientes con HPB, y puede cursar de leve a intermitente, no siendo necesario tratamiento. Por el contrario, cuando la hematuria es moderada o severa, puede haber una retención de coágulos, siendo necesaria una cateterización y continua irrigación vesical, e incluso transfusión sanguínea en los casos más extremos (9,14).

## *2.2. Etiología de la hiperplasia prostática benigna*

A pesar de los esfuerzos por conocer los procesos endocrinos y moleculares que ocasionan la HPB, a día de hoy su etiología es desconocida. En términos generales, la HPB se debe tanto a la proliferación de células epiteliales y estromales prostáticas como a un fallo en la muerte celular programada o apoptosis; todo ello conlleva a una acumulación celular y crecimiento

prostático. La etiología de la HPB es de origen multifactorial, en la que juegan un papel importante las hormonas esteroideas androgénicas, como la testosterona y la dihidrotestosterona (DHT), junto con los estrógenos y factores de crecimiento que intervienen en la formación del proceso hiperplásico prostático (10,12).

Para el desarrollo de la HPB es necesario la presencia de dos factores fundamentales, los testículos funcionales y la edad. La próstata es un órgano andrógeno-dependiente que requiere de la presencia de dichas hormonas para su desarrollo estructural y funcional. La testosterona es el principal andrógeno circulante sintetizado principalmente por las células de Leydig en los testículos y en menor medida, por las glándulas adrenales. Una vez que la testosterona sanguínea entra en la próstata, se convierte en DHT por la acción de la enzima  $5\alpha$ -reductasa tipo II. En el organismo existen dos isoenzimas, la tipo I que se encuentra predominantemente en tejidos extraprostáticos, como la piel e hígado, y la tipo II que se localiza principalmente en la próstata y tejido genital. En general, el 90% de los andrógenos prostáticos está en forma de DHT, principalmente de origen testicular. En la próstata, tanto la testosterona como la DHT se unen a los receptores androgénicos localizados en la superficie de las células epiteliales y estromales. La DHT es el andrógeno más potente, con 2,5 veces más afinidad por los receptores androgénicos que la testosterona, y con 10 veces más potencia para inducir señalización en dichos receptores. Por lo tanto, los receptores androgénicos se encuentran en su mayoría ocupados por DHT. Este complejo hormona-receptor se une específicamente al ADN e induce un incremento en la transcripción de genes andrógeno-dependientes; esto conlleva la síntesis de factores de crecimiento que modulan la proliferación de las células prostáticas, así como su funcionamiento (5,8,12,18).

Existe una variedad de factores de crecimiento que ejercen sus efectos paracrinos sobre la próstata, estimulando o inhibiendo el crecimiento prostático. Entre los principales factores estimulantes se encuentran el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) con actividad mitogénica sobre las células epiteliales y estromales prostáticas, los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF), el factor de crecimiento epidermal (EGF), y el factor de crecimiento transformante  $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ), todos ellos involucrados en el crecimiento prostático. Por el contrario, el TGF- $\beta$  es el principal factor que inhibe la proliferación celular y modula la apoptosis de células prostáticas (12,18).

En la patogénesis de la HPB existe una proliferación de las células epiteliales y estromales en la zona de transición de la próstata debido a un desequilibrio entre estímulos que inducen proliferación y apoptosis celular, con la sobreexpresión de genes antiapoptótico como Bcl-2, e

inhibición de factores proapoptóticos como Bax y Fas, causando un progresivo crecimiento y aumento de la próstata. Este desequilibrio sugiere la presencia de señales de proliferación en el tejido prostático hiperplásico mediada por estímulos procedentes de factores de crecimiento, citoquinas, y oncogenes (19). Dichos estímulos pueden desencadenarse por una alteración en los niveles o función de los andrógenos, que puede resultar en una respuesta alterada de los receptores de andrógeno a la estimulación con DHT, o una modificación en los niveles de los factores de crecimiento mediados por la DHT. Generalmente, está aceptado que la DHT controla la expresión de los mediadores moleculares y mantiene constante el balance entre los procesos proliferativos y apoptóticos en la próstata durante su desarrollo normal (18).

Por otra parte, los estrógenos tienen una acción sinérgica junto con la testosterona en la proliferación de células prostáticas. Sin embargo, su función en el desarrollo de la HPB no está muy definida. Se sabe que pequeños incrementos en la concentración de estradiol resultan en un aumento de los receptores androgénicos e interacción epitelio-estroma, contribuyendo al desarrollo de la HPB (12).

Uno de los aspectos más destacados en la patogénesis de la HPB es el aumento de la densidad microvascular inducida principalmente por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). El VEGF es un potente inductor de neoangiogénesis que es liberado por las células endoteliales prostáticas bajo la regulación de andrógenos, resultando en un aumento del flujo sanguíneo prostático y aumento de la neovascularización prostática (12,16,18). El VEGF se encontró expresado en 52 de 64 muestras histológicas con HPB (81.25%), revelando su participación en el proceso de proliferación del tejido prostático (20).

Con la edad, la homeostasis entre los procesos proliferativos y apoptóticos prostáticos se altera, conduciendo a un progresivo crecimiento y aumento del tamaño prostático. A pesar de que los niveles de testosterona sanguínea se reducen con la edad, los niveles de DHT intraprostáticos y receptores androgénicos permanecen elevados, así como los niveles de estrógenos incrementan con la edad. Todo ello sugiere que los mecanismos de crecimiento celular prostático andrógeno-dependiente se mantienen con el tiempo (12,18).

Además de lo anteriormente indicado, existen otros factores de riesgo y comorbilidades asociadas que pueden favorecer el desarrollo de la HPB en hombres, como son el consumo de alcohol y tabaco, el sedentarismo, la obesidad, la hipertensión, la diabetes mellitus tipo II, enfermedades cardiovasculares, y factores genéticos entre otros (10,12).



### 2.3. *Patología de la hiperplasia prostática benigna*

El crecimiento prostático en hombres ocurre en dos periodos de edad. El primero es en la pubertad debido al incremento de andrógenos circulantes, periodo en el cual la próstata dobla su tamaño y se mantiene constante hasta los 30 años, a partir de aquí comienza un segundo periodo que dura a lo largo de toda la vida, donde la próstata crece de manera exponencial (8,12). En condiciones normales, la próstata tiene un tamaño aproximado de 15-20 mL. En jóvenes de edad comprendida entre 21 a 25 años, el volumen prostático (VP) medio medido por resonancia magnética nuclear (RMN) fue de 11,5 mL (rango de 1,6 a 20,6 mL) mientras que en hombres con una edad media de 60 años (rango de 38 a 83 años), el VP medio fue de 39,6 mL (rango de 13 a 169,8 mL) (1).

La HPB se trata de un diagnóstico histológico caracterizado por el incremento en el número de células epiteliales y estromales en la zona de transición de la próstata y región periuretral (4,8,10,12,18). La HPB se inicia como un crecimiento glandular difuso seguido por la proliferación de nódulos, primero de pequeño tamaño para después aumentar con el tiempo. Sin embargo, no existe un consenso sobre la composición celular de dichos nódulos, ya que presentan una composición heterogénea de tejido epitelial y estromal (8,12,16). En cambio, sí se ha demostrado que existe una alteración del ratio estroma:epitelio en el desarrollo de la HPB sintomática. Shapiro et al., (21) realizaron un estudio histológico en muestras de HPB extraídas en diversas cirugías prostáticas para determinar su composición, y observó que el ratio estroma:epitelio en adenomas prostáticos procedente de hombre con HPB sintomática fue de  $4,6 \pm 0,3$  comparado con el  $2,7 \pm 0,1$  procedente de hombres con HPB asintomática. Por lo tanto, se demostró que la composición histológica de los adenomas de la HPB guardan relación con el desarrollo de los STUI en hombres, ya que las próstatas procedentes de hombres con HPB sintomática presentaban significativamente un mayor porcentaje de estroma, menor porcentaje de epitelio, y un ratio estroma:epitelio 1,7 veces mayor comparado con aquellos que no presentaban síntomas. Además en dicho estudio se observó que las próstatas con menor tamaño presentaban nódulos predominantemente estromales de composición fibromuscular, mientras que en las glándulas de mayor tamaño los nódulos eran principalmente epiteliales.

El tejido muscular liso, como componente principal del tejido estromal prostático, se ha estudiado en profundidad debido a su importancia en el desarrollo de la HPB sintomática. Como cualquier otro órgano muscular liso, las células musculares lisas prostáticas están reguladas por el sistema nervioso adrenérgico a través de los  $\alpha_1$  receptores, cuya acción es la

contracción del músculo liso prostático (8,12,16). Existen 3 tipos de  $\alpha_1$  receptores en el cuerpo humano,  $\alpha_{1a}$ ,  $\alpha_{1b}$ , y  $\alpha_{1d}$ , siendo el  $\alpha_{1a}$  el predominante en la próstata. En un estudio realizado en muestras prostáticas con y sin HPB, se observó que los  $\alpha_1$  receptores se encontraban hasta 6 veces aumentados en las muestras con HPB frente a las no hiperplásicas, y ese aumento se debía principalmente al incremento de hasta 9 veces en los  $\alpha_{1a}$  receptores. Este incremento en los  $\alpha_1$  receptores en la próstata pueden estar directamente relacionados con el aumento del tono del músculo liso prostático en la HPB, resultando en un incremento dinámico en la resistencia de la uretra prostática, y favoreciendo la aparición de OSV en hombres con HPB (22).

Los mecanismos de obstrucción del flujo vesical en hombres con HPB incluyen tanto componentes estáticos como dinámicos. El componente dinámico, como se ha descrito anteriormente, está relacionado con el aumento del tono muscular liso en la próstata, mientras que el componente estático se debe a una obstrucción de la uretra por el aumento de tamaño de la próstata (12,21). Se ha estimado que el aumento de presión uretral en pacientes con HPB se debe aproximadamente en un 40% al aumento del tono  $\alpha$  adrenérgico, y un 53% al componente estático (23). Debido al carácter multifactorial de la HPB, existen diversos tipos de tratamiento que tienen la finalidad de aliviar la sintomatología asociada y por consiguiente la calidad de vida en los pacientes.

### 3. TRATAMIENTO DE LA HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA

El objetivo principal del tratamiento de la HPB es aliviar los STUI además de ralentizar la progresión de la enfermedad y prevenir complicaciones asociadas como la retención aguda urinaria. Las indicaciones para el tratamiento dependen de la gravedad de los STUI y su impacto en la calidad de vida del paciente, o si existen complicaciones. Se estima que en torno a un 30-50% de pacientes con HPB desarrollarán STUI (24). Por ello, es necesaria una evaluación previa del paciente para determinar la necesidad o no de tratamiento.

#### *3.1. Evaluación clínica del paciente*

Los STUI se tratan de un síndrome con varias manifestaciones clínicas categorizadas en síntomas de almacenamiento, vaciado, y posmicción. La etiología de los STUI es multifactorial, y en hombres suelen estar asociados a la HPB, aunque también existen otras patologías que pueden causarles STUI, como pueden ser el cáncer de próstata, la vejiga neurogénica, la

infección urinaria, y otras condiciones inflamatorias. Por ello, es importante la evaluación diagnóstica del paciente para reconocer la causa de los STUI (4).

Primeramente se debe realizar una historia clínica del paciente para identificar posibles causas de STUI, así como cualquier comorbilidad asociada, medicación, hábitos, y otros factores que puedan estar implicados. Además en la evaluación clínica se debe incorporar una valoración cualitativa de los STUI a través de un cuestionario validado, otra cuantitativa por medio de estudios urodinámicos, y una evaluación de la función sexual (25–27).

Dentro de los índices cualitativos se encuentran la Puntuación Internacional de los Síntomas Prostáticos (IPSS) y el Índice de Calidad de Vida (QoL). Se trata de un cuestionario validado donde el IPSS se basa en siete preguntas relacionadas con los síntomas urinarios y una última pregunta respecto a la calidad de vida. Cada pregunta permite al paciente puntuar la severidad de cada síntoma en particular, tres de ellas están relacionadas con los síntomas de almacenamiento (frecuencia, nocturia, y urgencia), y cuatro con los síntomas de vaciado (intermitencia, esfuerzo al orinar, flujo de orina débil, y sensación de vacío vesical incompleto). La puntuación tiene una escala de 0 a 5, siendo 5 la de mayor severidad. La puntuación total comprende los rangos de 1-7 como leve, de 8-16 como moderado, y 20-35 como severo. En cuanto al QoL, se trata de una única pregunta que abarca desde 0 (encantado) a 6 (terrible) (4,25) (Figura 3). Tanto la Asociación Europea de Urología (*European Association of Urology*, EAU, por sus siglas en inglés) como la Americana (*American Association of Urology*, AUA, por sus siglas en inglés) recomiendan el uso de IPSS para evaluar los STUI en pacientes, así como para la monitorización de tratamientos para la HPB, y valorar su efectividad (26,27). Se considera que un tratamiento ha sido efectivo cuando el IPSS se reduce al menos un 30% (4).

International Prostate Symptom Score (I-PSS)							
In the past month:	Not at All	Less than 1 in 5 times	Less than Half the Time	About Half the Time	More than Half the Time	Almost Always	Your Score
<b>1. Incomplete Emptying</b> How often have you had the sensation of not emptying your bladder?	0	1	2	3	4	5	
<b>2. Frequency</b> How often have you had to urinate less than every two hours?	0	1	2	3	4	5	
<b>3. Intermittency</b> How often have you found you stopped and started again several times when you urinated?	0	1	2	3	4	5	
<b>4. Urgency</b> How often have you found it difficult to postpone urination?	0	1	2	3	4	5	
<b>5. Weak Stream</b> How often have you had a weak urinary stream?	0	1	2	3	4	5	
<b>6. Straining</b> How often have you had to strain to start urination?	0	1	2	3	4	5	
	None	1 time	2 times	3 times	4 times	5 times	
<b>7. Nocturia</b> How many times did you typically get up at night to urinate?	0	1	2	3	4	5	
<b>Total I-PSS Score</b>							
Score: 1-7 Mild		8-19 Moderate		20-35 Severe			
The first seven questions of the I-PSS are from the American Urological Association (AUA) Symptom Index							
Quality of Life Due to Urinary Symptoms							
	Delighted	Pleased	Mostly Satisfied	Mixed	Mostly Dissatisfied	Unhappy	Terrible
If you were to spend the rest of your life with your urinary condition just the way it is now, how would you feel about that?	0	1	2	3	4	5	6

**Figura 3: Cuestionario de Puntuación Internacional de los Síntomas Prostáticos (IPSS) y el Índice de Calidad de Vida (QoL).**

Existen otras evaluaciones no invasivas en pacientes con STUI con un valor más objetivo, como son la uroflujometría, siendo el más utilizado el flujo máximo urinario (Qmax), y la orina residual posvaciado (PVR). En la uroflujometría se obtiene una curva del flujo urinario, donde el valor máximo corresponde al Qmax. En condiciones normales, el patrón del flujo de orina tiene forma acampanada, mientras que en casos de OSV, el flujo de orina puede ser continuo durante la micción, esto conlleva a la aparición de una meseta en la gráfica. En el caso del PVR indica el volumen de orina remanente en la vejiga tras la micción. Se puede evaluar

directamente a través de un catéter vesical o mediante ecografía transabdominal. A menudo ambos parámetros son utilizados conjuntamente para evaluar la severidad de la obstrucción vesical, además de predecir la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Un valor de  $Q_{max} \leq 10-12\text{mL/s}$  junto con  $PVR > 150-200\text{ mL}$  pueden indicar la presencia de OSV (25,26,28).

A pesar de que PVR y  $Q_{max}$  se utilizan para evaluar el grado de OSV, no distinguen si la obstrucción es por la HPB o por un problema en la contractilidad vesical debido a una disfunción del músculo detrusor de la vejiga. Por ello, las guías de la EAU recomienda el uso de estudios urodinámicos invasivos en 3 situaciones: pacientes con un diagnóstico neurológico que pueda contribuir a los STUI, antes de realizar un retratamiento en pacientes con STUI recurrentes tras intervención quirúrgica, y en pacientes con resultados erróneos en las pruebas no invasivas (26). En los estudios urodinámicos se evalúa la relación entre el volumen/presión de la vejiga durante la fase de llenado, mediante cistometría, y la fase de vaciado, mediante estudios de flujo de presión, mediante un catéter vesical insertado a través de la uretra que recoge información de la presión vesical, y un catéter rectal que informa de la presión abdominal. La finalidad de estos estudios es evaluar si el origen de los STUI es por un problema obstructivo o contráctil (28).

Otro de los problemas asociados a la HPB es la disfunción eréctil en hombres, cuya prevalencia está en torno al 5,2-40%, y aumenta con la edad (29). Para su evaluación se utiliza el Índice Internacional de Función Eréctil (IIEF), un cuestionario validado que evalúa subjetivamente la función sexual (Figura 4) (4). El IIEF o también llamado cuestionario de salud sexual para hombres (SHIM), primeramente estaba formado por 15 preguntas divididas en 5 dominios: función eréctil, función orgásmica, deseo sexual, satisfacción en la relación sexual, y la satisfacción en general. Finalmente el IIEF se redujo a 5 preguntas, 4 de ellas relacionadas con la función eréctil y una con la satisfacción en la relación sexual, con un máximo de 25 puntos cuando no existe disfunción eréctil (30). Se ha visto que la disfunción eréctil está correlacionada con la severidad de los STUI, tanto su presencia, ya que su aparición es de 5,86 a 6,24 veces más probable en hombre con STUI severos (IPSS  $\geq 20$ ) comparado con aquellos con STUI moderados (IPSS 8-19) donde la probabilidad de disfunción eréctil fue de 1,7-4,41 (29); como su severidad, donde pacientes con mayores IPSS presentaron un menor valor de IIEF, asociado a una mayor disfunción eréctil (31).

### The IIEF-5 Questionnaire (SHIM)

Please encircle the response that best describes you for the following five questions:

Over the past 6 months:					
1. How do you rate your confidence that you could get and keep an erection?	Very low 1	Low 2	Moderate 3	High 4	Very high 5
2. When you had erections with sexual stimulation, how often were your erections hard enough for penetration?	Almost never or never 1	A few times (much less than half the time) 2	Sometimes (about half the time) 3	Most times (much more than half the time) 4	Almost always or always 5
3. During sexual intercourse, how often were you able to maintain your erection after you had penetrated your partner?	Almost never or never 1	A few times (much less than half the time) 2	Sometimes (about half the time) 3	Most times (much more than half the time) 4	Almost always or always 5
4. During sexual intercourse, how difficult was it to maintain your erection to completion of intercourse?	Extremely difficult 1	Very difficult 2	Difficult 3	Slightly difficult 4	Not difficult 5
5. When you attempted sexual intercourse, how often was it satisfactory for you?	Almost never or never 1	A few times (much less than half the time) 2	Sometimes (about half the time) 3	Most times (much more than half the time) 4	Almost always or always 5

**Total Score:** \_\_\_\_\_

1-7: Severe ED    8-11: Moderate ED    12-16: Mild-moderate ED    17-21: Mild ED    22-25: No ED

**Figura 4: Cuestionario del Índice Internacional de Función Erétil (IIEF).**

Aparte de la evaluación clínica de los STUI secundarios a HPB, también se puede realizar exámenes de imagen de próstata, entre los que destacan la ecografía transabdominal o transrectal, la RMN, y la tomografía computerizada (TC). En la práctica diaria, la ecografía es la más utilizada por su fácil interpretación y disponibilidad. Sin embargo, la RMN utiliza una combinación de secuencias en T1 y T2 que da una información más detallada y precisa de la próstata, permitiendo identificar alteración en su anatomía, excluir casos de malignidad, y medir el tamaño prostático, entre otras funciones (4). Evaluar la forma y tamaño de la próstata

por imagen es necesario en aquellos pacientes con STUI que van a ser sometidos a intervención quirúrgica, ya que las guías de la EAU y AUA recomiendan para próstatas > 80 mL la prostatectomía como cirugía más adecuada, mientras que en próstatas < 80 mL está indicado la resección transuretral de la próstata (RTUP) u otras técnicas mínimamente invasivas (26,27).

En los pacientes con STUI asociados a HPB también se debe evaluar la función renal mediante la determinación de creatinina sérica y/o la tasa de filtración glomerular, ya que la OSV pueden dar lugar a complicaciones como son la hidronefrosis, insuficiencia renal, y retención urinaria (26). Otra de las determinaciones sanguíneas importantes a tener en cuenta en pacientes con HPB es el análisis del antígeno prostático específico (PSA). El PSA es una glicoproteína producida en las células epiteliales prostáticas. Por ello, pacientes con enfermedades prostáticas presentan altos niveles de PSA sérico debido a un aumento en su producción o por una alteración del epitelio prostático que permite una mayor difusión del PSA a sangre (32). El PSA es un buen predictor del crecimiento prostático más que de volumen, por ello se utiliza como biomarcador para el diagnóstico del cáncer de próstata; sin embargo puede encontrarse elevado en otras condiciones no malignas como son la HPB o prostatitis (32,33). Actualmente, pacientes con PSA > 4 ng/mL se recomienda realizar biopsia prostática, ya que existe una correlación positiva entre los niveles de PSA y el riesgo de padecer cáncer de próstata, teniendo un valor predictivo positivo del 12-23% en pacientes con PSA entre 2.5 – 4,0 ng/mL, del 25% cuando el PSA > 4 ng/L, y de más del 50% si el PSA > 10 ng/mL (32).

Tras la evaluación completa del paciente, se debería determinar si existe la necesidad de tratamiento, y qué tipo de tratamiento instaurar, médico o quirúrgico, en función de los resultados de las pruebas, y de las consideraciones del médico y paciente.

### *3.2. Tratamiento médico*

La HPB no es una enfermedad que comprometa la vida del paciente, por ello la decisión de un tratamiento está basada en la morbilidad y la calidad de vida del paciente. Si los síntomas no afectan negativamente a ambos, no es necesario tratamiento. En general, pacientes con síntomas leves de HPB (IPSS  $\leq$  7) o moderados (IPSS  $\geq$  8) pero que no interfieran con su actividad diaria, se deberían manejar con una estrategia de observación y control. Por el contrario, cuando los síntomas comienzan a interferir con la actividad diaria del paciente, se debe instaurar una terapia médica como primera línea de tratamiento, antes de cualquier intervención quirúrgica (25).

La espera vigilante es una alternativa segura recomendada por las guías de la EAU para hombres con STUI mínimamente molestos o que quieran retrasar el tratamiento (26,34). En un estudio realizado para examinar la variación de los STUI en pacientes con tratamiento conservador, se observó que el 81,2% de los pacientes con STUI leves permanecieron clínicamente estables durante una media de 17 meses (35). Sin embargo, es necesario informar al paciente sobre su enfermedad, la necesidad de una monitorización periódica, y dar una serie de consejos para modificar su estilo de vida, entre los que se incluye la dieta y la capacitación para resolver los problemas asociados a la sintomatología. Con ello se pretende mejorar y ralentizar la progresión de la enfermedad. Se ha demostrado que estas indicaciones pueden reducir significativamente la frecuencia del fallo al tratamiento conservador y mejorar los síntomas urinarios en pacientes (36,37).

El tratamiento de la HPB es a menudo multimodal. Como primera línea de tratamiento se encuentra la terapia médica, con una amplia variedad de fármacos, los más usados solos o en combinación son los antagonistas  $\alpha$ -adrenérgicos ( $\alpha$ -bloqueantes) e inhibidores de la 5  $\alpha$ -reductasa (I5AR), los cuales se explicarán a continuación. También existen otros fármacos que han mostrado ser eficaces en el tratamiento de la HPB, como los agonistas  $\beta$ -adrenérgicos, los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (IPDE-5), antagonistas de los receptores muscarínicos (anticolinérgicos), y los análogos de la vasopresina, además de la fitoterapia. El tratamiento farmacológico para la HPB está indicado en pacientes con STUI moderados o graves que repercutan en su calidad de vida, siempre y cuando no exista una complicación o indicación absoluta de cirugía (11,26).

### 3.2.1. Antagonistas $\alpha$ -adrenérgicos ( $\alpha$ -bloqueantes)

Los  $\alpha$ -bloqueantes son considerados la primera línea de tratamiento médico para hombres con STUI debido a su rápida acción, eficacia, y baja incidencia de efectos adversos. Su mecanismo de acción es inhibir la liberación de noradrenalina endógena procedente de las células musculares lisas prostáticas, y por consiguiente disminuir el tono de la musculatura lisa en la próstata y OSV (26). Los  $\alpha$ -bloqueantes pueden reducir los síntomas de almacenamiento y vaciado, y su efecto no parece estar afectado por el tamaño prostático en estudios a corto plazo, pero sí parecen ser más eficaces en pacientes con próstatas < 40 mL a largo plazo (26,38). Su máxima eficacia se alcanza en unas pocas semanas (2-4 semanas) pero se ha visto una mejoría significativa en las primeras horas o días tras su administración. Aproximadamente puede disminuir un 30-40% el IPSS, e incrementar el Qmax en torno al 20-25% (26).



Los  $\alpha$ -bloqueantes más utilizados para la HPB pueden ser uroselectivos como la tamsulina, o no uroselectivos, como la doxazosina, la terazosina, y la alfuzosina. Todos tienen una eficacia similar pero pueden tener diferente tolerabilidad por parte de los pacientes. En general, los efectos adversos más comunes de los  $\alpha$ -bloqueantes son la astenia, mareos, e hipotensión. Los  $\alpha$ -bloqueantes uroselectivos son mejor tolerados al ser más selectivos del aparato urinario, con menores efectos adversos a nivel cardiovascular. A pesar de que los  $\alpha$ -bloqueantes no afectan a la libido, e incluso pueden tener un pequeño efecto beneficioso en la función eréctil, pueden causar disfunción en la eyaculación con una disminución o ausencia del fluido seminal, más común con el uso de  $\alpha$ -bloqueantes uroselectivos como la tamsulina, ya que cuanto más efectivo es un  $\alpha$ -bloqueante, mayor es la incidencia de disfunción eyaculatoria (39).

### 3.2.2. Inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa

Los I5AR se recomiendan en hombres con STUI moderados a severos y con próstatas grandes (> 40 mL) y/o con un aumento de la concentración de PSA (> 1,4-1,6 ng/mL) (26). Actúan inhibiendo la acción de la enzima 5  $\alpha$ -reductasa, cuya función es la de convertir la testosterona en DHT en la próstata mediante la acción de la 5  $\alpha$ -reductasa tipo II, o en la piel e hígado mediante la 5  $\alpha$ -reductasa tipo I, disminuyendo así la concentración de DHT, y por consiguiente una reducción del VP. Por ello, existe dos tipos de I5AR disponibles, el dutasterida que inhibe ambos tipos de enzimas, y el finasterida que solo inhibe la acción de la tipo I (40). Los I5AR inducen apoptosis en las células epiteliales y estromales prostáticas, además reduce la densidad microvascular del tejido prostático y los niveles de PSA en torno al 50% a los 6 meses de tratamiento (41).

Su acción es de inicio lento inicio, por lo que los I5AR son válidos para tratamientos a largo plazo. Los efectos clínicos de los I5AR comienzan a actuar a los 3 meses para ser significativos a partir de los 6 meses de tratamiento. Pacientes tratados con dutasterida se observó a los 2 años de tratamiento una disminución del IPSS (21,4%), incremento del Qmax (2,2 mL/s), reducción del VP (25,3%), reducción del riesgo de retención aguda urinaria (57%) y de necesidad de cirugía (48%) en comparación con placebo (42). Durante un periodo de 4 años, el finasterida ha demostrado disminuir los síntomas, el volumen prostático, incrementar el Qmax, y reducir el riesgo de retención urinaria aguda y la necesidad de cirugía (43).

Los efectos adversos más relevantes están relacionados con la función sexual, entre los que se incluye una disminución de la libido, disfunción eréctil, y menos frecuente desórdenes

eyaculatorios tales como la eyaculación retrógrada, fallo en la eyaculación, o disminución del volumen seminal (26).

### 3.2.3. Combinación de $\alpha$ -bloqueantes e Inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa

Los  $\alpha$ -bloqueantes (tamulosina, doxazosina, terazosina, y alfuzosina) son los primeros fármacos prescritos como tratamiento farmacológico en pacientes con STUI de moderados a severos. Sin embargo, en pacientes con riesgo de progresión de la enfermedad (VP > 40 mL), o a quienes la monoterapia ha fallado y aparecen criterios de progresión (retención aguda urinaria, incremento IPSS, etc) se combinan los  $\alpha$ -bloqueantes con I5AR (finasterida o dutasterida) (26).

Se ha visto que en hombres con STUI moderados o severos, con próstatas aumentadas ( $\geq 30$  mL) la terapia combinada proporciona un aumento de beneficios comparado con la monoterapia de tamulosina o dutasterida (44). Los estudios MTOPS (Medical Therapy of Prostatic Symptoms) que combinaron finasterida y doxazosina (45), y CombAT (Combination of Avodart and Tamsulosin) que usaron dutasterida junto con tamsulosina (44,46) demostraron que el tratamiento combinado  $\alpha$ -bloqueantes y I5AR a largo plazo (4 a 5 años) fue más efectivo que las monoterapias o el placebo en la reducción de la progresión clínica global y en la incidencia de complicaciones en pacientes con STUI asociados a HPB. Sin embargo, la terapia combinada también ha mostrado que incrementa hasta 3 veces el riesgo de disfunción en la eyaculación comparado con monoterapia (39).

Todos los pacientes deberían ser informados sobre los efectos adversos relacionados con el tratamiento farmacológico, con el fin de seleccionar el tratamiento más apropiado para cada paciente (26). La terapia médica se debe mantener durante 3-6 meses antes de iniciar una terapia invasiva (14). A pesar de que la terapia médica puede mejorar los STUI secundarios a HPB, hasta un 30% de hombres suspenderán el tratamiento farmacológico debido a una pérdida de eficacia o a una intolerancia a la medicación (4). Cuando esta falla, se puede optar por la intervención quirúrgica para el alivio de los STUI en pacientes.

### *3.3. Tratamiento quirúrgico*

El tratamiento quirúrgico debe considerarse en aquellos pacientes que renuncian o les falla la terapia médica, también si presentan síntomas graves secundarios a la HPB, tales como insuficiencia renal, retención urinaria aguda, infecciones de vías urinarias recurrentes, litiasis vesical recurrente o hematuria macroscópica. Se debe realizar una adecuada selección del

procedimiento en función del tamaño prostático, comorbilidades del paciente, posibles efectos adversos en la función sexual, y el riesgo de complicaciones asociadas (11,14,27).

Actualmente, la resección transuretral de la próstata (RTUP) es la técnica quirúrgica de referencia para el tratamiento de STUI secundarios a HPB. Sin embargo, en los últimos años se han desarrollado varias técnicas quirúrgicas con el fin de proporcionar una alternativa segura y eficaz a la RTUP. Las recomendaciones de nuevos dispositivos o intervenciones incluidos en las guías de la EAU se apoyan en estudios que aporten un mínimo nivel de evidencia. La elección de la técnica se basa principalmente en el tamaño prostático y comorbilidades del paciente (11,26,34,47).

### 3.3.1. Resección de la próstata

#### 3.3.1.1. Resección transuretral de la próstata (RTUP)

La RTUP continúa siendo la técnica *gold standard* para el manejo de los STUI secundarios a OSV debido a su eficacia, efectividad y seguridad a largo plazo. Está indicado en pacientes con un tamaño prostático de 30-80 mL. A pesar de que no existe un límite de tamaño, la tasa de complicaciones incrementa con el VP, por lo tanto la RTUP no debería ser realizada en VP > 80 mL (11,26,27,34).

La RTUP se realiza bajo anestesia general. Consiste en la extracción del tejido adenomatoso obstructivo de la zona de transición con un resectoscopio vía transuretral. Se consigue la resección de pequeños fragmentos prostáticos que son extraídos, a la vez que se procede a la coagulación de los tejidos vía eléctrica con monopolar o bipolar. La RTUP estándar utiliza la energía monopolar que emplea un simple electrodo activo, el cual transmite la energía al tejido prostático a través del cuerpo del paciente para volver al electrodo. En la RTUP con bipolar, la energía no viaja a través del cuerpo, sino que es confinada entre un polo activo (asa de corte) y un polo pasivo (la punta del resectoscopio). Mientras que la RTUP con monopolar requiere del uso de soluciones isoosmolares, como el sorbitol, manitol o glicina, en la RTUP bipolar se puede utilizar solución salina. Esto disminuye el riesgo de hiponatremia en pacientes, denominado síndrome de resección transuretral, que puede darse en casos de resecciones prolongadas (48).

Acerca de la comparación de la eficacia y efectividad de la RTUP monopolar versus bipolar, no se han encontrado diferencias significativas en términos de mejoría clínica a los 12 meses. Sin embargo la RTUP con bipolar parece ser más segura que con monopolar (48).

En un meta-análisis de 20 ensayos controlados aleatorios (*randomized controlled trial*, RCT, por sus siglas en inglés) con un máximo de 5 años de seguimiento, la RTUP con monopolar resultó en una mejora sustancial en Qmax (+162%), una reducción significativa en IPSS (-70%), QoL (-69%), y PVR (-77%) (49). Sin embargo, RTUP está asociado con considerables complicaciones perioperativas, siendo las frecuentes la retención aguda urinaria (4,5%), retención de coágulos (4,9%), infección del tracto urinario (4,1%), hematuria (3,5%), y otras complicaciones tardías como la estenosis del cuello vesical (2%), estenosis uretral (4,1%), disfunción eréctil (12%), y eyaculación retrógrada (66,1%) (50,51).

### 3.3.1.2. Incisiones transuretrales de la próstata (ITUP)

La ITUP puede ofrecerse como una opción a la RTUP en pacientes con STUI moderados o severos con próstatas  $\leq 30$  mL, y sin la presencia de lóbulo medio. La ITUP consiste en una incisión longitudinal de la próstata realizada con un láser o un dispositivo de electrocauterio desde el cuello vesical hasta el verumontanum. Esta incisión permite ampliar el cuello vesical y la uretra prostática sin eliminar el tejido prostático (26). Tanto la RTUP como la ITUP parecen ser equivalentes en cuanto a mejoras en STUI. Sin embargo la ITUP presenta un menor riesgo de complicaciones perioperativas, pero a su vez un mayor riesgo de reoperación (52). Con respecto a los efectos adversos sexuales, no hay diferencias significativas en la disfunción eréctil, pero la ITUP presenta la ventaja de una menor incidencia de eyaculación retrógrada comparado con RTUP (22,5% vs 52,5%) (11). Por lo tanto, el papel de la ITUP parece ser limitado y quedar restringido a pacientes con próstatas de pequeño tamaño (11,26,27,34,47).

### 3.3.2. Enucleación de la próstata

#### 3.3.2.1. Prostatectomía

La prostatectomía abierta es la técnica quirúrgica más antigua y más invasiva para el tratamiento de los STUI secundarios a OSV. En ausencia del instrumental endourológico para la enucleación transuretral bipolar o con láser, la prostatectomía es una opción quirúrgica para pacientes con próstatas 80-100 mL (26,34).

La prostatectomía elimina todo el tejido prostático usando el dedo índice insertado en la uretra a través de la vejiga (procedimiento transvesical o de Freyer), o bien a través de la cápsula anterior prostática (procedimiento transcapsular o de Millin) (26). Se ha venido utilizando el abordaje abierto para la prostatectomía; sin embargo con un mayor desarrollo de las técnicas mínimamente invasivas, hay una mayor difusión de la prostatectomía

laparoscópica o asistencia robótica. Ambas técnicas no muestran diferencias en parámetros urodinámicos ni en complicaciones asociadas comparadas a la prostatectomía simple abierta (11). En cambio con los abordajes mínimamente invasivos hay una menor estancia hospitalaria, menor pérdida de sangre, y mayor tiempo quirúrgico. A su vez, no existen diferencias en cuanto a la eficacia y seguridad entre los abordajes laparoscópicos y de asistencia robótica (53,54).

La prostatectomía es un procedimiento eficaz y duradero para el tratamiento de los STUI/OSV. Las tasas de mejora son altas, con reducción del IPSS (70-93%), mejora del QoL (66-80%), incremento del Qmax (178-236%), y reducción del PVR (89-90%) a los 12 meses de seguimiento, y cuyos efectos son mantenidos a largo plazo durante 5 años (53–55). Con los años, la mortalidad y la morbilidad asociadas a la prostatectomía han disminuido, con una tasa del 0,2% y de 17,3%, respectivamente. Las complicaciones más relevantes son: hemorragias con necesidad de transfusión (7,5%), infección del tracto urinario (5,1%), estenosis uretral (6%), contractura del cuello vesical (6%), incontinencia urinaria (10%), disfunción eréctil (12.5%), y eyaculación retrógrada (19%) (55–57).

#### 3.3.2.2. Enucleación con láser

La enucleación prostática con láser de holmio (*holmium laser enucleation of the prostate*, HoLEP, por sus siglas en inglés) es recomendada para el tratamiento de los STUI asociados a HPB como una alternativa a la RTUP o prostatectomía, independientemente del tamaño prostático (26,27). El holmio es un láser de energía pulsada que permite una penetración superficial y difusión térmica profunda, concentrando energía de alta densidad en una capa superficial, así se consigue un sellado de los vasos, y se crean zonas de coagulación superficial para obtener una buena hemostasia (26).

HoLEP es un tratamiento que ha demostrado ser eficaz y seguro en pacientes con próstatas de gran tamaño (PV > 100 mL) o con retención urinaria (58). Además presenta resultados similares a la RTUP con la ventaja de una menor incidencia de hemorragias, irrigación de la vejiga, tiempo de cateterización, y estancia hospitalaria (59). Sin embargo, la enucleación está a menudo asociada con problemas de eyaculación retrógrada pero sin afectar a la función eréctil (60).

Otra opción es la enucleación con láser de Tulio (*thulium laser enucleation of the prostate*, ThuLEP, por sus siglas en inglés) recomendada como una alternativa a la RTUP, HoLEP o enucleación transuretral bipolar para hombres con STUI moderados a severos, principalmente

en aquellos pacientes que estén recibiendo terapia antiplaquetaria o con anticoagulantes (26). Se ha demostrado que ThuLEP presenta una eficacia y seguridad similar comparada con la RTUP bipolar a corto y largo plazo, sin diferencias clínicas relevantes en el IPSS, QoL, Qmax, y PVR, con el beneficio de una menor pérdida de sangre, tiempo de cateterización, y estancia hospitalaria pero con mayor tiempo de operación (61).

Una comparación directa de HoLEP y ThuLEP ha mostrado una eficacia y seguridad similar, sin diferencias clínicas entre ambas técnicas (62,63). A pesar de su eficacia probada, la experiencia del cirujano es uno de los factores más importantes, afectando a los resultados y complicaciones, ya que estas técnicas necesitan de una amplia experiencia y altas habilidades endoscópicas para su ejecución (11,26).

### 3.3.3. Vaporización de la próstata

#### 3.3.3.1. Vaporización fotoselectiva de la próstata (VFP)

Las guías de la EAU recomiendan ofrecer el tratamiento de la VFP con láser verde a pacientes con STUI moderados o severos como una alternativa a la RTUP en próstata 30-80 mL. También puede ser una opción de tratamiento para pacientes que reciban terapia antiplaquetaria o anticoagulantes (11,26,27).

El objetivo de la VFP es vaporizar el adenoma prostático secuencialmente hacia afuera hasta que la cápsula prostática esté expuesta y así crear un defecto en el centro del parénquima prostático a través del cual fluirá la orina. Para ello, se realiza un abordaje transuretral con una fibra láser de longitud de onda 532 nm, la cual se absorbe perfectamente por la hemoglobina, resultando en una ablación o vaporización del tejido prostático con una capa delgada de coagulación subyacente que provoca hemostasis. Esta característica hace que la VFP sea una terapia para pacientes con tratamiento antitrombóticos o anticoagulantes. Está indicado el uso de plataformas de 120W y 180W, evitando las de 80W por mostrar resultados inferiores y mayor tasa de retratamientos (11).

En el ensayo clínico GOLIATH se comparó el uso de PVP con 180W frente a la RTUP, no siendo inferior en IPSS, QoL, Qmax, PVR, PSA, y tasa de complicaciones a los dos años de seguimiento. Tampoco hubo diferencias en la tasa de retratamiento. Se pudo concluir que la PVP presenta una efectividad y seguridad similar a la RTUP a largo plazo para el tratamiento de la HPB (64).

### 3.3.4. Técnicas de ablación alternativas

#### 3.3.4.1. Hidroablación robótica de la próstata (Sistema AquaBeam®)

La hidroablación robótica de la próstata puede ser una alternativa a la RTUP en pacientes con STUI moderados o severos. Sin embargo, hay que informar a los pacientes del riesgo de sangrado y la falta de resultados a largo plazo (26,34).

El sistema AquaBeam® es un sistema robótico que realiza la técnica de hidroablación. Consiste en un chorro de suero salino a muy alta velocidad, sin generar energía termal, que consigue la ablación del adenoma prostático. El proceso se realiza con un sistema robótico guiado por ecografía transrectal a tiempo real. Cuando la ablación ha terminado, se ejecuta la hemostasia mediante diferentes técnicas (catéter Foley con balón, diatermia o láser de baja potencia) (26,34).

En un RCT multicéntrico, los pacientes tratados con hidroablación y RTUP mostraron mejoras en el IPSS, QoL, Qmax, PVR al año sin diferencias entre grupos, con mejores beneficios aquellos pacientes tratados con hidroablación que tenían un tamaño prostático de 50-80 mL. En cuanto a seguridad, la hidroablación produjo una menor incidencia de complicaciones en comparación con la RTUP (26% vs 42%), y fue asociada con una mejor persistencia de complicaciones, además de una menor tasa de disfunción sexual (10% vs 36%). Sin embargo, evaluación de la hidroablación a largo plazo no se ha realizado y es necesaria (34,65).

#### 3.3.4.2. Ablación térmica con vapor de agua (Sistema Rezum™)

El sistema Rezum™ usa como energía la radiofrecuencia para crear energía termal en forma de vapor de agua. El vapor de agua se dispersa a través del intersticio y libera la energía termal almacenada en el tejido prostático efectuando una necrosis celular. Normalmente se realizan 1-3 inyecciones para cada lóbulo lateral, y 1-2 inyecciones para el lóbulo medio (26).

La terapia térmica con vapor de agua podría ofrecerse a pacientes con próstatas < 80 mL. Presenta la ventaja de que puede ser aplicada a todas las zonas de la próstata, incluido en el lóbulo medio aumentado (11). Actualmente está en proceso de elaboración un RCT comparando con la técnica de referencia (RTUP). Sin embargo, en un ensayo clínico comparado con placebo (tratamiento simulado), los pacientes sometidos al sistema Rezum™ mejoraron su IPSS en un 50% a los 3 meses, y se mantuvo estable hasta los 12 meses. Además demostró ser una técnica segura, con efectos adversos leves y moderados que se resolvieron

durante los 3 primeros meses, con preservación de la función eréctil y eyaculatoria (66). En otro ensayo clínico a largo plazo, las mejoras producidas por terapia termal con vapor de agua fueron duraderas, con una reducción del 47% en IPSS, 43% en QoL, e incremento del 50% en Qmax durante 4 años. El ratio de retratamiento fue de 4,4%, sin alteración en la función sexual (67).

#### 3.3.4.3. Embolización de la arteria prostática (EAP)

La EAP es una técnica mínimamente invasiva ambulatoria que se puede realizar con anestesia local. Actualmente, existen discrepancias en cuanto a la recomendación de esta técnica como una opción alternativa para pacientes con STUI secundarios a HPB. Las guías de la AUA consideran que la EAP debe permanecer bajo investigación, y no debería usarse como procedimiento de rutina para el manejo de la HPB. Estas recomendaciones proceden de un panel de expertos, y están basadas en la baja calidad de los RCTs donde se compara con la RTUP, ya que existe una variabilidad significativa en la población de pacientes y esto se ve reflejado en una heterogeneidad de los resultados. Por lo tanto, las guías de la AUA consideran que los ensayos clínicos publicados no aportan suficientes datos para demostrar conclusiones significativas de los beneficios de la EAP para el tratamiento de STUI secundarios a HPB (11,27).

Sin embargo, las guías de la EAU actualizadas en Marzo de 2021 sí recomiendan la EAP en las siguientes situaciones (26):

- Ofrecer la EAP a hombres con STUI moderados a severos que quieran un tratamiento mínimamente invasivo y acepten resultados menos óptimos, comparados con la RTUP (fuerza de recomendación: débil).
- Realizar la EAP solo en unidades donde el trabajo y seguimiento puede ser realizado por urólogos junto con radiólogos intervencionistas con experiencia para seleccionar a pacientes aptos para dicha técnica (fuerza de recomendación: fuerte).

Varios estudios han demostrado que la EAP es una técnica segura y eficaz en pacientes con cualquier tamaño prostático, incluso con próstata de gran volumen (> 100 mL) (68–70). Además, la EAP debería ser considerada una alternativa para aquellos pacientes que quieran evitar efectos secundarios en la función sexual, ya que ha demostrado mantener la función sexual sin complicaciones de eyaculación retrógrada y disfunción eréctil (71–73).



En 2019 se publicó una serie de recomendaciones elaboradas bajo consenso por las diferentes sociedades de radiología intervencionista europeas donde recomiendan la EAP como un tratamiento seguro y efectivo para los STUI atribuibles a la HPB, con buenos resultados urológicos y baja morbilidad debido a su naturaleza mínimamente invasiva. Las recomendaciones son (74):

- La EAP es una técnica mínimamente invasiva apropiada para el tratamiento de pacientes correctamente seleccionados y que tengan STUI moderados a severos secundarios a HPB (nivel de evidencia: B; fuerza de recomendación: fuerte).
- La EAP se puede considerar como una opción de tratamiento en pacientes con HPB y STUI moderados a severos con próstatas de gran tamaño (> 80 mL) sin límite superior de tamaño (nivel de evidencia: C; fuerza de recomendación: moderada).
- La EAP puede ser una opción de tratamiento en pacientes con HPB y retención urinaria crónica o aguda, con función vesical preservada, con el fin de conseguir la retirada de la sonda urinaria (nivel de evidencia: C; fuerza de recomendación: moderada).
- La EAP es una opción de tratamiento en pacientes con HPB y STUI moderados a severos que quieran preservar la función sexual y/o eyaculatoria (nivel de evidencia: C; fuerza de recomendación: débil).
- La EAP se puede realizar en pacientes con hematuria de origen prostático con el objetivo de cesar el sangrado (nivel de evidencia: D; fuerza de recomendación: fuerte).
- La EAP puede ser una opción de tratamiento en pacientes con HPB y STUI moderados que no son aptos candidatos para cirugía por las siguientes razones: edad avanzada, comorbilidades, coagulopatía o imposibilidad de parar la terapia antiplaquetaria o con anticoagulantes (nivel de evidencia: E; fuerza de recomendación: moderada).
- La EAP debería estar entre las opciones terapéuticas que se les presentan a los pacientes con STUI secundarios a HPB (nivel de evidencia: E; fuerza de recomendación: fuerte).
- La EAP debe ser realizada por radiólogos intervencionistas, debido a su conocimiento de la anatomía arterial, su amplia experiencia en técnicas con microcatéteres y embolización (nivel de evidencia: E; fuerza de recomendación: fuerte).

### 3.3.5. Técnicas no ablativas alternativas

#### 3.3.5.1. Levantamiento uretral prostático (Urolift®)

Se puede considerar el levantamiento uretral prostático (LUP) como una opción en pacientes con próstatas < 70 mL, y con ausencia del lóbulo medio obstructivo. También está indicada en pacientes que quieran preservar la función sexual debido a su baja incidencia de efectos secundarios a nivel sexual. Sin embargo, se debe advertir a los pacientes que la disminución de los síntomas y mejoría clínica son inferiores comparado con la RTUP (26,34).

El LUP fue desarrollado como la opción más mínimamente invasiva para el tratamiento de los STUI asociados a la HPB. El principio básico de LUP es la alteración de la anatomía prostática sin ablación del tejido. Se trata de colocar unos implantes transprostáticos permanentes mediante un cistoscopio vía transuretral. Dichos implantes tienen una forma de “T” al final, de tal manera que las barras se posicionan una fuera de la cápsula prostática y otra en el lumen de la uretra prostática, consiguiendo una apertura mecánica de la misma y consecuentemente alivio de los STUI (27).

En el primer ensayo clínico de Urolift® comparado con placebo (operación simulada) mostró una mejora significativa del 50% en IPSS, 47% en QoL, y 64% del Qmax a los 3 meses, y se mantuvieron estables durante 12 meses. A pesar de que PVR mejoró un 40%, no fue significativo comparado con el control. En cuanto a la seguridad, la mayoría de las complicaciones fueron leves y se resolvieron en dos semanas, como disuria, hematuria, dolor pélvico, urgencia, infección urinaria, e incontinencia (75). Posteriormente, se observó que las mejoras en IPSS, QoL, y Qmax se mantuvieron durante 5 años con una tasa de 36%, 50%, y 44%, respectivamente. La tasa de retratamiento fue del 13% (76).

El estudio BPH6, donde se compara Urolift® con la RTUP, mostró que ambas técnicas son eficaces en la mejora clínica de los síntomas; sin embargo RTUP resultó significativamente superior en cuanto a la reducción del IPSS, PVR, e incremento de Qmax. Sin embargo, pacientes con Urolift® presentaron mejores resultados en QoL y preservación de la función eyaculatoria a los 12 meses (77).

#### 3.3.5.2. Dispositivo de nitinol (i-TIND)

El i-TIND (*temporary implantable nitinol device*, por sus siglas en inglés) es un dispositivo de nitinol que remodela el cuello vesical y la uretra prostática. Bajo visualización directa, el

dispositivo es liberado mediante cistoscopia dentro de la próstata y se expande. El mecanismo de acción consiste en comprimir el tejido obstructivo por expansión del dispositivo, ejerciendo una fuerza radial que conduce a una necrosis isquémica del área de interés. El i-TIND se deja durante 5 días y luego se retira con uretroscopia estándar (26,34).

El primer estudio con i-TIND se publicó en 2015, fue un estudio prospectivo en 32 pacientes. Los resultados obtenidos con respecto a los datos basales mostraron una reducción del IPSS en un 45% y un incremento del Qmax en un 67% a los 12 meses. Se registró un 12,5% de complicaciones, entre las que estaban la retención urinaria (1 caso, 3,1%), incontinencia transitoria debido a una mala disposición del dispositivo (1 caso, 3,1%), absceso prostático (1 caso, 3,1%), e infección urinaria (1 caso, 3,1%) (78). A estos mismos pacientes se les realizó seguimiento hasta los 3 años corroborando los hallazgos previos, con una mejora significativa en IPSS y Qmax del 19% y 41%, respectivamente. La implantación de i-TIND es segura, efectiva y bien tolerada (79). Actualmente está en proceso un ensayo clínico comparado con la técnica de referencia (RTUP).

#### 4. EMBOLIZACIÓN DE LA ARTERIA PROSTÁTICA

Esta técnica fue descrita por primera vez por DeMerit en el 2000 para el tratamiento de un paciente con hematuria severa. La hemorragia se controló pero, de manera inesperada, también se observó una mejoría de los STUI asociados a la HPB (80). Sin embargo, no fue hasta 2010 donde Carnevale usó por primera vez la EAP en pacientes para el tratamiento de la HPB (81). Se trataba de dos pacientes con retención urinaria aguda, a los cuales se les pudo retirar el catéter urinario y mostraron una reducción del tamaño prostático. Estos resultados preliminares sirvieron para introducir la EAP como una técnica mínimamente invasiva para el manejo de los STUI asociados a la HPB. Desde entonces, dicha técnica se ha realizado en multitud de pacientes, demostrando ser segura y eficaz para el alivio de los STUI a corto y largo plazo (71,82–84). Según la actual evidencia, en cuanto a seguridad y eficacia de la EAP para el tratamiento de los STUI en pacientes con HPB, las guías *The National Institute for Health and Care Excellent* (NICE, por sus siglas en inglés) y la EAU recomiendan su uso como una opción alternativa en un determinado grupo de pacientes, cuya selección debe ser hecha en conjunto por un equipo multidisciplinar de urólogos y radiólogos intervencionistas (26,34,85). El urólogo debería realizar la evaluación urológica del paciente y determinar la intervención a realizar, mientras que el radiólogo es quién realiza la EAP por su alta experiencia y formación requerida por la técnica. Sin embargo, la selección del paciente que se beneficiará de la EAP necesita definirse mejor.

#### 4.1. Selección del paciente

Para la selección de los pacientes se pueden seguir unos protocolos y criterios establecidos previamente, aunque los candidatos deben cumplir una serie de criterios generales (25,86):

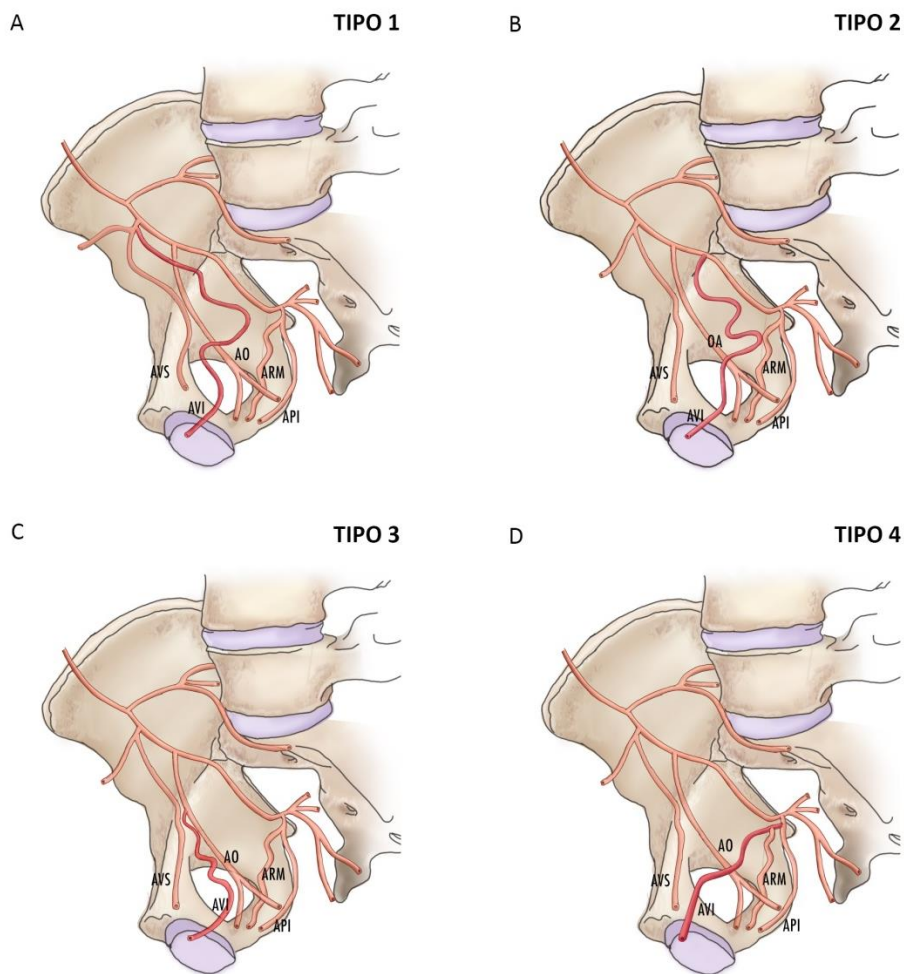
- Criterios de inclusión: hombres con edad > 40 años diagnosticado de HPB con STUI moderado a severos, con VP > 30 mL, refractario a tratamiento médico durante al menos 6 meses, no apto para tratamiento quirúrgico por comorbilidades asociadas, IPSS > 18 puntos, QoL > 3 puntos, Qmax < 12 mL/s, o retención urinaria aguda refractaria al tratamiento médico.
- Criterios de exclusión: cáncer de próstata (basado en examen ecográfico, palpación rectal digital, y análisis de PSA con biopsia positiva), divertículos vesicales (generalmente de gran tamaño), estenosis uretral, cálculos vesicales, fallo renal crónico, tortuosidad y aterosclerosis avanzada de las arterias ilíacas, prostáticas, o ambas, infección del tracto urinario, hipoactividad del músculo detrusor, disfunción neurogénica vesical, y alteración en parámetros de coagulación.

#### 4.2. Desarrollo de la técnica

Tras una evaluación morfológica de la próstata mediante técnicas de imagen, bien por ecografía o RMN, que permiten evaluar el VP además de servir como dato basal para el seguimiento, previamente al procedimiento se puede realizar un angio-TC o *cone beam CT* (tomografía volumétrica digital de haz cónico) para identificar las características de la arteria prostática (AP), la existencia de anastomosis o circulación colateral, y la presencia de cualquier obstrucción o aterosclerosis que impida o dificulte la realización de la EAP (86–88). La AP nace de la arteria vesical inferior (AVI) en la división anterior de la arteria iliaca interna (AII). Antes de su entrada en la próstata, la AP se bifurca en dos ramas principales, la anteriomedial que vasculariza la glándula central, y la posterolateral que irriga la zona periférica y ápex prostático. Sin embargo, el origen de la AVI es variable, siendo uno de los principales problemas a la hora de identificar la AP. Se ha establecido una clasificación de la AP según el origen de la AVI (89–91) (Figura 5):

- Tipo 1: se caracteriza por un origen común de las arterias vesicales superior e inferior en la división anterior de la AII.
- Tipo 2: la AP se origina de la división anterior de la AII, inferior e independiente del origen de la arteria vesical superior.

- Tipo 3: la AP nace de la arteria obturatriz, en su tercio superior o medio.
- Tipo 4: el origen de la AP está en el tercio medio o superior de la arteria pudenda interna. En este tipo es frecuente la presencia de una rama rectal que puede dar lugar a complicaciones en recto. Por ello se recomienda una embolización selectiva de dicha rama.
- Tipo 5: incluye orígenes menos comunes que no pueden ser categorizados dentro de los otros tipos, como pueden ser procedente de la arteria pudenda accesoria, arteria epigástrica inferior, o división posterior de la AII, entre otras.



**Figura 5: Variaciones anatómicas más comunes del origen de la arteria prostática.** AVS, arteria vesical superior; AVI, arteria vesical inferior; AO, arteria obturatriz; API, arteria pudenda interna; ARM, arteria rectal media. Figura adaptada (90).

Assis et al., (90) analizaron retrospectivamente los hallazgos angiográficos de 143 EAP con un total de 286 lados pélvicos, clasificando un total de 267 APs (93,3%) dentro los tipos I-IV,

siendo el más común el tipo IV (31,1%, n=89), seguido por el tipo I (28,7%, n=82), tipo III (18,9%, n=54) y tipo II (14,7%, n=42), respectivamente. El tipo V estuvo presente en un 5,6% (n=16), con el origen más común procedente de la arteria pudenda interna accesoria (2,1%, n=6). La presencia de anastomosis entre el territorio prostático y otras estructuras de alrededor es muy frecuente, proporcionando una comunicación vascular entre la próstata y otros órganos, como la vejiga, el recto y pene. Estas anastomosis tienen un alto interés clínico, ya que deben ser selectivamente protegidas, por ejemplo con microcoils, para evitar el riesgo de embolización no dirigida durante la EAP, especialmente en casos de shunt con un alto flujo. También es frecuente las comunicaciones intraprostáticas con anastomosis ipsilateral y contralateral de la AP, que permiten la embolización de otras ramas en una única cateterización (86,90,91).

En la EAP no es necesario anestesia general ni espinal, se puede realizar con anestesia local en el sitio de punción, principalmente la arteria femoral, aunque también es posible el acceso radial, con el inconveniente de un calibre menor, haciendo más complicada la técnica, además de necesitar catéteres y microcatéteres más largos para alcanzar la AP. Mediante la técnica de Seldinger, se coloca un introductor en la arteria femoral. Se puede insertar un catéter urinario para el llenado parcial de la vejiga y permitir una mejor orientación de la próstata y estructuras de alrededor. Previamente se realiza una angiografía subtracción digital (ASD) de la pelvis para evaluar las arterias ilíacas y prostáticas. Se cateteriza la AII con un catéter Simmons I o II (Merit Medical System, Inc., USA), y se posiciona el arco de rayos oblicuo 25°-55° ipsilateral al lado a tratar. Esta es la mejor posición para separar las divisiones anterior y posterior de la AII, e identificar el origen de la AP y su trayectoria. Tras una ASD, se visualiza la AP, y bajo *road-mapping* se introduce coaxialmente un microcatéter para cateterizar de manera selectiva la AP. Los microcatéteres de 2,4 Fr o menor tamaño son los que se suelen emplear en combinación con microguías de 0,014-0,016 pulgadas. Debido al pequeño tamaño de la AP, con un diámetro medio de 0,9 mm (rango 0,5-1,5 mm), se puede emplear nitroglicerina para prevenir el vasoespasmó y permitir una cateterización más distal de la AP. La punta del microcatéter debe navegar profundamente en la AVI hasta alcanzar la parte proximal de la bifurcación de la AP en sus ramas anteromedial y posterolateral. Una vez posicionado correctamente, se puede realizar la embolización siguiendo la dirección del flujo mediante la administración del agente embolizante, principalmente micropartículas irregulares o esféricas. Estas micropartículas no son visibles radiológicamente, por lo que requieren formar una suspensión con medio de contraste previo a su uso. Su administración debe ser lenta y siempre bajo visualización directa con fluoroscopio para evitar posible reflujo y embolización no

dirigida a otros territorios. La embolización finaliza cuando se consigue alcanzar la oclusión del flujo en la arteria prostática. Posteriormente se retira el microcatéter y se realiza una angiografía de control para comprobar que no existe alguna rama prostática adicional. Se realiza el mismo procedimiento en el lado contralateral para embolizar ambas arterias prostáticas (86,88).

En la EAP, las partículas embolizantes siguen la misma dirección que el flujo sanguíneo consiguiendo una embolización distal. Carnevale realizó una modificación de la técnica original, llamada PerFecTED (Proximal Embolization First, Then Embolize Distal, por sus siglas en inglés) que consiste en posicionar el microcatéter al inicio de la AP, antes de su bifurcación. La embolización se realiza muy lentamente hasta estar cerca del estasis, momento en el cual se procede a la embolización distal de las ramas intraprostáticas, de manera separada. Como la HPB se genera en la región periuretral, primero se realiza la embolización de la rama anteromedial, y posteriormente la posterolateral. Esta técnica permite una mejor distribución del agente embolizante en las arterias intraprostáticas, con una mayor administración en torno al 30-50%. A pesar de que sería más lógico realizar primero una embolización distal de las arterias intraprostáticas seguido de una embolización proximal; con la administración del agente embolizante a nivel proximal del origen de la AP se consigue una distribución más homogénea del mismo, observándose una mayor isquemia prostática en comparación con la técnica original (92). Con la técnica de PerFecTED se logró aliviar los STUI secundarios a HPB en pacientes, con una mejoría significativa de los parámetros urológicos, incluyendo IPSS, QoL, Qmax, y PVR, además de mejorar IIEF-5 sin problemas de eyaculación retrógrada (93,94).

Al ser la EAP una técnica ambulatoria, los pacientes no requieren hospitalización o solo durante 1 día. El tratamiento posoperatorio se basa en analgésicos para el dolor, antibiótico (ciprofloxacino o cefalexina) debido al riesgo de infecciones del tracto urinario, y continuar con la terapia farmacológica para los STUI durante 1-2 semanas (86,88).

A nivel técnico, se considera que el procedimiento ha sido exitoso cuando al menos una de las hemipróstatas se ha embolizado, con una tasa de éxito entre el 90% y 98%, aunque en la mayoría de los casos se realiza la embolización bilateral. Las principales causas que impiden la cateterización de la AP son la aterosclerosis, la tortuosidad del vaso, y el pequeño diámetro de la arteria. En cuanto al éxito clínico, se considera que hay una mejoría clínica en los pacientes cuando el IPSS < 18 puntos o disminuye al menos un 25%, y el QoL ≤ 3 puntos con una disminución de al menos un punto comparado con el basal (86). Para la monitorización, se deben realizar seguimientos a los 3, 6, y 12 meses tras el procedimiento, en los que se incluyan

los cuestionarios del IPSS, QoL, e IIEF, y posibles complicaciones asociadas. También se recomienda estudios de flujo (Qmax y PVR) e imagen para la medición del VP. La reducción del tamaño prostático se observa en los primeros 3 meses tras la EAP, y se mantiene con el tiempo, con una tasa de éxito en torno al 78% y 75% a los 6 y 12 meses, respectivamente (86). La disminución del VP está correlacionado con la presencia de infarto intraprostático, sin embargo dicha reducción se ha observado en pacientes con y sin infarto prostático. Los infartos prostáticos se han detectado en un 70%-80% de los pacientes sometidos a la EAP, exclusivamente en la zona central de la próstata, y caracterizados por una señal hiperintensa en imágenes T2 de RMN que tienden a convertirse en isointensa y disminuir en tamaño con el tiempo (88,95,96). A pesar de que la disminución del VP no está correlacionada con el éxito clínico, la presencia de infarto prostático sí se correlaciona con la una mejoría clínica en pacientes (95,97).

Tras la EAP, los pacientes pueden referir la presencia de efectos adversos, generalmente leves y similares a otras intervenciones de embolización. Principalmente incluye disuria (9%), infección urinaria (7,6%), hematuria macroscópica (5,6%), retención urinaria aguda (2,5%), sangrado rectal (2,5%), y hematospermia (0,5%), entre otros. Algunos pacientes pueden presentar el síndrome de posembolización los primeros días que incluye náuseas, vómitos, leve hipertermia, dolor pélvico, empeoramiento al orinar, hematoquecia y hematuria. Estos eventos se pueden tratar con medicación y se resuelven de manera favorable. Normalmente se deben a los efectos de necrosis por la embolización, aunque también podrían resultar a consecuencia de una embolización no dirigida. Otra alteración que puede aparecer es necrosis en el pene, piel, hueso o vejiga. En cuanto a complicaciones más severas, puede darse una sepsis urinaria con necesidad de antibioterapia sistémica o isquemia en la vejiga que requiera escisión quirúrgica del área necrótica (86,98).

#### *4.3. Agentes embolizantes*

Existe una amplia variedad de materiales embolizantes en radiología intervencionista. Cada agente embolizante tiene sus propias características y está indicado para determinadas situaciones clínicas. Por ello, es necesario conocerlas bien y estar familiarizado con su administración para evitar posibles complicaciones de embolización no dirigida.

Los materiales embolizantes se pueden clasificar según su mecanismo de acción en permanente o temporales, basándose en si la oclusión es permanente o existe recanalización, respectivamente. Como materiales embolizantes temporales están los coágulos autólogos, con



una absorción en horas, y las esponjas de gelatinas (Spongostan®) que desaparecen en semanas. Dentro de los materiales embolizantes con efecto permanente se encuentran la mayoría de los agentes embolizantes usados en procedimientos de embolización endovascular, que se pueden clasificar a su vez en agentes sólidos y líquidos. Los materiales embolizantes sólidos están compuestos por micropartículas no absorbibles como el alcohol de polivinilo (PVA) o microesferas, dispositivos mecánicos como espirales metálicas (coils) o *plugs* vasculares (Amplazter®) que conducen a la obliteración mecánica del vaso mediante la disminución del flujo sanguíneo y consecuente trombosis. En cuando a los agentes embolizantes líquido están incluidos los agentes adhesivos como el N-butil cianocrilato (Histoacryl®), los no adhesivos como el copolímero de alcohol etilen-vinílico (EVOH) que conforma la base de diversos productos comerciales como Onyx®, PHIL®, o Squid®, y los citotóxicos como el etanol 98% (99–101). Para la EAP se usan diferentes tipos de micropartículas. Sin embargo, se ha descrito de manera aislada el uso de agentes embolizantes líquidos (102,103).

#### 4.3.1. Micropartículas

En la EAP se pueden utilizar diferentes tipos de micropartículas, como el PVA, en forma irregular (Cook Medical) o esférica (Bead Block™, Boston Scientific), y microesferas de diferente composición, Embosphere® (Merit Medical), Embozene® (CeloNova BioSciences), HydroPearl® (Terumo), e incluso algunas pueden cargarse con medicamentos terapéuticos para tratamientos neoplásicos (LifePearl®, Terumo). Las partículas de PVA inducen una obstrucción mecánica directa junto con una reacción de cuerpo extraño. Debido a sus características físicas de irregularidad, pueden fácilmente aglutinar y obstruir el catéter, además de no distribuirse de manera homogénea dentro del territorio vascular embolizado. Sin embargo, las microesferas debido a su forma uniforme, calibrado del tamaño muy preciso, y mejor compresibilidad, presenta la ventaja de una menor obstrucción del catéter, mejor penetración de las partículas en el lecho vascular, y embolización más uniforme (101). Existen diferentes tipos de tamaño, con un rango similar en ambas de 50-1200  $\mu\text{m}$ . Se ha estudiado ampliamente el tamaño idóneo de micropartículas para conseguir mejores resultados en la EAP, siendo de 50-300  $\mu\text{m}$  para PVA no esférico, y de 100-500  $\mu\text{m}$  para microesferas (104–106). En estudios donde se compararon diferentes tamaños de PVA (104) y de microesferas (105,106) usados en la EAP, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los resultados evaluados, como en el caso del IPSS, QoL, Qmax y VP. Tanto el uso de pequeñas (100-300  $\mu\text{m}$ ) como de grandes microesferas (300-500  $\mu\text{m}$ ) han demostrado ser seguras y

efectivas para el tratamiento de la HPB, mejorando significativamente diferentes parámetros urológicos, pero sin diferencias significativas entre ellas. Sin embargo, pacientes tratados con microesferas de menor tamaño (100-300  $\mu\text{m}$ ) presentaron mayor incidencia de complicaciones menores relacionadas con embolización no dirigida. Esto puede ser por una penetración más distal de las microesferas que conlleva a su migración a territorios no deseados, como el pene o recto, produciendo disuria y hematoquecia, entre otras complicaciones. Además, aunque estos pacientes presentaron una disminución significativa del VP comparado con el basal, mostraron un incremento significativo del VP entre los 3-12 meses después de la EAP, posiblemente debido a un recrecimiento prostático. Por lo tanto, el uso de microesferas con tamaño de 300-500  $\mu\text{m}$  para la EAP puede ser más apropiado con unos resultados comparables a otros tamaños y con una menor incidencia de efectos adversos (105,106).

#### 4.3.2. Líquidos

En radiología intervencionista, el agente embolizante líquido más usado es Onyx<sup>®</sup> (Medtronic) debido a sus propiedades físico-químicas que lo hacen más seguro y eficaz. Se trata de un polímero plástico de EVOH que se disuelve en un potente disolvente orgánico, el dimetilsulfóxido (DMSO). Cuando EVOH entra en contacto con la sangre, el DMSO se dispersa y polimeriza a estado sólido, rellenando la luz del vaso. Las ventajas de Onyx<sup>®</sup> con respecto a otros agentes embolizantes líquidos se deben a sus propiedades no adhesivas, solidificación progresiva, cohesión, alta penetración vascular y escaso efecto inflamatorio sobre el endotelio. A diferencia del cianocrilato, Onyx<sup>®</sup> no es un pegamento y, por lo tanto, no es adhesivo. Esta propiedad evita los problemas asociados al uso de pegamentos, ya que estos se adhieren a la pared externa e interna de los microcatéteres. Con Onyx<sup>®</sup> no existe riesgo de adhesión, ni obstrucción de la parte distal de los microcatéteres durante la embolización. Esto previene la fragmentación del polímero y permite realizar varias administraciones. Por otro lado, Onyx<sup>®</sup> no solidifica en bloque como el cianocrilato, sino que lo hace de manera gradual desde la periferia hacia el interior, cuyo tiempo de polimerización es de 4-5 minutos. Además Onyx<sup>®</sup> no es arrastrado por el flujo sanguíneo, sino que es posicionado por la presión que ejerce el operador con la jeringa. Esto hace que el procedimiento sea muy seguro, pudiendo parar la administración en cualquier momento, y restaurarla pasada unos minutos. Si existe reflujo de Onyx<sup>®</sup>, se puede parar la administración, esperar que solidifique unos 2-3 minutos, y reanudarla. De esta manera, no hay reflujo en la parte distal del microcatéter, y pasa anterógrado al territorio que debe ser embolizado. Debido a sus propiedades físico-químicas de no adhesión y lenta polimerización, la administración se puede hacer de manera gradual y

controlada, permitiendo embolizar de vasos de pequeño calibre. Otra de las ventajas de Onyx® es que es radiopaco al contener polvo de tántalo, por lo que se puede visualizar directamente mediante fluoroscopia sin necesidad de mezclar con medio de contraste, como ocurre con el uso de microesferas o PVA. Sin embargo, Onyx® no está exento de inconvenientes, produce artefactos en TC y en RMN con una señal hipointensa en secuencias T1 y T2. También hay que tener en cuenta el uso de DMSO que puede producir vasoespasmo si se administra de manera rápida e inducir necrosis endotelial. El volumen usado de DMSO para rellenar el espacio muerto del microcáteter tiene un nivel de toxicidad aceptable. Además el DMSO puede disolver plásticos, por lo que los catéteres deben ser de un material compatible. Onyx® está disponible en dos presentaciones, dependiendo de la concentración de EVOH: Onyx-18® con un 6% EVOH, y Onyx-34® con un 8%EVOH. Cuanto mayor es el porcentaje de EVOH, mayor es su viscosidad, y más rápida es su polimerización. Así Onyx-34® está indicado cuando existe riesgo de migración debido a un alto flujo sanguíneo, mientras que Onyx-18® se utiliza cuando quieres conseguir una embolización más profunda. Las principales aplicaciones clínicas de Onyx® son el tratamiento de malformaciones arteriovenosas, fístulas, tumores hipervasculares, y hemorragias (99,107–109).

El uso de agentes embolizantes líquidos para EAP no está descrito. Actualmente solo hay dos trabajos publicados, uno de ellos es un *case report* de 3 pacientes donde se usó Onyx® (102), y otro es un estudio retrospectivo en 50 pacientes donde se utilizó N-butil cianocrilato para la EAP con un seguimiento de 3 meses (103). A pesar de que los resultados obtenidos determinaron que fue una técnica segura y eficaz, debido al escaso número de pacientes y corto seguimiento, se necesitan futuras investigaciones que permitan conocer más detalladamente los posibles efectos y complicaciones asociadas al uso de agentes embolizantes líquidos en la EAP para el tratamiento de la HPB en pacientes.

#### *4.4. Racionalización de la técnica*

Actualmente, los mecanismos de acción de la EAP no están totalmente aclarados. Se sabe que sus efectos terapéuticos derivan de la oclusión de la vasculatura intraprostática que genera un ambiente de hipoxia, cuyo resultado es la necrosis isquémica, apoptosis prostática, y la privación de la testosterona libre circulante, induciendo un encogimiento del tamaño prostático y, por consiguiente, un alivio de los STUI en pacientes. Otro de los efectos de la EAP es la relación del tono del músculo liso prostático por la activación de la vía del óxido nítrico y la fosfodiesterasa tipo V (110).

#### 4.4.1. Isquemia prostática

La EAP produce una falta de suministro sanguíneo a la próstata, principalmente en la glándula central de la próstata, por medio de la oclusión de la vasculatura intraprostática, con la finalidad de inducir un daño isquémico irreversible. Esta isquemia intraprostática resulta directamente en una necrosis con una reacción inflamatoria asociada, incluyendo edema citotóxico e infiltración de leucocitos. Con el tiempo, el edema se reabsorbe, hay una organización del tejido infartado, y la próstata encoge de tamaño (110,111). Para conseguir una isquemia prostática es necesaria una adecuada selección del agente embolizante, así como alcanzar el estasis de la vasculatura prostática como punto final de la embolización.

Las diferentes micropartículas empleadas en la EAP ha sido descritas anteriormente, demostrando ser seguras y eficaz para el tratamiento de la HPB (104–106). Sin embargo, el uso de partículas de PVA tiende a formar agregados, por lo que puede resultar en una embolización más proximal e impredecible, mientras que las microesferas gracias a su mayor compresibilidad, pueden penetrar más distalmente en la arteriolas intraprostáticas e inducir una mayor isquemia (101,110). Aunque no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en los resultados obtenidos tras la EAP según el tamaño de microesferas utilizadas (100-300  $\mu\text{m}$  versus 300-500  $\mu\text{m}$ ), se ha visto una mayor incidencia de efectos adversos menores con las partículas de menor tamaño (100-300  $\mu\text{m}$ ) (105,106). Sin embargo, la combinación de partículas más pequeñas de PVA (50  $\mu\text{m}$ ) con otras mayores (100  $\mu\text{m}$ ) ha mostrado mejores resultados que usando un único tamaño (PVA 100  $\mu\text{m}$ ), ya que produjo una mayor isquemia, con una mayor reducción del VP, y una mejoría clínica en los pacientes sin diferencias significativas en la incidencia de efectos adversos (112). Este beneficio de combinar partículas de diferente tamaño para una distribución más distal y, por consiguiente, mejores resultados clínicos, no se observó al combinar microesferas de 100-300  $\mu\text{m}$  con 300-500  $\mu\text{m}$  (106). En una revisión sistemática y metarregresión donde se evaluó la relación entre el tamaño de los agentes embolizantes usados en la EAP y los resultados obtenidos en los pacientes, se encontró una relación entre las partículas embolizantes de menor tamaño y una mayor reducción de IPSS después de la EAP. Sin embargo, el análisis de los efectos adversos no mostró una clara relación del tamaño o tipo del agente embolizante con la incidencia de los mismos. Estas conclusiones se deben tomar con precaución debido al escaso número de artículos incluidos en la metarregresión y a la heterogeneidad entre ellos (113). Actualmente no existe consenso sobre el tamaño apropiado de micropartículas para la EAP, aunque se recomienda el uso de microesferas con tamaño 300-500  $\mu\text{m}$  (86).

La isquemia prostática tiene valor clínico, ya que su presencia está relacionada con una mayor reducción del VP y una mejoría clínica en pacientes sometidos a la EAP (92,94,96). Además, la detección de isquemia prostática está considerada un factor predictivo de éxito clínico en la EAP (95,97). Sin embargo, hay pacientes que presentan una mejoría clínica sin la presencia de infarto y disminución del tamaño prostático, por ello existen otros mecanismos subyacentes a la EAP responsables de sus efectos terapéuticos (96).

#### 4.4.2. Apoptosis prostática

Además de la isquemia, la apoptosis es otro de los mecanismos patológicos asociados a la desvascularización producida en la EAP. La privación de oxígeno es una de las causas más frecuentes de daño celular. Su deficiencia a causa de la hipoxia conduce a un fallo en las principales rutas metabólicas dependientes de energía. La energía celular en forma de ATP (del inglés *adenosine triphosphate*) es producida en el interior de las mitocondrias, y es necesaria para el transporte de membrana, síntesis de proteínas, litogénesis, y otras reacciones biológicas. Cuando las células son privadas de oxígeno, existe un riesgo de que fallen los mecanismos esenciales para el funcionamiento celular, con la consiguiente muerte celular. La apoptosis o muerte celular programada ocurre de manera fisiológica en procesos como la embriogénesis, el desarrollo de órganos, y en el mantenimiento de la homeostasis. Sin embargo, cuando los mecanismos de apoptosis se alteran, puede contribuir a la aparición de ciertas enfermedades como el cáncer. Cuando las células sufren un daño irreversible, dependiendo de la naturaleza y severidad del daño, las células mueren por diferentes mecanismos, los más frecuentes son la apoptosis y la necrosis. Cuando el daño es severo, como en el caso de una isquemia, exposición a toxinas, agentes infecciosos, o trauma, causa una rápida forma de muerte celular “accidental” que es la necrosis; donde el daño es demasiado grave para ser reparado, y muchos de los constituyentes celulares fallan. Al contrario, cuando el daño celular es menos grave, o las células necesitan eliminarse durante un proceso fisiológico, se activan unas rutas bioquímicas que conducen a la muerte celular “programada” o apoptosis. A diferencia de la necrosis que siempre está relacionada con procesos patológicos, la apoptosis ocurre en procesos fisiológicos para eliminar las células no deseadas durante el desarrollo normal, y así mantener un número normal de células en el organismo. Sin embargo, también puede darse en situaciones patológicas, tales como mutaciones, estrés celular, radiación, citotóxicos, algunos agentes infecciosos, pero en general cuando se producen daños en el ADN y proteínas o cuando el daño celular es por la privación de señales para la supervivencia celular (114,115).

A pesar de que la necrosis y la apoptosis son dos tipos de muerte celular, existen diferencias entre ellas. En la necrosis, la integridad de la membrana plasmática se pierde y la célula comienza a hincharse, hay un vertido de enzimas al citoplasma, y finalmente una digestión celular. Es por ello que en la necrosis se produce una reacción inflamatoria en el hospedador a causa de la digestión celular, cuya finalidad es la de eliminar los detritus celulares y la restauración del proceso. En la apoptosis, se activan enzimas en el citosol que comienzan a degradar el ADN, y genera pequeños fragmentos de ADN que son rodeados de la membrana plasmática intacta, formando los cuerpos apoptóticos, que son el estadio final del proceso de apoptosis para finalmente ser fagocitados por macrófagos, sin inducir reacción inflamatoria en el hospedador (114,115).

La apoptosis se encuentra regulada por rutas bioquímicas que se activan en respuesta a señales de supervivencia o muerte celular. Existen dos vías de apoptosis, la intrínseca y la extrínseca, que difieren en su inducción y regulación, pero ambas convergen en la activación de caspasas para desencadenar el fenómeno de apoptosis. Las caspasas son enzimas que pertenecen al grupo de las cisteín-proteasas caracterizadas por presentar un residuo de cisteína que media la ruptura de otras proteínas. La vía intrínseca o mitocondrial es la responsable de la apoptosis en la mayoría de los procesos fisiológicos y patológicos. La mitocondria contiene varias proteínas que pueden inducir la activación de caspasas, entre las que destaca el citocromo C. Cuando hay una alteración en la permeabilidad de la membrana mitocondrial, el citocromo C se vierte al citoplasma, que junto con otros cofactores proapoptóticos, inducen la activación de la caspasa 9, y por consiguiente la activación de la cascada de caspasas que conduce a la fragmentación del ADN y formación de cuerpos apoptóticos. La permeabilidad de la membrana mitocondrial está controlada por proteínas de la familia Bcl, compuesta por proteínas pro y antiapoptóticas. En células sanas, proteínas antiapoptóticas, como la Bcl-2 y Bcl-xL, se producen en respuesta a factores de crecimiento y otros estímulos, manteniendo la integridad de la membrana mitocondrial. Cuando las células son privadas de dichos factores de crecimiento y señales de supervivencia, o sufren daños en el ADN y proteínas, hay un cambio en la expresión de proteínas de la familia Bcl a favor de proteínas proapoptóticas, como Bak y Bax. Dichas proteínas se insertan en la membrana mitocondrial y forman canales que permiten el vertido del citocromo C y otras proteínas mitocondriales al citoplasma, activando la cascada de caspasas. La vía extrínseca, o también llamada de receptores de muerte, está mediada por unos receptores expresados en la superficie celular, en su mayoría pertenecientes a la familia del factor de necrosis tumoral (TNF), entre los que destacan TNF tipo I y Fas (CD95). El ligando de Fas (FasL) se encuentra

expresado en la membrana de los linfocitos T citotóxicos. Cuando FasL reconoce células con expresión de Fas, se unen y activan la caspasa 8, que activa a su vez la cascada de caspasas. La vía extrínseca sirve para la eliminación de células diana por los linfocitos T citotóxicos, y de los linfocitos reactivos (114–116).

Los cambios morfológicos que sufren las células apoptóticas se pueden visualizar mediante microscopía electrónica u óptica; mientras que los cambios bioquímicos que suceden durante la apoptosis se pueden determinar por diversas técnicas, como en el caso de la activación de caspasas por métodos de detección de proteínas, la exposición de fosfatidilserina en la membrana plasmática mediante la tinción con Anexina V, o la expresión de genes proapoptóticos (Bax, Bak, etc) mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Otro marcador específico de apoptosis es la fragmentación del ADN que se puede detectar con diferentes técnicas, mediante electroforesis para identificar el patrón de escalera del ADN, el ensayo cometa o también conocido como electroforesis alcalina de células individuales (del inglés *Single Cell Gel Electrophoresis Assay*), y ensayo de TUNEL (del inglés *Terminal deoxynucleotidyl transferase Nick-End Labeling*) (117,118). La técnica de TUNEL fue diseñada en 1992 por Gorczyca et al., (119) y Gavrieli et al., (120) de manera independiente. Esta técnica detecta las hebras de ADN rotas mediante el uso de la endonucleasa TdT (del inglés *terminal deoxynucleotidyl transferase*) que cataliza la unión de desoxirribonucleótidos modificados (dUTP) a los extremos hidroxilos libres de las hebras fragmentadas de ADN. Los dUTPs están marcados y permiten visualizar los fragmentos de ADN, bien directamente o mediante el uso de otros marcadores. La técnica de TUNEL es un método histoquímico estandarizado para la detección y cuantificación de células apoptóticas en células en suspensión, cultivos celulares, y en tejidos. El procedimiento se basa en recoger las células o tejidos, fijarlos, y permeabilizarlos para permitir la penetración de los reactivos de TUNEL en el interior del núcleo, uniéndose los dUTPs marcados a los extremos hidroxilos libres del ADN fragmentados, y así poder visualizarlos mediante microscopía de fluorescencia u óptica. Sin embargo, la fragmentación del ADN no solo ocurre en las células apoptóticas, sino también en otros procesos como la necrosis, o autólisis. Por ello, la técnica de TUNEL tiene el inconveniente que puede causar falsos positivos, marcando células positivas en procesos inflamatorios, necróticos, autolíticos, y en reparación activa del ADN (118,121).

Diversos estudios han utilizado la técnica de TUNEL para la detección de células apoptóticas en próstatas de rata (122–124) y de perros (125,126) tras la castración. Se ha observado que próstatas procedentes de ratas castradas presentaron un incremento de células apoptóticas 1

día después de la castración, alcanzando su pico máximo a los 3 días para luego disminuir hasta entre los 4-10 días (122). El fenómeno de apoptosis debido a la castración es un proceso que se inicia rápidamente en las células epiteliales prostáticas como resultado de un fenómeno de hipoxia prostática causado por una reducción del flujo sanguíneo. Se ha detectado un incremento en la expresión de biomarcadores de hipoxia en próstatas de ratas castradas, apoyando la teoría de que el tejido prostático se convierte en hipóxico después de la castración, y que las células epiteliales prostáticas se afectan especialmente. Se puede concluir que la apoptosis prostática resulta de una isquemia o hipoxia local debido a una disminución del flujo sanguíneo al tejido (123). Esto también conlleva una disminución en la entrada de andrógenos circulantes a la próstata, provocando una disminución en su tamaño.

#### 4.4.3. Privación de andrógenos

Los andrógenos estimulan el crecimiento y diferenciación de las células epiteliales prostáticas. Cuando hay una depleción de andrógenos circulantes, como ocurre en terapias de castración o de bloqueo (terapias antiandrogénicas), las células prostáticas son sometidas a procesos de muerte celular programada o apoptosis. La privación de andrógenos causa un encogimiento o regresión del tejido prostático debido a una pérdida celular por apoptosis junto con una disminución del crecimiento de las células prostáticas (127). Este fenómeno de apoptosis prostática se ha visto en perros tras la castración quirúrgica, con una disminución del tamaño prostático del 70%. La próstata comienza a encoger entre los 7-14 días tras castración, hasta alcanzar la atrofia completa en 3-4 meses (128). Se ha visto que los cambios morfológicos empiezan la primera semana con un cambio gradual en el epitelio glandular, de su forma de columnar a cuboidal para finalmente ser plano a los 3 meses. Además el lumen del epitelio glandular encoge, y disminuye el contenido estromal. En cuanto a la determinación de células apoptóticas mediante ensayo de TUNEL, se detectó un 40% de células TUNEL positivas entre los días 7-14 poscastración, antes del día 14 las células apoptóticas se encontraban principalmente en el epitelio glandular, y a partir del día 14 se afectó el tejido estromal (125,126). Este efecto de atrofia prostática inducida por apoptosis debido a una privación de andrógenos circulantes a la próstata provocado por una castración puede ser similar al efecto inducido por la EAP en la HPB.

Los andrógenos también estimulan la producción de factores de regulación vascular involucrados en la supervivencia de células endoteliales y del músculo liso prostático. En ausencia de andrógenos, esos factores no se producen y conducen a una pérdida de la red de capilares que irriga a la próstata, provocando una disminución del flujo sanguíneo prostático.



La pérdida de células epiteliales prostáticas por apoptosis, no es tanto por un efecto directo de la privación de andrógenos circulantes a próstata, sino por un efecto indirecto que resulta en un ambiente de hipoxia o isquemia en la próstata debido a una pérdida del flujo sanguíneo (127).

#### 4.4.4. Relajación del tono del músculo liso

La EAP induce una hipoxia o anoxia que da lugar a una isquemia local y apoptosis del epitelio y estroma prostáticos. Por lo tanto, también podría dar lugar a una denervación de la zona infartada o apoptótica, con una pérdida de receptores  $\alpha$ -adrenérgicos debido a un daño en las células prostáticas del músculo liso. Esto puede causar una relajación del tono del músculo liso prostático como otro de los mecanismos de acción subyacentes de la EAP (110). Se ha visto que algunos pacientes han mostrado mejoría clínica a pesar de presentar un incremento del VP, e incluso dicha mejoría se pudo observar tras 24 horas de la EAP en algunos casos (71). Obviamente, la reducción del VP no ocurre dentro de las primeras 24 horas, por lo tanto este fenómeno de mejoría de los STUI en pacientes puede ser debido a un efecto de la EAP sobre el componente dinámico de la HPB.

Es interesante tener en cuenta que algunos pacientes pueden sentir una inmediata mejora en los síntomas clínicos, como por ejemplo, un incremento en el flujo urinario aproximadamente 1 hora después de la EAP. Aparte de un posible efecto placebo, la inmediata respuesta puede ser debido a un incremento en los niveles de óxido nítrico tras la EAP (110). La zona de transición de la próstata humana presenta una densa inervación nitrérgica, productora de óxido nítrico, neurotransmisor responsable de la relajación del tejido eréctil del pene, regulación del tono del músculo liso prostático, función glandular secretora, y flujo sanguíneo vascular. El óxido nítrico es sintetizado por la enzima óxido nítrico sintasa a partir de L-arginina, y es liberado a las células del músculo liso, donde estimula la síntesis y acumulación de un segundo mensajero, guanósín monofosfato cíclico que fosforila sitios específicos intracelulares, provocando la relajación de las células del músculo liso por depleción del calcio intracelular y desensibilización de las proteínas contráctiles al calcio. Por el contrario, el guanósín monofosfato cíclico es degradado por la enzima fosfodiesterasa a su forma inactiva, produciendo contracción muscular. El óxido nítrico tiene un papel importante en la inervación autónoma de todos los compartimentos prostáticos, el epitelial, el fibromuscular, y el endotelial. Se ha detectado que próstatas procedentes de pacientes con STUI de tipo obstructivo, presentan una reducción de la enzima óxido nítrico sintasa comparado con próstata normales (129,130). Por lo tanto, el óxido nítrico está relacionado con los procesos de

micción, y mediante el uso de IPDE-5 como el sildenafil, se pueden tratar síntomas de almacenamiento y vaciado en hombres con STUI (129).

En cuanto al efecto de la EAP sobre la vía del óxido nítrico, se ha evidenciado un aumento de la actividad de la óxido nítrico sintasa en isquemias cardiacas y cerebrales, con un rápido incremento en la concentración de óxido nítrico al inicio de la isquemia (131,132). Por lo tanto, la isquemia local que resulta de la EAP puede activar la vía del óxido nítrico, con una sobreproducción del mismo en la próstata, dando finalmente una relajación del músculo liso (110).

En conclusión, la EAP produce una extensiva desvascularización de la próstata hiperplásica, induciendo una necrosis isquémica y apoptosis, además de bloquear la circulación de andrógenos que entran a la próstata, actuando sinérgicamente en la reducción del tamaño prostático como efecto terapéutico. Por otra parte, la EAP puede destruir la innervación prostática, y eliminar el incremento del tono del músculo liso en la HPB, con la consiguiente reducción de la resistencia uretral y aumento del flujo urinario. Sin embargo, se necesitan futuros estudios preclínicos enfocados a los mecanismos de acción de la EAP que permitan desarrollar nuevas estrategias de tratamiento o técnicas para un avance en el manejo de los STUI secundarios a HPB en hombres.

## 5. ESTUDIOS PRECLÍNICOS DE HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA- MODELOS ANIMALES

Debido a la importancia clínica de la HPB en hombres de avanzada edad, el estudio de nuevas terapias que permitan tratar de forma eficaz los STUI en pacientes es todavía un reto. Por ello, el desarrollo de modelos animales en estudios preclínicos es necesario para una mejor comprensión de los procesos patológicos que subyacen a la HPB, así como para el desarrollo de nuevos tratamientos en el manejo de la HPB en hombres. El perro y el chimpancé son los únicos mamíferos no humanos que desarrollan HPB de manera espontánea, quedando restringido por cuestiones éticas, el uso del modelo canino para el estudio de la HPB en hombres (133,134).

### 5.1. *Modelos caninos de hiperplasia prostática benigna*

Actualmente, el modelo de HPB canina está ampliamente aceptado en investigación por su similitud anatómica e histológica a la próstata humana. La próstata es la única glándula sexual

accesoria en el tracto genital de los perros, presenta una forma ovoide, bilobulada por un septo, y está rodeada por una cápsula fibromuscular. La próstata canina envuelve la porción más proximal de la uretra al cuello de la vejiga. Se encuentra localizada en abdomen caudal, dorsal a la sínfisis púbica, ventral al recto, y caudal a la vejiga. La función de la próstata es la de contribuir a la primera y tercera fracción del fluido seminal durante la eyaculación (128,135).

La próstata en perros es histológicamente homogénea, compuesta por componentes de tipo glandular y estromal. La parte glandular está formada por dos capas de células, las células secretoras distribuidas en un epitelio columnar pseudoestratificado y células basales discontinuas (128,135). El tejido glandular está apoyado por una muy fina capa de estroma (10,6% a 24,4%) en contraste con una mayor cantidad de tejido muscular liso presente en la próstata humana (39%) (135).

Sin embargo, existen diferencias entre las próstatas humana y canina. En hombres, la próstata está dividida en zonas claramente definidas con diferente composición histológica, y anatómicamente está fijada a la sínfisis púbica y al recto. Además, la HPB comienza como una lesión nodular en la zona de transición cuyo crecimiento hiperplásico obstruye mecánicamente la uretra, provocando síntomas de obstrucción urinaria en hombres (133,134). Por el contrario, la próstata canina no está anatómicamente fijada ni subdividida en regiones, esto junto el desarrollo hiperplásico uniforme y difuso a lo largo de toda la glándula, hace que el crecimiento glandular sea hacia afuera en todas las direcciones, produciendo una compresión del recto con tenesmo en lugar de STUI como ocurre en hombres. A pesar de que los perros con HPB no suelen presentar síntomas, en algunos casos pueden aparecer signos clínicos como problemas en la micción, dolor en las extremidades posteriores, descarga uretral hemorrágica intermitente y hematuria intermitente o persistente (128,133,134). Por ello, una de las principales limitaciones del modelo canino es que no es recomendable para la evaluación de STUI asociados a la HPB.

A pesar de estas diferencias, la patogénesis de la HPB es muy similar en ambas especies. En general, la avanzada edad y la función testicular son los principales factores responsables de estimular el crecimiento prostático en hombres y perros. Al igual que en hombres, la próstata canina es una glándula andrógeno-dependiente. Los perros machos prepúberes tienen una próstata de pequeña. Con la pubertad, la concentración de testosterona sanguínea aumenta y la próstata comienza a crecer hasta alcanzar su tamaño maduro. Con el avance de la edad y la continua exposición a la testosterona, se desarrolla una hiperplasia prostática con un incremento del tamaño prostático, estableciéndose así la HPB (128,134,136).

Una adecuada selección del modelo animal es crucial para la obtención de resultados fiables y extrapolables a la especie humana. Por ello, el modelo canino de HPB se ha convertido en una herramienta ampliamente usada en investigación para el estudio de la HPB en hombre. Actualmente existen dos tipos de modelo de HPB en perros, el que se desarrolla de manera espontánea y el inducido hormonalmente.

#### 5.1.1. Modelo de hiperplasia prostática benigna espontánea

En los perros, al igual que ocurre en los hombres, la HPB se desarrolla naturalmente. Comienza a partir de los 2-3 años en perros machos no castrados sin predisposición racial, y aumenta su prevalencia con la edad, estando presente casi en el 100% de los perros mayor de 9 años, con un aumento del tamaño prostático de 2-6,5 veces respecto al normal (134,136).

En la HPB canina espontánea existen dos principales hallazgos histológicos, la hiperplasia glandular, y la hiperplasia cística. La HPB comienza como una hiperplasia glandular con un incremento en el tamaño de los alveolos y en la cantidad de epitelio secretor, para posteriormente evolucionar a la hiperplasia cística donde aparece la formación de estructuras císticas caracterizadas por focos de atrofia epitelial dentro de la hiperplasia glandular, dando el típico aspecto de “panal de abeja”. Además este tipo de hiperplasia cística va acompañado de un aumento en la cantidad de estroma. La hiperplasia glandular se encuentra en perros menores de 5-6 años, mientras que la hiperplasia cística aparece en perros de mayor edad (128,134,136). DeKlerk et al., (137) realizó un estudio en 41 beagles con edad comprendida entre 1-10 años para determinar la incidencia, patología y desarrollo de la HPB espontánea. En dicho estudio observó que el tamaño prostático aumentaba con la edad, con un peso medio de  $14,7 \pm 6,4$  g en perros de 1 a 3 años, y de  $23,65 \pm 10,45$  g en aquellos con edades de 5 a 10 años. En los animales más jóvenes (1-3 años), la HPB solo fue identificada en un 25% en contraste con el 88% detectada en los animales de mayor edad (5-10 años). Además, todas las próstatas menores de 12,8 g, a excepción de una, fueron histológicamente normales, en comparación con las próstatas mayores de 18 g que presentaron evidencia patológica de HPB. Por lo tanto, se puede usar como criterio gravimétrico de HPB espontánea próstatas mayores de 18 g (134).

Además de la similitud histopatológica de la HPB entre hombres y perros, también existe semejanza en la de determinación de biomarcadores que permiten una evaluación de los efectos terapéuticos de los tratamientos de la HPB. En el hombre, el PSA es el biomarcador más usado en la clínica para la detección de enfermedades prostáticas. Se ha demostrado que

existe una correlación positiva entre los niveles de PSA y el tamaño prostático, utilizándose para monitorizar la progresión clínica antes y después de un tratamiento. Además, el PSA puede ser usado como predictor de mejora clínica en el tratamiento de STUI (33,138). Sin embargo, en el perro no se puede detectar PSA en sangre o semen, pero tiene un homólogo que es la esterasa específica de la próstata canina (*canine prostate specific esterase*, CPSE por sus siglas en inglés) producida igualmente por las células epiteliales prostáticas bajo control androgénico, principalmente la testosterona. Ambas son enzimas proteasas de serina que guardan un 58% de homología entre ellas. La CPSE se encuentra aumentada en diversas patologías prostáticas canina, como la HPB, la prostatitis bacteriana, o el carcinoma prostático (134,139). Al igual que el PSA, la concentración de CPSE está relacionada con el tamaño prostático, siendo más alta en perros con HPB que sin ella (140,141). La determinación de CPSE es una herramienta válida para la evaluación de nuevas terapias en el modelo canino de HPB espontánea. Actualmente existe un kit comercial validado para la medición de la concentración de CPSE en suero y semen canino mediante técnica ELISA (Odelis® CPSE, Virbac, Francia). Odelis® kit tiene una sensibilidad del 97.1% y una especificidad del 92.7% con un valor de corte de CPSE de 61 ng/mL (54-67 ng/mL) para la identificación de HPB canina (134,140).

A pesar de que la HPB espontánea en perros es un excelente modelo para estudios preclínicos de HPB, la principal limitación es la escasa disponibilidad comercial de perros machos de avanzada edad, haciendo más complicado su uso. Por ello, el desarrollo de la HPB inducida mediante hormonas en perros jóvenes se ha convertido en una alternativa factible y fiable para el estudio de la HPB en hombres.

#### 5.1.2. Modelo de hiperplasia prostática benigna inducida hormonalmente

En el desarrollo de la HPB canina está involucrada la acción de hormonas testiculares, incluyendo la testosterona, DHT, androstanediol y estradiol. En la próstata, se produce la conversión irreversible de la testosterona en DHT por la enzima 5 $\alpha$ -reductasa, y la conversión reversible de 3 $\alpha$ - y 3 $\beta$ -androstanediol en DHT por las enzimas 3 $\alpha$ - y 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa, respectivamente. En un principio se asumió que 3 $\alpha$ -androstanediol era un andrógeno más eficaz que la DHT en la inducción de la HPB canina, ya que la administración de DHT en igual concentración a la de perros con HPB espontánea no indujo hiperplasia prostática. Sin embargo, posteriormente se demostró que 3 $\alpha$ -androstanediol actúa más como un precursor de la DHT prostática en lugar de directamente sobre la hiperplasia prostática (134,142,143).

El primer modelo de HPB canina inducida hormonalmente con androstanediol y estradiol fue descrito por Walsh y Wilson en 1976 (143). El modelo incluía perros mestizos castrados a los que se les administró diferentes protocolos: androstanediol solo, DHT más estradiol, y androstanediol más estradiol. Se preparó una disolución de 25 mg de andrógeno (DHT o androstanediol) y 0,25 mg de estradiol que se administró vía intramuscular 3 veces a la semana durante 1 año. Los cambios más significativos ocurriendo dentro de los primeros 6 meses. Los resultados mostraron que el androstanediol solo causaba un crecimiento prostático similar al de perros no castrados, mientras que androstanediol junto con estradiol provocaba un aumento mayor del tamaño prostático. Por lo tanto, el estradiol tiene un efecto sinérgico junto con el androstanediol para la inducción de la HPB canina.

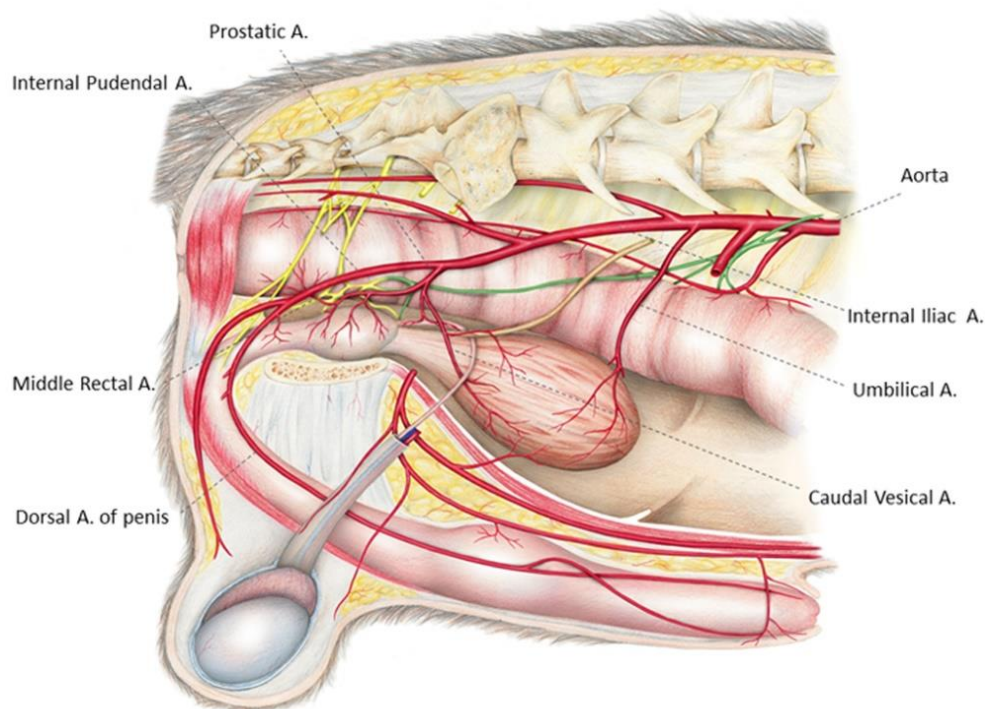
En el estudio de Jacobi et al., (142) se demostró que la castración induce una disminución en las enzimas  $3\alpha$ - y  $3\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa, estando alterado la respuesta de la próstata a la DHT durante las dos primeras semanas a la castración. Sin embargo, se observó que la administración de terapia hormonal pasadas esas dos semanas tenía un efecto positivo sobre la hiperplasia prostática. En el modelo de hiperplasia prostática de Walsh y Wilson no se tuvo en cuenta la administración de la terapia hormonal tras la castración, pudiendo estar alterada la respuesta al tratamiento.

Posteriormente, DeKlerk et al., (137) realizaron un estudio extenso para definir las características histopatológicas de la HPB espontánea en 41 Beagles, descrito anteriormente, y la inducción hormonal de HPB en 105 Beagles bajo condiciones contraladas. Previamente los animales fueron castrados y tras 1 mes, se administraron diferentes protocolos: testosterona, DHT, y  $3\alpha$ -androstanediol solos y en combinación con  $17\beta$ -estradiol, vía intramuscular 3 veces a la semana durante 4 meses. En los animales con solo administración de andrógenos, se observó un aumento del tamaño prostático pero sin cambios histológicos de hiperplasia prostática. Sin embargo, en los animales con terapia hormonal combinada con  $17\beta$ -estradiol se indujo hiperplasia prostática, excepto en el caso de la testosterona que no mostró ninguna incidencia. Tanto el uso de la DHT o  $3\alpha$ -androstanediol junto con  $17\beta$ -estradiol incrementaron significativamente el tamaño prostático, 508% y 451%, respectivamente, además de cambios histológicos de hiperplasia prostática glandular idénticos a los que se produce de manera natural en perros. Sin embargo, la hiperplasia cística no puede ser producida por ningún tratamiento hormonal en perros.

DeKlerk contribuyó al desarrollo de un modelo canino de BPH inducida hormonalmente bajo condiciones controladas que se ha utilizado posteriormente en el estudio de nuevas terapias para la HPB en hombres, entre las que destaca la EAP desarrollada con éxito (144–147).

### 5.2. Embolización de la arteria prostática en experimentación animal

La técnica de la EAP se ha desarrollado en modelo canino, demostrando ser una técnica segura y capaz de inducir infarto y encogimiento prostático (144–147). La viabilidad de la técnica en perros es debido a su condición de desarrollo de HPB, ya sea de manera natural o inducida hormonalmente, y por la presencia de una AP que irriga la glándula. La AP en perros surge de la arteria pudenda interna. Existe una AP derecha e izquierda que llevan sangre de manera independiente a cada lóbulo prostático. Del tronco de la AP surge cranealmente la arteria vesical caudal que irriga la zona del cuello vesical y caudalmente la propia AP que entra dorsal y caudal a la próstata, penetrando y ramificándose en arteriolas para irrigar toda la glándula (128,135) (Figura 8).



**Figura 8: Anatomía de la vasculatura pélvica en el perro.** Imagen cedida por el Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón.

En 2008, Sun et al., (148) describieron por primera vez el desarrollo de la EAP en un modelo animal, concretamente en la especie porcina, demostrando ser una técnica factible, efectiva para inducir encogimiento prostático, y segura para evitar complicaciones mayores o efectos

adversos en la función eréctil. Sin embargo, dicha especie tiene la principal limitación que no desarrolla HPB. En 2009, Jeon et al., (145) realizaron la técnica de la EAP en un modelo canino de HPB inducida hormonalmente. El inconveniente fue que se suspendió el tratamiento hormonal en un grupo de animales tras la EAP, no pudiendo determinar con exactitud si los resultados obtenidos fueron debido a los efectos de la EAP o por la falta hormonal. Posteriormente, en 2011 Sun et al., (144) describieron el desarrollo de la EAP en un modelo canino de HPB inducida hormonalmente sin suspender la administración de hormonas durante todo el estudio. Los resultados mostraron una disminución significativa del VP (33,7-68,3%) en 4 de los 7 animales al mes de la EAP, mientras que en los otros 3 restantes hubo un aumento (142,4-1773%), debido a la acción del tratamiento hormonal durante todo el experimento.

El procedimiento de la EAP en perros se realiza bajo anestesia general y condiciones estériles. Mediante un acceso percutáneo de la arteria femoral derecha, se realiza angiografía de la trifurcación de la arteria aorta abdominal. Posteriormente se cateteriza la AII para obtener una angiografía selectiva. Una vez posicionado la punta del catéter en la rama anterior de la AII, se introduce un microcatéter coaxialmente ayudado con una microguía para cateterizar el tronco común de la AP. Posteriormente, se realiza una angiografía superselectiva de la AP para identificar la arteria vesical caudal y la propia AP. Con el microcatéter correctamente posicionado en la AP se procede a la embolización hasta alcanzar el estasis de la vasculatura, o cuando se observa reflujo hacia la arteria vesical caudal, arteria pudenda interna o arteria rectal media. El procedimiento se repite de igual manera en el lado contralateral, quedando ambos lóbulos prostáticos embolizados (144).

Al igual que en humana, para la EAP canina se han usado diferentes partículas embolizantes, entre las que destacan las partículas de PVA y microesferas de diversos tamaños, demostrando ser un procedimiento seguro y eficaz (144,145,149). En el estudio de Brook (149) se evaluó la influencia de diferentes tamaños de microesferas, 100-300  $\mu\text{m}$ , 300-500  $\mu\text{m}$ , y 500-700  $\mu\text{m}$ . La embolización con microesferas de 300-500  $\mu\text{m}$  y 500-700  $\mu\text{m}$  mostraron mejores resultados que con 100-300  $\mu\text{m}$ , consiguiendo una reducción del VP del 44.1 %, 44.4 %, y 23%, respectivamente. Además las microesferas de mayor tamaño (300-500  $\mu\text{m}$  y 500-700  $\mu\text{m}$ ) mostraron una mayor destrucción del parénquima prostático detectado por cambios de perfusión en RMN, aunque la necrosis fue más frecuente y mayor con el uso de partículas más pequeñas (100-300  $\mu\text{m}$ ) pero sin diferencias significativas con el resto. Por ello, concluyen que el uso de microesferas de mayor tamaño presenta mejores resultados en la EAP en un modelo canino. También se ha investigado el uso de microesferas cargadas con fármaco para el



tratamiento de la HPB en modelo canino, concretamente con bleomicina, que es un agente esclerosante que induce una reacción inflamatoria en el endotelio vascular, resultando en una destrucción de los vasos. Los resultados preliminares mostraron que los animales embolizados con microesferas cargadas con bleomicina presentaron una mayor isquemia prostática al mes comparados con aquellos que usaron microesferas no cargadas ( $75,3\% \pm 3,0$  vs  $62,0\% \pm 7,1$ ;  $p < 0.006$ ), y mayor reducción del VP a los 3 meses ( $61,5\% \pm 6,7$  vs  $46,1\% \pm 3,8$ ;  $p < 0.001$ ), respectivamente (147). Sin embargo, el uso de agentes embolizantes líquidos para la EAP no está descrito en modelo canino, siendo necesario una investigación preclínica que permita conocer sus posibles aplicaciones clínicas para el manejo de la HPB en hombres, así como su viabilidad y seguridad. La importancia de la selección del agente embolizante más óptimo para la EAP reside en que puede correlacionarse con mejores resultados clínicos en pacientes.



# HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

## 1. HIPÓTESIS

La EAP es una técnica mínimamente invasiva utilizada para el tratamiento de la HPB sintomática, gracias a que consigue aliviar los STUI con una baja tasa de complicaciones asociadas en pacientes. Sin embargo, se necesitan nuevas modificaciones de la técnica para mejorar algunos de sus inconvenientes como son la embolización no dirigida o la reaparición de los síntomas. Por ello, una de las estrategias ha sido desarrollar un nuevo concepto de oclusión de la arteria prostática mediante un agente embolizante líquido en un modelo canino de HPB espontánea. Para ello, se han definido las siguientes hipótesis:

**H1:** El modelo canino de HPB espontánea es un modelo preclínico reproducible, seguro y útil para el desarrollo de nuevas técnicas mínimamente invasivas con resultados extrapolables a la práctica clínica para el tratamiento de STUI secundarios a HPB en pacientes.

**H2:** La EAP provoca una desvascularización intraprostática inducida por una isquemia permanente que conlleva a una necrosis del tejido prostático y, consecuentemente, a un encogimiento prostático.

**H3:** La OAP induce un efecto de castración intraprostática que resulta directamente de dos principales mecanismos de acción, la isquemia prostática y la ablación de andrógenos intraprostáticos. Ambos efectos patológicos pueden actuar sinérgicamente e inducir una disminución del tamaño prostático.

**H4:** Los mecanismos de acción de la OAP son similares a la EAP; inducir una isquemia prostática y, posteriormente, un encogimiento sustancial de la próstata. Sin embargo, la oclusión del riego sanguíneo prostático por la OAP puede resultar predominantemente en apoptosis en lugar de necrosis, como ocurre comúnmente en EAP.

**H5:** La OAP con Onyx® puede presentar beneficios potenciales sobre la EAP, como puede ser disminuir el riesgo de embolización no dirigida a otros territorios orgánicos próximos por anastomosis existentes con la arteria prostática.

**H6:** El uso de Onyx® puede reducir la probabilidad de recanalización de la arteria prostática previamente ocluida, aumentando la durabilidad de los efectos terapéuticos.

## 2. OBJETIVOS

### *Objetivo general*

El objetivo principal de esta tesis doctoral es desarrollar una modificación de la técnica actual de embolización de la arteria prostática, basada en la oclusión del tronco común y ramas principales de la arteria prostática mediante la administración de un agente embolizante líquido (Onyx®) en un modelo canino de HPB, cuya finalidad es su aplicación clínica para el tratamiento de la HPB sintomática en pacientes.

### *Objetivos específicos*

- Evaluar la viabilidad de la EAP con microesferas en un modelo canino de HPB espontánea y determinar su eficacia para inducir encogimiento prostático, así como su seguridad en cuanto a las complicaciones asociadas a la técnica.
- Evaluar la viabilidad de la técnica de OAP en un modelo canino de HPB espontánea.
- Evaluar la eficacia de la OAP en la reducción del tamaño prostático mediante diferentes mecanismos de acción, como son la inducción de isquemia prostática, apoptosis prostática, y ablación de andrógenos intraprostáticos.
- Evaluar la seguridad de la técnica de OAP, así como sus posibles complicaciones relacionadas a la misma.
- Estudiar la duración terapéutica de la OAP durante un tiempo prolongado de 6 meses de seguimiento.
- Comparar la eficacia y la seguridad entre ambas técnicas de la EAP y la OAP en un modelo canino de HPB espontánea.

# JUSTIFICACIÓN UNITARIA DE LA TESIS

La HPB es una enfermedad muy común en hombres de avanzada edad, siendo un asunto de gran impacto sobre la salud de los pacientes y la sanidad. Actualmente, los tratamientos médicos y quirúrgicos no están exentos de efectos secundarios en los pacientes, así como de recidivas o fallos en la terapia. Por ello, el desarrollo de un tratamiento efectivo, seguro y económico para el manejo de los STUI asociados a la HPB es un reto en el cual se está trabajando en investigación traslacional para su potencial aplicación clínica.

Con el desarrollo de nuevas técnicas mínimamente invasivas para el tratamiento de la HPB se ha conseguido aminorar las complicaciones asociadas a las técnicas quirúrgicas rutinarias, como son la RTUP y prostatectomía, con buenos resultados en la mejora de los síntomas urinarios; convirtiéndose así en una opción de tratamiento para pacientes con STUI secundarios a HPB. Entre las técnicas desarrolladas en la última década, se encuentran la embolización de la arteria prostática, que ha demostrado ser una técnica segura y eficaz para el alivio de los STUI a corto y largo plazo, sin afectar la función sexual de los pacientes.

El empleo de modelos experimentales permite valorar la seguridad y eficacia de nuevas técnicas o dispositivos durante un tiempo controlado, posibilitando la extracción de conclusiones que dirijan en un futuro su análisis y aplicación a nivel clínico. En concreto, para el estudio de la HPB se emplea el modelo canino, ya que reproduce las condiciones de la HPB en pacientes gracias a sus similitudes anatómicas e histológicas con la próstata humana. Además, este modelo resulta idóneo para evaluar la respuesta de un tratamiento al obtener resultados que son extrapolables a la práctica clínica. Todo ello permite que se puedan desarrollar nuevas terapias para el tratamiento de la HPB en pacientes con relevancia clínica.

Con el presente trabajo de investigación se pretende avanzar en los resultados previamente obtenidos en la EAP en un modelo canino de HPB espontánea, mostrando su eficacia y seguridad para el tratamiento de la HPB en pacientes, y que en la actualidad ya se ha trasladado satisfactoriamente del laboratorio a la práctica clínica, con un porcentaje de éxito del 98%. Además, se ha desarrollado una modificación de la convencional técnica de la EAP consistente en la oclusión de la arteria prostática mediante el uso de un agente embolizante líquido, con el fin de inducir un efecto terapéutico de castración intraprostática, basado en los mecanismos de acción de apoptosis prostática isquémica y ablación de andrógenos intraprostáticos, siendo el propósito del presente proyecto.

La ejecución de los experimentos para tal fin se han desarrollado en el Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón, dedicado a la investigación y a la formación en técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas con aplicación clínica. Cabe destacar el potencial y amplia experiencia del equipo investigador en el campo de la enfermedad prostática, siendo pioneros en el desarrollo de la EAP en modelo animal, y que ha sido difundido a la comunidad científica a través de comunicaciones a congresos y publicaciones en revistas científicas a nivel internacional.

Esta tesis se enmarca en el desarrollo de una nueva terapia mínimamente invasiva que sea segura y eficaz en el tratamiento de la HPB en pacientes. El éxito de este proyecto de investigación reside en proporcionar un estudio preliminar y evidencia científica de una nueva técnica mínimamente invasiva, la OAP, que pueda usarse en ensayos clínicos en pacientes con la finalidad de ser una opción terapéutica para pacientes con HPB, e incluso pudiéndose implementar en pacientes con cáncer de próstata localizado, como sustitutivo a la terapia convencional de privación de andrógenos usada en la práctica clínica, debido a la introducción de un nuevo efecto terapéutico de castración o ablación de andrógenos intraprostáticos.

# RESULTADOS

Los resultados científicos de esta tesis doctoral están estructurados en tres bloques que engloban los diferentes artículos científicos que la componen.

BLOQUE I: ACTUALIDAD DE LA EMBOLIZACIÓN DE LA ARTERIA PROSTÁTICA COMO TRATAMIENTO MÍNIMAMENTE INVASIVO PARA SÍNTOMAS DEL TRACTO URINARIO INFERIOR ASOCIADOS A LA HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA EN PACIENTES

- Lucas-Cava V, Sánchez-Margallo FM, Insausti-Gorbea I, Sun F. **Comparative efficacy and safety of prostatic urethral lift versus prostatic artery embolisation for benign prostatic hyperplasia: a systematic review and network meta-analysis.** BJU International. 2022 Apr 13. Epub ahead of print. doi: 10.1111/bju.15748. PMID:35417622  
Impact Factor (Journal Citation Reports 2020): 5.588 (Q1). Puesto 15/89 en la categoría de UROLOGY & NEPHROLOGY.

BLOQUE II: DESARROLLO DE UN MODELO PRECLÍNICO CANINO PARA EL ESTUDIO DE TÉCNICAS MÍNIMAMENTE INVASIVAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA.

- Lucas Cava V, Sánchez Margallo FM, Báez Díaz C, Dávila Gómez L, Lima Rodríguez JR, Sun F. **Prostatic artery embolization with polyethylene glycol microspheres: evaluation in a canine spontaneous benign prostatic hyperplasia model.** CVIR Endovasc. 2020 Sep 6;3(1):44. doi: 10.1186/s42155-020-00130-5. PMID: 32886265.
- Lucas-Cava V, Sánchez-Margallo FM, García-Martínez V, López-Sánchez C, Báez-Díaz C, Dávila-Gómez L, Lima-Rodríguez JR, Sun F. **Prostatic artery embolization: magnetic resonance image (MRI) findings in the early detection of prostate infarction in a canine spontaneous benign prostatic hyperplasia model.** Transl Androl Urol. 2021 Feb;10(2):869-878. doi: 10.21037/tau-20-1320. PMID: 33718088.  
Impact Factor (Journal Citation Reports 2020): 3.15 (Q2). Puesto 48/89 en la categoría de UROLOGY & NEPHROLOGY. Puesto 4/8 en la categoría de ANDROLOGY.

- Lucas-Cava V, Sánchez Margallo FM, Dávila Gómez L, Lima Rodríguez JR, Sun F. **Prostatic Artery Occlusion versus Prostatic Artery Embolization for the Management of Benign Prostatic Hyperplasia: Early Results in a Canine Model.** Br J Radiol. 2022 Jun 28. Ahead of print. doi: 10.1259/bjr.20220243.
- Impact Factor (Journal Citation Reports 2020): 3.039 (Q2). Puesto 61/133 en la categoría de RADIOLOGY, NUCLEAR MEDICINE & MEDICAL IMAGING.

### BLOQUE III: ESTUDIO PATOFISIOLÓGICO DE LA OCLUSIÓN DE LA ARTERIA PROSTÁTICA EN LA PRÓSTATA CANINA

- Lucas-Cava V, Sánchez-Margallo FM, Moreno-Lobato B, Dávila-Gómez L, Lima-Rodríguez JR, García-Martínez V, López-Sánchez C, Sun F. **Prostatic artery occlusion: Initial findings on pathophysiological response in a canine.** Transl Androl Urol. In review, 2022.



## Review

# Comparative efficacy and safety of prostatic urethral lift vs prostatic artery embolization for benign prostatic hyperplasia: a systematic review and network meta-analysis

Vanesa Lucas-Cava<sup>1</sup> , Francisco Miguel Sánchez-Margallo<sup>2,3</sup>, Iñigo Insausti-Gorbea<sup>4</sup> and Fei Sun<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Endoluminal Therapy and Diagnosis Unit and <sup>2</sup>Scientific Director, Jesús Usón Minimally Invasive Surgery Centre, Cáceres, <sup>3</sup>CIBER de enfermedades cardiovasculares, Madrid, and <sup>4</sup>Department of Interventional Radiology, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Spain

V. L.-C. and F. M. S.-M. contributed equally to this study.

### Objective

To assess and compare the clinical efficacy and safety of prostatic urethral lift (PUL) and prostatic artery embolization (PAE) for the treatment of lower urinary tract symptoms (LUTS) in patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) by means of a systematic review and network meta-analysis.

### Methods

A systematic literature search was performed using PubMed and Web of Science from inception to March 2021 to identify randomized controlled trials (RCTs) that compared PUL or PAE with either transurethral resection of the prostate (TURP) or sham procedures as control interventions. Qualitative and quantitative analyses were performed to pool the data on direct and indirect comparisons between interventions using STATA 14.

### Results

Eight RCTs with 675 participants were included in our network meta-analysis. Quantitative synthesis revealed that TURP was the most efficacious intervention for clinical (International Prostate Symptoms Score and quality of life) and functional outcomes (maximum urinary flow rate and post-void residual urine volume), and was associated with a lower reintervention rate compared with PAE (risk ratio [RR] 2.08 with 95% confidence interval [CI] 0.96 to 4.51) and PUL (RR 2.33 with 95% CI 0.50 to 10.86), although the difference were not statistically significant. Indirect comparison indicated that PUL and PAE resulted in similar outcomes. PAE was associated with fewer minor adverse events (AEs; RR 0.75 with 95% CI 0.48 to 1.18) and PUL with fewer major AEs (RR 0.72 with 95% CI 0.17 to 3.13) when compared with TURP. Whilst PAE had a better ranking with regard to improvement of most clinical and functional outcomes, PUL was the best ranked procedure regarding erectile function, as measured by the International Index of Erectile Function 5, but no significant difference was observed.

### Conclusion

Current evidence suggests that PUL and PAE have similar clinical efficacy and safety profiles in the management of LUTS associated with BPH. However, the quality of evidence is relatively low because of the paucity of RCTs available, and results should be interpreted with caution.

### Keywords

prostatic urethral lift, prostatic artery embolization, benign prostatic hyperplasia, network meta-analysis, transurethral resection of prostate, #UroBPH, #Urology

## Introduction

Lower urinary tract symptoms related to BPH (LUTS/BPH) is a common condition in middle-aged and elderly men. The prevalence of moderate-to-severe LUTS increases progressively with age. It has been estimated that LUTS/BPH may occur in more than 50% of men over the age of 50 years, and in 80% on average among men over the age of 70 years [1]. Although medical therapy is recommended as first-line treatment in patients with bothersome LUTS, 20–70% of patients will become non-compliant or discontinue medication because of limited efficacy or side effects, and will ultimately require surgical intervention [2]. TURP has been the ‘gold standard’ surgical procedure in the treatment of LUTS/BPH for decades. TURP has been found to result in significant improvement in international prostate symptoms score (IPSS), quality of life (QoL), maximum urinary flow rate ( $Q_{max}$ ), and post-void residual urine volume (PVR). However, TURP may be associated with early complications including bleeding requiring blood transfusion (2%), acute urinary retention (4.5%), clot retention (4.9%), UTI (4.1%), bladder neck stenosis (4.7%) and urethral stricture (3.8%), as well as delayed complications including incontinence (0.6%), erectile dysfunction (12%), and retrograde ejaculation (66.1%) [3,4]. In order to minimize TURP-related complications, specifically incontinence and sexual dysfunction, and maximize symptom relief and patient satisfaction, multiple minimally invasive therapies (MITs) have been reported. Unfortunately, conventional MITs, such as transurethral needle ablation (TUNA) and transurethral microwave therapy (TUMT), have largely fallen out of favour in clinical practice during the last 10 years, and TUNA and TUMT have not been recommended in European Association of Urology (EAU) guidelines since 2019 due to high reintervention rates and lower effectiveness in comparison with TURP [5]. By contrast, some new MITs, such as prostatic urethral lift (PUL) and prostatic artery embolization (PAE), have recently emerged and have gained in popularity, and both were recommended in the recent EAU guidelines [6]. In addition to their reported clinical efficacy, PUL and PAE both have the advantage of relatively high clinical safety without compromising sexual function, which has led to increasing interest among patients being counselled on treatment options for LUTS/BPH [7–10]. However, clinical reports of randomized controlled trials (RCTs) involving head-to-head comparisons between PUL and PAE are not available in the current literature. By means of network meta-analysis (NMA), we conducted an indirect comparison to assess the current evidence on the clinical efficacy and safety of PUL and PAE in the management of LUTS/BPH.

## Methods

A systematic review and NMA were performed in accordance with the Cochrane Collaboration recommendations [11], and

the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) Extension Statement for NMA [12]. The review protocol was specified in advance and registered on the PROSPERO website (register number: CRD42021247119).

## Study Eligibility and Search Strategy

The included studies were adhered to the ‘PICOS’ (Population Intervention Comparator Outcomes Study design) framework: 1, population: men with moderate or severe LUTS; 2, intervention: PAE and PUL; 3, comparator: TURP or sham procedures; 4, outcomes: IPSS, QoL,  $Q_{max}$ , PVR, IIEF-5, minor and major adverse events (AEs; according to Clavien–Dindo classification), and reintervention; 5, study design: RCTs. In the event of data duplication, the reports with the longest follow-up data were selected.

A systematic search was conducted of the PubMed and Web of Science databases for relevant literature from inception to 25 March 2021 without language or other types of restriction. A manual literature search was also performed to identify RCTs in the ClinicalTrials.gov database, the WHO International Clinical Trials Registry Platform, and Grey Literature repository. Relevant studies reported in recent systematic reviews and meta-analyses were also reviewed. The full search strategy is presented in the supplementary material.

## Selection of Studies and Data Extraction

Two review authors (V.L.C. and F.S.) independently screened the titles and abstracts using an online systematic review tool (Parsifal). For each potentially relevant study, the full-text article was assessed for eligibility. Discrepancies in article selection were resolved through consensus. Baseline data and post-procedure outcomes were extracted from the selected studies for the NMA. The outcomes were classified into short- (12 months or less) and long-term (24 months) outcomes. If outcomes at 12 months were not available, the follow-up closest to 12 months was used for evaluation. Missing data or non-published works were requested by contacting the original authors to guarantee the eligibility.

## Quality Assessment

Quality assessment of all included studies was performed using the Cochrane Collaboration tool (RoB 2) for evaluation of risk of bias in randomized trials [13]. Two reviewers (V.L.C. and F.S.) conducted the assessments independently, and disagreement was resolved via consensus. For each included study, signalling questions were answered to assess the risk of bias arising from the following five domains: 1, randomization process; 2, deviations from the intended

interventions; 3, missing outcome data; 4, measurement of outcomes; and 5, selection of reported results. Each individual bias item was assessed as 'low risk', 'high risk', or 'some concerns', giving an overall risk-of-bias judgement for each included study.

#### Data synthesis and Analysis

Dichotomous outcomes were analysed by risk ratio (RR) with 95% CIs and continuous outcomes were analysed according to mean difference (MD) with 95% CIs to estimate the effect size. Heterogeneity was assessed by a visual inspection of forest plots and subsequently tested using the  $I^2$  statistic. A random effect model was applied for data pooling,  $I^2 > 50\%$ , otherwise, a fixed effect model was used. A traditional pairwise meta-analysis was performed for the new interventions, PAE and PUL, compared independently with either TURP or a sham procedure. Statistical significance for pooled results was set at  $P < 0.05$ .

If important heterogeneity was found, the exploration of possible sources of potential effect modifiers was investigated by performing an inconsistency test at two levels: a global approach to test the overall inconsistency and a local approach using a node-splitting model to identify separately the evidence for a particular comparison into direct and indirect evidence, and their differences. The presence of inconsistency was determined using a  $P$  value  $< 0.05$  [14,15].

According to the frequentist framework, NMA was performed separately for each outcome to determine the treatment effect estimate, combining direct and indirect evidence for all pairwise comparisons simultaneously [14,15]. In terms of IPSS, QoL, PVR, AEs and reinterventions, a negative effect size value indicates improved outcome, whereas a positive effect size value indicates an improvement in  $Q_{max}$  and IIEF-5 score. In addition, the rank probabilities of interventions with respect to each outcome were calculated, and an intervention hierarchy was obtained using the surface under the cumulative ranking curve (SUCRA), where the highest SUCRA value corresponds to the best intervention [14,16]. The meta-analysis was performed using STATA 14 software (StataCorp. 2015, Stata Statistical Software: Release 14; StataCorp LP, College Station, TX, USA) through a network module based on the *mvmeta* command for multiple intervention comparisons with the restricted maximum likelihood approach.

#### Results

The flowchart in Fig. 1 shows the search process used to identify eligible RCTs. A total of 2672 records were obtained from the two major databases, and two records from other sources. After removing 864 duplicated articles, 1810 articles were identified for initial screening of titles and abstracts,

from which 19 potentially relevant publications were retrieved for full-text review. Of the remaining 19 full-text articles, eight eligible RCTs were selected for NMA with a total of 675 participants. One RCT was finally excluded due to no author response to our request for missing data. Details of the included studies and baseline characteristics of patients are shown in Tables 1 and 2, respectively.

#### Risk of Bias Assessment

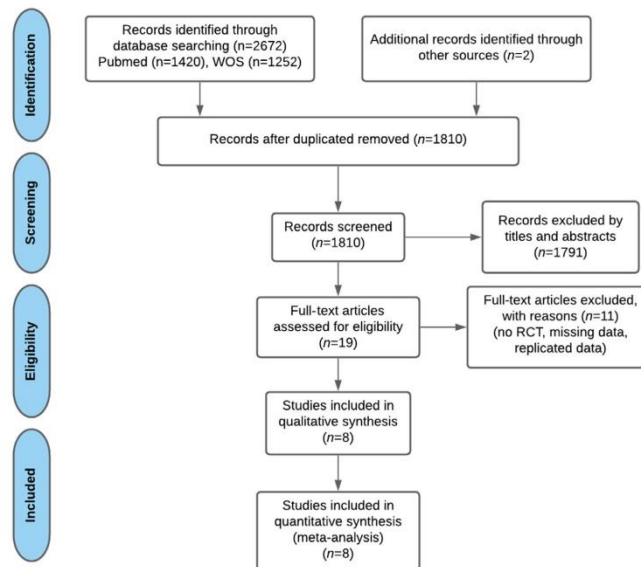
Risk of bias assessment using the Cochrane Collaboration tool is shown in Fig. S1 of Appendix S1. Five out of eight RCTs had an *a priori* registered protocol, and were assessed for selective outcome reporting [17–21]. Only one study [20] was considered to have an overall low risk of bias. By contrast, three studies (37.5%) were considered to have an overall high risk of bias [22–24]: two studies [22,23] were judged to have a high risk bias for the missing outcome data domain and one study [24] for the measurement of outcome domain. Four other studies [17–19,21] were considered to have an overall risk of bias of 'some concerns', largely due to concerns regarding the randomization domain and the domain of deviations from intended interventions.

#### Qualitative Synthesis

Assessment of heterogeneity among the included RCTs was carried out by a visual inspection of forest plots and subsequently tested using the  $I^2$  statistic. A summary of the pairwise comparisons for each outcome is provided in the supplementary material (Appendix S1: Fig. S2). Overall, the pooled analyses showed substantial heterogeneity and statistical significance ( $I^2 > 50\%$ ;  $P < 0.05$ ) among trials for all urological outcomes in the short- and long-term when PAE and PUL were compared with each common comparator, either TURP or sham, except for  $Q_{max}$  in the short term compared with sham procedure ( $I^2 = 25.0\%$ ,  $P = 0.248$ ) and QoL in the long term compared with TURP ( $I^2 = 49.6\%$ ,  $P = 0.138$ ). The IIEF-5 was used in four RCTs for short-term follow-up [17,19,20,22]. Heterogeneity could not be evaluated in comparison with the sham procedure because there was only one study of each intervention, PAE and PUL [20]. In the remaining three studies [17,19,22], heterogeneity was substantial but not statistically significant in the short term ( $I^2 = 62.9\%$ ,  $P = 0.067$ ). Regarding AEs, heterogeneity was also substantial but not significant for minor AEs when compared with TURP ( $I^2 = 65.3\%$ ,  $P = 0.013$ ). Heterogeneity was zero for reintervention.

Due to the high heterogeneity among trials in pairwise comparisons, inconsistency was tested before conducting an NMA for each outcome. In the global inconsistency test, there was no statistically significant difference in IPSS ( $P = 0.529$ ), QoL ( $P = 0.615$ ),  $Q_{max}$  ( $P = 0.804$ ), PVR

Fig. 1 Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) flow-chart. RCT, randomized controlled trial; WOS, Web of Science.



( $P = 0.860$ ), IIEF-5 ( $P = 0.990$ ), or minor and major AEs ( $P = 0.733$  and  $P = 0.550$ ). In addition, there was no significant difference in direct and indirect comparisons between interventions assessed by a node-splitting model (Appendix S1: Table S1). Nevertheless, it was not possible to assess inconsistency in reintervention and outcomes at long-term due to the lack of closed loops in the network interventions (14,15).

#### Quantitative Synthesis

A network diagram is presented in Fig. 2. This NMA includes eight eligible RCTs, six of which used TURP as a control intervention to test PAE [17,18,22–24] and PUL [19], and two of which used a sham procedure as the control in comparison with PUL [20] and PAE [21].

#### Urological Outcomes

The NMA and comparative effects of interventions are shown in Fig. 3 and Table 3 and Appendix S1: Table S2. For short-term clinical and functional outcomes, PAE and PUL may result in little to no difference compared with TURP in IPSS (PAE: MD 1.00 with 95% CI  $-1.44$  to  $3.43$ ; PUL: MD 4.75 with 95% CI  $0.11$  to  $9.38$ ), QoL (PAE: MD 0.12 with 95% CI  $-0.49$  to  $0.74$ ; PUL: MD 0.63 with 95% CI  $0.54$  to  $1.80$ ) and

$Q_{max}$  (PAE: MD  $-4.85$  with 95% CI  $-9.84$  to  $0.14$ ; PUL: MD  $-8.64$  with 95% CI  $-17.99$  to  $0.71$ ). Regarding PVR in the short term, no significance was noted between PAE and TURP (MD 1.48 with 95% CI  $-6.17$  to  $9.14$ ), both of which were significantly superior to PUL. With regard to long-term data, neither PAE nor PUL showed significant differences in comparison with TURP, except with regard to  $Q_{max}$ , in which TURP showed significant improvement compared with PUL (MD 11.20 with 95% CI  $2.17$  to  $20.23$ ). SUCRA probability analyses indicated that TURP ranked highest for all outcomes in both short- and long-term evaluation; furthermore, PAE ranked higher than PUL for all the above outcomes except long-term PVR.

The pairwise meta-analysis for each outcome is shown in the supplementary material (Appendix S1: Fig. S2). When MITs were compared with TURP, [17–19,22–24], the pooled estimates for urological outcomes in the short-term were not significantly different between interventions with regard to IPSS (MD 1.68, 95% CI  $-0.40$  to  $3.76$ ;  $P = 0.113$ ), QoL (MD 0.20, 95% CI  $-0.34$  to  $0.74$ ;  $P = 0.469$ ) and PVR (MD 8.26, 95% CI  $-1.19$  to  $17.72$ ;  $P = 0.087$ ), whereas for  $Q_{max}$  (MD  $-5.35$ , 95% CI  $-9.27$  to  $-1.44$ ;  $P = 0.007$ ) there was a significant difference in favour of TURP.

Compared with sham procedures [20,21] the pooled estimates indicated a statistically significant difference in favour of new

Comparative efficacy and safety of prostatic urethral lift vs prostatic artery embolization for benign prostatic hyperplasia

**Table 1** Characteristics of the included studies.

Study	Study type	Intervention	Follow-up, months	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Primary outcomes	Secondary outcomes
Gao et al. 2014 [24]	Prospective parallel RCT	PAE: unilateral or bilateral; 355-500 µm microspheres TURP: bipolar	24	IPSS >7 after failed medical therapy with washout 2 or more weeks, PV 20–100 mL, $Q_{max}$ <15 mL/s	Detrusor hyperactivity or hypocontractility, urethral stricture, prostate cancer, diabetes mellitus, and previous prostate, bladder neck or urethral surgery	IPSS, QoL, $Q_{max}$ , PV, PVR, PSA, peri- and postoperative data, AEs	
Camevale et al. 2016 [22]	Prospective RCT	PAE bilateral; 300-500 µm microspheres TURP: monopolar	12	Age >45 years; IPSS >19; LUTS refractory to medical treatment for at least 6 months, negative screening for prostate cancer, PV 30–90 mL, BOO confirmed	Renal failure, bladder calculi or diverticula, suspected prostate cancer, urethral stenosis, neurogenic bladder disorders	IPSS, QoL, $Q_{max}$ , PV, PVR, PSA, IIEF-5, AEs	Bladder contractility index, BOO index
Gratzke et al. 2017 [19]	Prospective, multinational RCT	PUL: UroLift® implants TURP: monopolar and bipolar	24	Age ≥ 50 years, IPSS >12, $Q_{max}$ ≤ 15 mL/s, PVR <350 mL, PV <60 mL, sexually active within 6 months before the index procedure, SHIM score >6, positive response to MSHQ-EJ, Incontinence Severity Index <4	Active UTI, bacterial prostatitis within 1 year, cystolithiasis within 3 months, obstructive median lobe, current urinary retention, current urethral conditions, previous TURP or laser procedure, pelvic surgery or irradiation, PSA ≥10 ng/L with history of prostate or bladder cancer, severe cardiac comorbidities, anticoagulants within 3 days, other comorbidity contraindicative TURP and PUL, unwilling to report sexual function	IPSS, QoL, BPH II, $Q_{max}$ , PVR, SHIM, MSHQ-EJ, AEs	PGI, SF-12, Jenkins sleep questionnaire
Zhu et al. 2018 [23]	Parallel RCT	PAE: bilateral; 100-300 and 300-500 µm microspheres TURP: monopolar	12	Patients with BPH diagnosed without contraindication to PAE or TURP, without history of surgery, without history of medical treatment with 5-alpha-reductase inhibitors	Severe abnormality in liver or kidney function, and severe stricture of the urethra, prostate cancer, stricture of the neck of urinary bladder, UTI, or neurogenic disorder of bladder, severe cardiac and cerebral disorder or disorder of coagulation system	IPSS, QoL, $Q_{max}$ , PV, PVR, PSA and AEs	
Abt et al. 2021 [17]	Open-label RCT (non-inferiority trial)	PAE: unilateral or bilateral; 250-400 µm microspheres TURP: monopolar	24	Men >40 years, TURP indicated, refractory or not willing to medical treatment, PV 25–80 mL, IPSS >8, $Q_{max}$ <12 mL/s or urinary retention	Severe atherosclerosis, aneurysmatic changes or severe tortuosity in the aortic bifurcation or internal iliac arteries, acontractile detrusor, neurogenic lower urinary tract dysfunction, urethral stenosis, bladder diverticulum, bladder stone, allergy to intravenous contrast media, prostate cancer, renal failure	IPSS	$Q_{max}$ , QoL, PVR, PV, IIEF, CPSP, PSA, AEs
Insausti et al. 2020 [18]	Prospective randomized non-inferiority clinical trial	PAE: bilateral; 300-500 µm microspheres TURP: bipolar	12	Age >60 years; BPH-related LUTS refractory to medical treatment for at least 6 months, TURP indicated, IPSS ≥8, QoL ≤3, $Q_{max}$ ≤10 mL/s or urinary retention	Advanced atherosclerosis and tortuosity of iliac arteries, non-visualization of the prostatic artery or other accessory arteries on CT angiography, urethral stenosis, detrusor failure or neurogenic bladder, glomerular filtration rate <30 mL/min, prostate cancer	$Q_{max}$ and IPSS	QoL, PV, PVR, IIEF-5, PSA

Table 1 (continued)

Study	Study type	Intervention	Follow-up, months	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Primary outcomes	Secondary outcomes
Roehrborn et al. 2013 [20]	Multicenter randomized blinded trial	PUL: UroLift® implants Sham procedure: Rigid cystoscopy	3	Age >50 years, without prior surgical treatment, washouts of 2 weeks for alpha-blocker, 3 months for 5 $\alpha$ -reductase inhibitors and 3 days for anticoagulants, IPSS $\geq$ 13, $Q_{max}$ $\leq$ 12 mL/s with 125 mL voided volume, PV 30–80 mL	Median lobe obstruction, retention, PVR >250 mL, active infection, PSA >10 ng/mL (unless negative biopsy), cystolithiasis within 3 months, bacterial prostatitis within 1 year	IPSS	QoL, BPH II, IIEF, MSHQ-EJD
Pisco et al. 2020 [21]	Parallel RCT	PAE: unilateral or bilateral; 300–500 $\mu$ m microspheres Sham procedure: catheterization of one prostatic artery	6	Age >45 years, diagnosis of LUTS/BPH, severe LUTS with IPSS $\geq$ 20, QoL $\leq$ 3 after a minimum 6 months treatment with alpha-blockers, $Q_{max}$ <12 mL/s, PV >40 mL, acceptance of risk of developing sexual dysfunction, successful catheterization of one prostatic artery	Prostatic artery not feasible for PAE, previous surgical or invasive prostate treatment, prostatitis, prostate or bladder cancer or pelvic irradiation, UTI, neurogenic bladder or LUTS secondary to neurological disease, advanced atherosclerosis and tortuosity of iliac and prostatic arteries, renal insufficiency, bladder diverticula or stones, detrusor failure, acute urinary retention, uncontrolled disease, bleeding disorder, hypersensitivity or contraindication to tamsulosin, mental disorder, participation in a study of any investigational drug or device, administration of 5 $\alpha$ -reductase inhibitors in the previous 2 week and 4 months	IPSS, QoL	BPH II, IIEF-15, PV, $Q_{max}$ , PVR, PSA
Gao et al. 2014 [24]	Prospective parallel RCT	PAE: 355–500 $\mu$ m microspheres TURP: bipolar	24	IPSS >7 after failed medical therapy with washout 2 or more weeks, PV 20–100 mL, $Q_{max}$ <15 mL/s	Detrusor hyperactivity or hypocontractility, urethral stricture, prostate cancer, diabetes mellitus, and previous prostate, bladder neck or urethral surgery	IPSS, QoL, $Q_{max}$ , PV, PVR, PSA, peri and postoperative data, AEs	
Camevale et al. 2016 [22]	Prospective RCT	PAE: 300–500 $\mu$ m microspheres TURP: monopolar	12	Age >45 years; IPSS >19; LUTS refractory to medical treatment for at least 6 months, negative screening for prostate cancer, PV 30–90 mL, BOO confirmed	Renal failure, bladder calculi or diverticula, suspected prostate cancer, urethral stenosis, neurogenic bladder disorders	IPSS, QoL, $Q_{max}$ , PV, PVR, PSA, IIEF-5, AEs	Bladder contractility index, BOO index
Gratzke et al. 2017 [19]	Prospective, multinational RCT	PUL: UroLift® implants TURP	24	Age $\geq$ 50 years, IPSS >12, $Q_{max}$ $\leq$ 15 mL/s, PVR <350 mL, PV $\leq$ 60 mL, sexually active within 6 months before the index procedure, SHIM score >6, positive response to MSHQ-EJD, Incontinence Severity Index <4	Active UTI, bacterial prostatitis within 1 year, cystolithiasis within 3 months, obstructive median lobe, current urinary retention, current urethral conditions, previous TURP or laser procedure, pelvic surgery or irradiation, PSA $\geq$ 10 ng/L with history of prostate or bladder cancer, severe cardiac comorbidities, anticoagulants within 3 days, other comorbidity contraindicative for TURP and PUL, unwilling to report sexual function	IPSS, QoL, BPH II, $Q_{max}$ , PVR, SHIM, MSHQ-EJD, AEs	PGH, SF-12, Jenkins sleep questionnaire

Comparative efficacy and safety of prostatic urethral lift vs prostatic artery embolization for benign prostatic hyperplasia

Table 1 (continued)

Study	Study type	Intervention	Follow-up, months	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Primary outcomes	Secondary outcomes
Zhu et al. 2018 [23]	Parallel RCT	PAE:100-300 and 300-500 $\mu$ m microspheres TURP	12	Patients with BPH diagnosed without contraindication to PAE or TURP, without history of surgery, without history of medical treatment of 5-alpha-reductase inhibitors	Severe abnormality in liver or kidney function, and severe stricture of the urethra, prostate cancer, stricture of the neck of urinary bladder, UTI, or neurogenic disorder of bladder, severe cardiac and cerebral disorder or disorder of coagulation system	IPSS, QoL, $Q_{max}$ , PV, PVR, PSA and AEs	
Abt et al. 2021 [17]	Open-label RCT (non-inferiority trial)	PAE: 250-400 $\mu$ m microspheres TURP: monopolar	24	Men >40 years, TURP indicated, refractory or not willing to medical treatment, PV 25-80 mL, IPSS >8, $Q_{max}$ <12 mL/s or urinary retention	Severe atherosclerosis, aneurysmatic changes or severe tortuosity in the aortic bifurcation or internal iliac arteries, acontractile detrusor, neurogenic lower urinary tract dysfunction, urethral stenosis, bladder diverticulum, bladder stone, allergy to intravenous contrast media, prostate cancer, renal failure	IPSS	$Q_{max}$ , QoL, PVR, PV, IIEF, CPSI, PSA, AEs
Insausti et al. 2020 [18]	Prospective randomized non-inferiority clinical trial	PAE: 300-500 $\mu$ m microspheres TURP: bipolar	12	Age >60 years; BPH-related LUTS refractory to medical treatment for at least 6 months, TURP indicated, IPSS $\geq$ 8, QoL $\leq$ 3, $Q_{max}$ $\leq$ 10 mL/s or urinary retention	Advanced atherosclerosis and tortuosity of iliac arteries, non-visualization of the prostatic artery or other accessory arteries on CT angiography, urethral stenosis, detrusor failure or neurogenic bladder, glomerular filtration rate <30 mL/min, prostate cancer	$Q_{max}$ and IPSS	QoL, PV, PVR, IIEF-5, PSA
Roehrborn et al. 2013 [20]	Multicenter randomized blinded trial	PUL: Uralift® implants Sham procedure: Rigid cystoscopy	3	Age >50 years, without prior surgical treatment, washouts of 2 weeks for alpha-blocker, 3 months for 5-alpha-reductase inhibitor and 3 days for anticoagulants, IPSS $\geq$ 13, $Q_{max}$ $\leq$ 12 mL/s with 125 mL voided volume, PV 30-80 mL	Median lobe obstruction, retention, PVR >250 mL, active infection, PSA >10 ng/mL (unless negative biopsy), cystolithiasis within 3 months, bacterial prostatitis within 1 year	IPSS	QoL, BPH II, IIEF, MSHQ-EJ
Pisco et al. 2020 [21]	Parallel RCT	PAE: 300-500 $\mu$ m microspheres Sham procedure: catheterization of one prostatic artery	6	Age >45 years diagnosis of LUTS/BPH, severe LUTS with IPSS $\geq$ 20, QoL $\leq$ 3 after a minimum 6 months treatment with alpha-blockers, $Q_{max}$ <12 mL/s, PV >40 mL, acceptance of risk of developing sexual dysfunction, successful catheterization of one prostatic artery	Prostatic artery not feasible for PAE, previous surgical or invasive prostate treatment, prostatitis, prostate or bladder cancer or pelvic irradiation, UTI, neurogenic bladder or LUTS secondary to neurological disease, advanced atherosclerosis and tortuosity of iliac and prostatic arteries, renal insufficiency, bladder diverticula or stones, detrusor failure, acute urinary retention, uncontrolled disease, bleeding disorder, hypersensitivity or contraindication to tamsulosin, mental disorder, participation in a study of any investigational drug or device, administration 5-alpha-reductase inhibitor, finasteride and dutasteride, in the previous two weeks and four months, respectively	IPSS, QoL	BPH II, IIEF-15, PV, $Q_{max}$ , PVR, PSA

AE, adverse event; BPH II, BPH Impact Index; CPSI, Chronic Prostatitis Symptoms Index; IIEF-5, International Index of Erectile Function 5; MSHQ-EJ, Male Sexual Health Questionnaire for Ejaculatory Dysfunction; PAE, prostatic artery embolisation; PGI, Patient Global Impression of Improvement; PUL, prostatic urethral lift; PV, prostate volume; PVR, post-void residual urine volume;  $Q_{max}$ , maximum urinary flow rate; QoL, quality of life; RCT, randomized controlled trial; SF-12, 12-item Short-Form Health Survey; SHIM, Sexual Health Inventory for Men.

**Table 2** Patient baseline characteristics of clinical studies included in the network meta-analysis.

Study	Intervention, patients	Age, years	IPSS	QoL	Q <sub>max</sub> , mL/s	PVR, mL	PV, mL	PSA, ng/mL	IIIEF-5 score
Gao et al. 2014 [24]	PAE: 47	67.7 ± 8.7	22.8 ± 5.9	4.8 ± 0.8	7.8 ± 2.5	126.9 ± 68.8	64.7 ± 19.7	3.6 ± 2.0	NA
	TURP: 48	66.4 ± 7.8	23.1 ± 5.8	4.6 ± 0.7	7.3 ± 2.3	115.4 ± 69.1	63.5 ± 18.6	3.7 ± 1.9	NA
Carnevale et al. 2016 [22]	PAE: 15	63.5 ± 8.7	25.3 ± 3.6	4.7 ± 0.6	7.0 ± 3.6	127 ± 99.9	63 ± 17.8	3.4 ± 2.2	14.3 ± 6.8
	TURP: 15	66.4 ± 5.6	27.6 ± 3.2	4.6 ± 0.8	9.7 ± 3.8	78.3 ± 73.3	56.6 ± 21.5	3.2 ± 2.5	12.5 ± 6.6
Gratzke et al. 2017 [19]	PUL: 45	63 ± 6.8	22 ± 5.7	4.7 ± 1.1	9.2 ± 3.5	86 ± 72	38 ± 12	2.4 ± 1.8	20 ± 4.9
	TURP: 35	65 ± 6.4	23 ± 5.9	4.8 ± 1.2	9.5 ± 3.2	102 ± 87	41 ± 13	2.6 ± 2.1	18 ± 5.5
Zhu et al. 2018 [23]	PAE: 20	61.1 ± 4.4	25.63 ± 4.28	5.83 ± 1.28	8.25 ± 2.36	97.13 ± 9.71	81.21 ± 6.34	8.97 ± 3.04	NA
	TURP: 20	62.4 ± 4.9	26.22 ± 4.35	5.74 ± 1.33	8.47 ± 2.39	96.42 ± 9.62	82.09 ± 6.47	8.95 ± 2.86	NA
Abt et al. 2021 [17]	PAE: 48	65.7 ± 9.3	19.38 ± 6.37	4 ± 0.29	7.47 ± 4.14	168.5 ± 52.19	52.8 ± 32	4.2 ± 5.4	15.15 ± 2.26
	TURP: 51	66.1 ± 9.8	17.59 ± 6.17	4.24 ± 0.32	7.25 ± 4.46	230.7 ± 58.74	56.5 ± 31.1	4.5 ± 5.6	13.10 ± 2.23
Insauti et al. 2020 [18]	PAE: 23	72.4 ± 6.2	25.8 ± 4.64	4.5 ± 1.04	7.7 ± 2.0	34.5 ± 65	60.0 ± 21.6	3.5 ± 2.8	15.7 ± 7.2
	TURP: 22	71.8 ± 5.5	26.0 ± 7.29	4.7 ± 1.09	7.0 ± 2.5	54.7 ± 251	62.8 ± 23.8	4.4 ± 8.7	13.8 ± 6.8
Roehrborn et al. 2013 [20]	PUL: 140	67 ± 8.6	22.2 ± 5.4	4.6 ± 1.1	8.9 ± 2.2	85.5 ± 69.2	44.5 ± 12.4	2.4 ± 2	13.0 ± 8.4
	Sham procedure: 66	65 ± 8.0	24.4 ± 5.8	4.7 ± 1.1	8.8 ± 2.2	87.7 ± 72.4	40.9 ± 10.8	2.1 ± 1.6	13.5 ± 8.5
Pisco et al. 2020 [21]	PAE: 40	63.9 ± 5.8	25.9 ± 3.9	4.35 ± 0.5	7.5 ± 2.9	139.2 ± 105.4	83.1 ± 47.7	3.86 ± 3.2	NA
	Sham procedure: 40	63.7 ± 6.2	26.9 ± 3.9	4.50 ± 0.5	7.2 ± 2.6	129.1 ± 101.4	75.8 ± 28.1	3.32 ± 2.2	NA

IIIEF-5, International Index of Erectile Function 5; NA, not available; PAE, prostatic artery embolization; PV, prostate volume; PVR, post-void residual urine volume; PUL, prostatic urethral lift; QoL, quality of life; Q<sub>max</sub>, maximum urinary flow rate.

methods with regard to IPSS (MD -10.17, 95% CI -15.90 to -4.44;  $P = 0.001$ ), QoL (MD -21.65, 95% CI -2.57 to -0.74;  $P = 0.000$ ) and Q<sub>max</sub> (MD 2.70, 95% CI 1.45 to 3.96;  $P = 0.000$ ). With regard to PVR, the pooled analysis did not show a significant difference between techniques (MD -17.21, 95% CI -80.21 to 45.78;  $P = 0.592$ ).

Pairwise meta-analysis could only be conducted in 3 RCTs which described long-term urological outcomes comparing either PAE or PUL with TURP [17,19,24]. The pooled analysis showed a significant improvement in QoL in favour of TURP regarding new methods (PAE and PUL); however, in the remaining urological outcomes (IPSS, Q<sub>max</sub>, PVR) there were no any statistically significant differences between techniques.

### Erectile Function

Network meta-analysis results and comparative effects of IIIEF-5 could be only analysed in the short term because there was no long-term heterogeneity ( $I^2 = 0\%$ ,  $P = 0.888$ ). Although the estimates from the NMA did not show any differences between interventions, TURP may result in worse erectile function compared with PUL (MD -3.00, 95% CI -8.69 to 2.69) but better erectile function compared with PAE (MD 1.17, 95% CI -6.62 to 4.28). SUCRA probability analyses showed that PUL had the highest ranking, followed by TURP and PAE.

In pairwise comparison, pooled analyses for erectile function [17,19,22] showed that there was no significant difference between interventions compared with TURP (MD 0.72, 95% CI -3.51 to 4.97;  $P = 0.739$ ) in the short term, whereas in the long term the pooled estimate was statistically significant

in favour of new methods with regard to TURP (MD 3.51, 95% CI 0.86 to 6.16;  $P = 0.009$ ).

### Adverse Events

Network meta-analysis and comparative effects analysis suggested the new techniques may result in fewer minor and major AEs compared with TURP, but the CIs included substantial benefits and harms. No significant difference was identified between PUL and PAE, although PUL showed a higher number of minor AEs (RR 1.25 with 95% CI 0.58 to 2.68), and a lower number of major AEs (RR 0.87 with 95% CI 0.15 to 5.01) compared with PAE. Probability analyses by SUCRA ranked the interventions in the following order: PAE, PUL and TURP for minor AEs and PUL, PAE and TURP for major AEs.

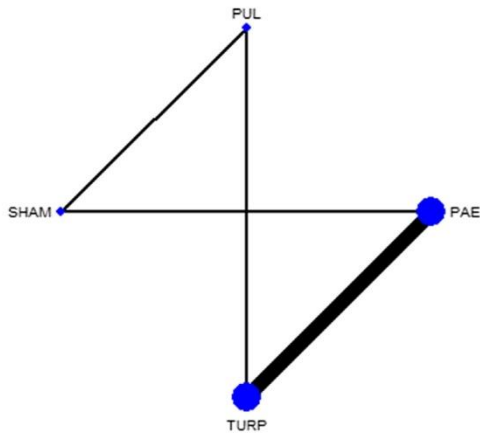
In pairwise comparisons of AEs regarding TURP [17–19,22–24], the pooled data showed no statistically significant difference for both minor (RR 0.81, 95% CI 0.59 to 1.11,  $P = 0.198$ ) and major AEs (RR 0.82, 95% CI 0.44 to 1.51,  $P = 0.502$ ). When PUL and PAE were compared with sham [20,21], the pooled analyses of complications showed statistically significant difference in favour of sham procedures for minor complications (RR 1.56, 95% CI 1.24 to 1.95,  $P = 0.000$ ); however, there was no statistically significant difference for major AEs between PUL and PAE (RR 3.30, 95% CI 0.41 to 26.28,  $P = 0.259$ ).

### Reinterventions

Although NMA and comparative effects analysis indicated that PUL and PAE were associated with a higher number of reinterventions in patients compared with TURP, no



**Fig. 2** Network plot of the interventions evaluated in this network meta-analysis. PAE, prostatic artery embolization; PUL, prostatic urethral lift.



significant difference was found in the CIs (PAE: RR 2.08 with 95% CI 0.96 to 4.51; PUL: RR 2.33 with 95% CI 0.50 to 10.86). The indirect comparison between PUL and PAE showed almost the same effect (RR 1.12 with 95% CI 0.20 to 6.30).

### Discussion

At present, TURP remains the standard surgical procedure for men with bothersome moderate-to-severe LUTS secondary to BPH. However, patients have shown increasing interest in new MITs that are emerging as promising alternatives, although some MITs are still considered under clinical investigation [6,25]. In the absence of direct head-to-head clinical trials between new therapies, the relative efficacy and safety could be evaluated through a mixed intervention comparison using NMA. Our initial idea was to conduct an NMA of the new alternative MITs described in the recent EAU guidelines [6], such as PAE, PUL (UroLift®), convective water vapour energy ablation (Rezüm™ system), and even (i)TIND, in comparison with the gold standard technique TURP for the management of BPH-related LUTS. However, the lack of RCTs reported in the literature on the latter two techniques, Rezüm and (i)TIND, precluded us from including them in the meta-analysis. This systematic review presents the latest evidence from available RCTs that compared PAE or PUL vs the gold standard TURP or sham procedures, and reports the findings of our NMA.

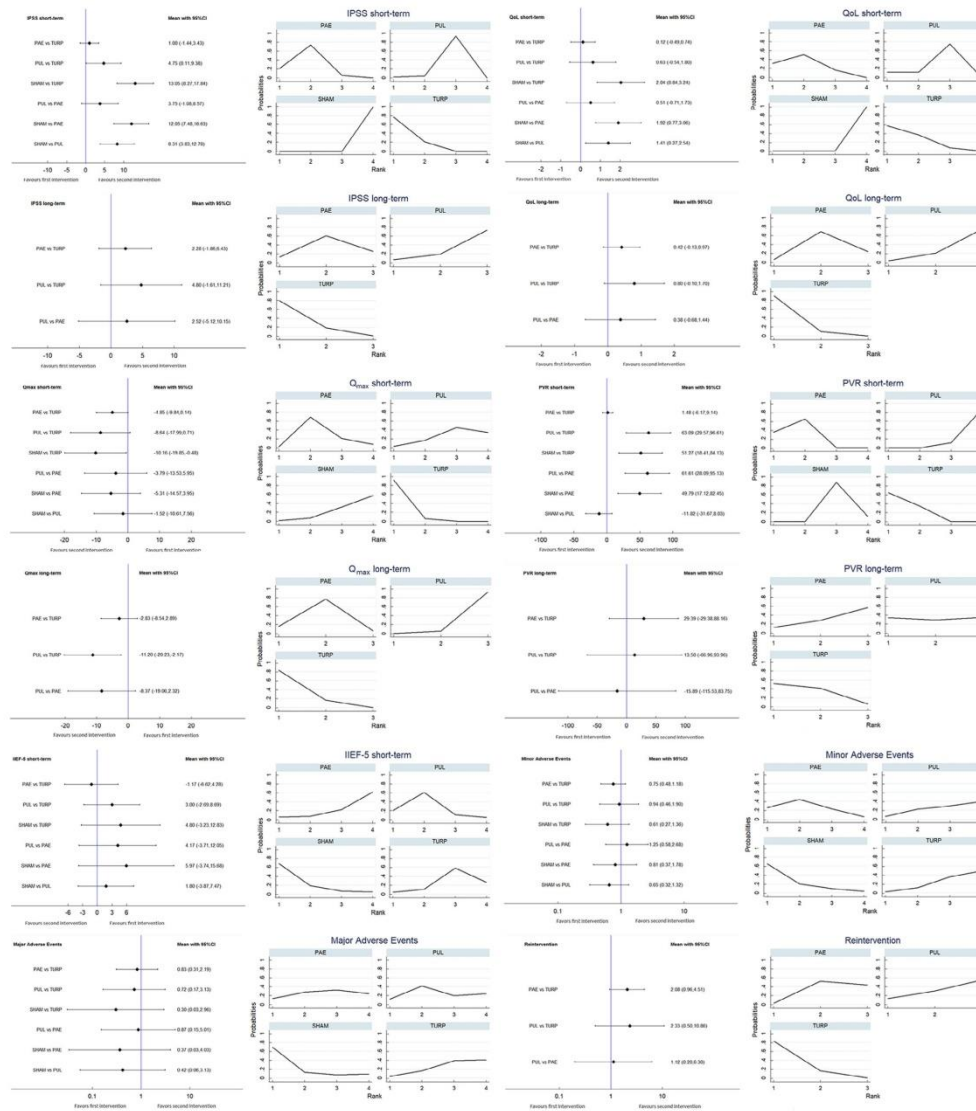
This meta-analysis included eight eligible RCTs. Firstly, a qualitative assessment of each individual study was performed using risk of bias. Three studies were rated as having high risk

of bias due to no description of missing participant data during the survey and there was misunderstanding of measurement of AEs in the study by Gao et al.[24], which reported eight events in the PAE group vs four events in the TURP group. Interestingly, three out of the eight events in the PAE group corresponded to technical failure and five to clinical failure. According to Clavien–Dindo classification ‘failure to cure’ should not be considered as a complication [26]. The results reported in the study by Gao et al. [27] had been disputed previously. Their use may therefore have introduced a bias in the final estimates in this NMA. In addition, there were some concerns with regard to the randomization process because of the lack of description during the trial, the impossibility of the blinding process in participants and clinicians due to the nature of the treatment, and the absence of a prior registered protocol with outcomes analysed in accordance with a prespecified analysis plan. On the other hand, it was not possible to assess the risk of bias across studies by funnel plot asymmetry due to the low number of RCTs included in this NMA. According to the recommendations in the Cochrane Handbook, at least 10 studies are necessary to test the asymmetry by funnel plot since otherwise the power of the test would be too low to distinguish chance from real asymmetry [11]. Therefore, the evidence of results obtained in this meta-analysis should be interpreted with caution due to the use of RCTs with high risk of bias, which may have led to biased final results in this NMA.

Before the quantitative analysis, the qualitative synthesis was evaluated according to heterogeneity in pairwise comparisons, and the assumption of transitivity by consistency test in each outcome [14,28]. Pairwise meta-analyses based on subgroups of new interventions were performed separately. The overall heterogeneity was high due to the variability in baseline characteristics among the selected studies, including the numbers of patients, inclusion criteria, types of procedure and durations of follow-up. The heterogeneity was derived mainly from PAE trials for which there was no homogeneity in study design. The Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE) has published a compilation of recommendations for PAE including indications and contraindications in patients, and requirements for the procedure and follow-up, among others, with the goal of achieving standardization of PAE in clinical practice [29]. To explore possible sources of heterogeneity among the results of studies, subgroup analyses based on potential effect modifiers are commonly used. Although possible covariates were identified by assessing the data extracted from trials included, such as the PAE technique used (bilateral or unilateral embolization vs bilateral embolization), the TURP technique used (monopolar TURP vs bipolar TURP), patient age (younger than 65 years vs older than 65 years), the severity of LUTS (IPSS score < 19 vs > 19) and baseline prostate volume ( $\leq 40$  mL vs > 40 mL), we were not able to conduct subgroup analyses partially due to the lack of relevant data

Review

**Fig. 3** Interval plots in each outcome evaluated in the network meta-analysis. IIEF-5, International Index of Erectile Function 5; PAE, prostatic artery embolisation; PUL, prostatic urethral lift; PVR, post-void residual urine volume;  $Q_{max}$ , maximum urinary flow rate; QoL, quality of life.



**Table 3** Surface under the cumulative ranking curve and probability ranking in the network meta-analysis.

Follow-up	Intervention	Ranking	SUCRA
IPSS	TURP	1st	92.3
		2nd	71.5
		3rd	36.2
Long-term	TURP	1st	89.2
		2nd	43.9
		3rd	16.9
QoL	TURP	1st	83.2
		2nd	71.8
		3rd	44.6
Long-term	TURP	1st	94.4
		2nd	41.0
		3rd	14.6
Q <sub>max</sub>	TURP	1st	97.1
		2nd	55.6
		3rd	29.8
Long-term	TURP	1st	91.3
		2nd	55.2
		3rd	3.6
PVR	TURP	1st	88.1
		2nd	78.5
		3rd	4.0
Long-term	TURP	1st	73.2
		2nd	50.4
		3rd	26.3
IIEF-5	TURP	1st	65.7
		2nd	31.4
		3rd	19.5
Minor adverse events	TURP	1st	63.7
		2nd	31.7
		3rd	22.1
Major adverse events	TURP	1st	47.5
		2nd	43.7
		3rd	27.6
Reintervention	TURP	1st	91.4
		2nd	29.4
		3rd	29.2

reported in the included studies. Another important reason not to perform a subgroup analysis was the limited number of included studies since the Cochrane Handbook strongly recommends at least 10 observations (i.e. 10 studies in a meta-analysis) for each covariate in order to produce useful findings in subgroup analyses [11]. Accordingly, to detect the presence of effect modifiers which might affect the interpretation of the treatment effects in this NMA, we used the global inconsistency test and a node-splitting model. No effect modifiers were found, supporting the assumption of transitivity for the subsequent NMA [12,14,28].

It should be noted that, even though there were no significant differences in patient characteristics at baseline between interventions in all the RCTs included in this NMA, one of the variables which might affect results after the procedure was baseline prostate volume [30]. At present, EAU

guidelines recommend TURP as the standard treatment for patients with prostate size ranging from 30 to 80 mL, whereas PUL is indicated in smaller prostates (<70 mL) and in prostates without middle lobe obstruction [6]. Patients with prostate volumes <80 mL can be treated with most types of transurethral procedures, but in large prostates (>100–120 mL), the treatment options are more limited, since patients with large prostates are generally not good candidates for minimally invasive transurethral procedures because effectiveness is lower. In cases of patients with large prostates, enucleation procedures such as holmium laser enucleation of the prostate should be considered as an alternative to TURP or open prostatectomy, although laser enucleation procedures have the main drawback of a long learning curve and require specific endourological equipment which is not available in all institutions [6,31,32]. However, PAE has been reported to be a safe and efficacious treatment in patients with prostate volumes of up to 100 mL or larger [33,34]. However, PAE has been reported to be a safe and effective treatment in patients with prostate volumes of up to 100 mL or larger that can be performed under local anaesthesia in patients with associated cardiopulmonary comorbidities; therefore, PAE might be reserved for those patients with larger prostates and those not suitable for procedures requiring general anaesthesia such as TURP or enucleation techniques [31]. Although the aforementioned strength of PAE has been widely accepted in clinical practice, the present NMA in the included trials, there were no significant differences in prostate volume at baseline between patients who underwent TURP and PAE. Therefore it could not demonstrate that PAE has the advantage to be an effective technique for treatment of large prostates in comparison with TURP.

The main finding from our quantitative analysis was that both PAE and PUL had similar effects with regard to improvement in subjective outcomes (IPSS and QoL) compared with TURP, but were less effective with regard to improvement in objective outcomes (Q<sub>max</sub> and PVR), although TURP was more effective to improve subjective outcomes in comparison with MITs (PAE and PUL), there were no significant differences. However, in objective outcomes, TURP was superior than MITs, but the differences were either minimal or no significant in the improvement of Q<sub>max</sub> and PVR. The greater improvement of objective outcomes in TURP can be explained by the fact that TURP removes greater amount of prostatic tissue creating a wider-open prostatic fossa, and consequently a greater relief of BOO [35]. Recent meta-analyses have also demonstrated that TURP produces better improvements in most patient outcomes compared with PAE [36–39] and PUL [35,40,41]. However, there are discrepancies regarding the effectiveness of PAE and PUL when compared with TURP. These are largely attributed to variability in the studies included in the meta-analyses, since some used both non-randomized trials and RCTs due

to the scarcity of RCTs published [36,37,40]. This may have introduced a bias in their results, which should therefore be interpreted with caution.

To date, there are no head-to-head trials directly comparing the clinical efficacy and safety of PAE vs PUL. To address this, NMA can provide an indirect comparison by combining different interventions for the treatment of BPH. Our NMA suggests that PAE was numerically superior to PUL in all clinical (IPSS and QoL) and functional outcomes ( $Q_{max}$  and PVR) at short- and long-term evaluation, with the exception of long-term PVR for which PUL led to a better result. However, no significant difference was found in any of the above indirect comparisons. In a recent NMA, which included PUL and PAE along with other MITs [42], the authors also found no significant difference. However, PUL led to the best results with regard to erectile function and major complications, whereas patients who underwent PAE had the lowest number of minor complications, although again no significant difference was observed. The advantage of the new interventions is their minimally invasive nature, leading to better postoperative sexual function and fewer AEs. The safety profile of PUL has been demonstrated in recent RCTs [8,43] and meta-analyses [35,40,41]. Similarly, PAE is also believed to have fewer side effects relating to sexual function and to result in fewer AEs [44,45]. However, in our NMA, PAE was the worst intervention with regard to erectile function. A major reason for this finding is the inclusion of data from the study by Carnevale et al. [22], in which the patients in the PAE group had worse IIEF-5 scores ( $12.6 \pm 7.7$ ) compared with those who underwent TURP ( $16.1 \pm 5.7$ ). This could be responsible for the worse erectile function results after PAE observed in our results.

Another concern regarding the new MITs is the durability of their effectiveness. A common risk associated with PUL and PAE is insufficient LUTS relief and, in time, a second surgical procedure may be required to achieve adequate symptom resolution. Our findings suggest that both PAE and PUL have a higher reintervention rate than TURP. Similarly, other studies have also reported that new therapies lead to higher retreatment rates in patients compared with TURP [17,19,22,23,44]. Procedures involving resection and ablation of prostatic tissue achieve a lower urethral resistance to urination, leading to a lower retreatment rate [35]. Of note, it has been reported that retreatment incidence in patients treated with PUL increased with longer-follow-up, and was estimated to be 4.3% less than 1 year, reaching 13.6% over 5 years [43,46]. The limited retreatment data, and particularly the lack of long-term studies, indicate that our findings should be interpreted with caution.

The strength of this study is that it provides an indirect comparison of PUL vs PAE by means of NMA for the

management of LUTS related to BPH in patients. This NMA includes TURP as a comparator as well as sham procedures, thus maximizing the number of included studies and participants. Major clinical outcome measures (IPSS, QoL,  $Q_{max}$ , PVR, erectile function, major and minor AEs, and reintervention rate) were compared both at short and long term. Major clinical outcomes measures were compared both in the short and long term, obtaining evidence regarding the effectiveness and safety of two new methods, PAE and PUL. However, the study has some limitations. The main limitation was the low number of published RCTs on PUL and PAE, with only a trial of each one comparing PUL versus TURP and sham procedure, and another one on PAE versus sham procedure. The limited number of included studies did not allow the generation of funnel plots, and the risk of publication bias may have been underestimated. Conclusions should therefore be drawn with caution. In addition, the inconsistency test could not be evaluated for some outcomes, especially long-term and reintervention outcomes, because of the lack of closed loops in the network interventions. Furthermore, other new MITs, such as TIND or Temporarily implanted nitinol device (iTIND) and convective radiofrequency water vapour therapy (Rezüm), were not included in the NMA because RCTs comparing these with TURP are not yet available. Lastly, due to the lack of evaluation of ejaculatory function (Male Sexual Health Questionnaire for Ejaculatory Dysfunction) in most included clinical trials on PAE, this relevant outcome was finally excluded from our analyses.

In conclusion, TURP remains the gold standard approach to the management of BPH-related LUTS. The new MITs, PUL and PAE, were comparable with each other regarding to clinical efficacy and safety. Although PAE was demonstrated to be more efficacious in improving the most urological outcomes in comparison with PUL, but PUL resulted in better erectile function and lower major complication rate after intervention, although no statistically significant differences were found in the present NMA. Nevertheless, the quality of evidence used was relatively low because of the paucity of RCTs, and their methodological shortcomings and relatively short follow-up periods. More high-quality RCTs with long-term follow-up are needed for future evaluation.

### Acknowledgements

This study was supported by grants IB18129 and GR21201 from Plan Regional de Investigación, Consejería de Economía, Ciencia y Agenda Digital, Junta de Extremadura, and Fondo Europeo de Desarrollo Regional.

### Disclosure of Interests

The authors have no competing interests.

## References

- Egan KB. The epidemiology of benign prostatic hyperplasia associated with lower urinary tract symptoms: prevalence and incident rates. *Urol Clin North Am* 2016; 43: 289–97
- Cindolo L, Pirozzi L, Sountoulides P et al. Patient's adherence on pharmacological therapy for benign prostatic hyperplasia (BPH)-associated lower urinary tract symptoms (LUTS) is different: is combination therapy better than monotherapy. *BMC Urol* 2015; 15: 96
- Ahyai SA, Gilling P, Kaplan SA et al. Meta-analysis of functional outcomes and complications following transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic enlargement. *Eur Urol* 2010; 58: 384–97
- Poulakis V, Ferakis N, Witzsch U, de Vries R, Becht E. Erectile dysfunction after transurethral prostatectomy for lower urinary tract symptoms: results from a center with over 500 patients. *Asian J Androl* 2006; 8: 69–74
- Gravas S, Cornu JN, Drake MJ et al. EAU guidelines on the management of male lower urinary tract symptoms benign prostatic obstruction (BPO). *Eur Assoc Urol* 2018. Available at: <https://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/>. Accessed June 2021
- Gravas S, Cornu JN, Drake MJ et al. EAU guidelines on management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms LastName(LUTS), inclu. Benign Prostatic Obstruction (BPO). *Eur Urol* 2021. Available at: <https://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/>. Accessed June 2021
- Sonksen J, Barber NJ, Speakman MJ et al. Prospective, randomized, multinational study of prostatic urethral lift versus transurethral resection of the prostate: 12-month results from the BPH6 study. *Eur Urol* 2015; 68: 643–52
- Mcvary KT, Gange SN, Shore ND et al. Treatment of LUTS secondary to BPH while preserving sexual function: randomized controlled study of prostatic urethral lift. *J Sex Med* 2014; 11: 279–87
- Marzano L, Thiounn N, Pereira H et al. Prostatic artery embolization allows to maintain full sexual activity in patients suffering from bothersome lower urinary tracts symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2020; 43: 1202–7
- Excellence C. NICE Guidance - Prostate artery embolisation for lower urinary tract symptoms caused by benign prostatic hyperplasia: © NICE (2018) Prostate artery embolisation for lower urinary tract symptoms caused by benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2018; 122: 11–2
- Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ WV (editors). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions [Internet]. ochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021). Cochrane. 2021. Available at: [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook)
- Hutton B, Salanti G, Caldwell DM et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Ann Intern Med* 2015; 162: 777–84
- Sterne JAC, Savović J, Page MJ et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: 1–8
- Shim SR, Kim SJ, Lee J, Rücker G. Network meta-analysis: application and practice using Stata. *Epidemiol Health* 2019; 41: e2019013
- White IR. Network meta-analysis. *Stata J* 2015; 15: 951–85
- Chaimani A, Salanti G. Visualizing assumptions and results in network meta-analysis: The network graphs package. *Stata J*. 2015; 15: 905–50
- Abt D, Müllhaupt G, Hechelhammer L et al. Prostatic artery embolisation versus transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia: 2-yr outcomes of a randomised, open-label. *Single-centre Trial Eur Urol* 2021; 80: 34–42.
- Insausti I, Sáez de Ocáriz A, Galbete A et al. Randomized comparison of prostatic artery embolization versus transurethral resection of the prostate for treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Vasc Interv Radiol* 2020; 31: 882–90
- Gratzke C, Barber N, Speakman MJ et al. Prostatic urethral lift vs transurethral resection of the prostate: 2-year results of the BPH6 prospective, multicentre, randomized study. *BJU Int* 2017; 119: 767–75
- Roehrborn CG, Gange SN, Shore ND et al. The prostatic urethral lift for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with prostate enlargement due to benign prostatic hyperplasia: the L.I.F.T. study. *J Urol* 2013; 190: 2161–7
- Pisco JM, Bilhim T, Costa NV et al. Randomised clinical trial of prostatic artery embolisation versus a sham procedure for benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2020; 77: 354–62
- Carnevale FC, Iscaife A, Yoshinaga EM, Moreira AM, Antunes AA, Srougi M. Transurethral resection of the prostate (TURP) versus original and PERFECTED prostate artery embolization (PAE) due to benign prostatic hyperplasia (BPH): preliminary results of a single center, prospective. *Urodynamic-Controlled Analysis Cardiovasc Intervent Radiol* 2016; 39: 44–52
- Zhu C, Lin W, Huang Z, Cai J. Prostate artery embolization and transurethral resection of prostate for benign prostatic hyperplasia: a prospective randomized controlled trial. *Chinese J Interv Imaging Ther* 2018; 15: 134–8
- Gao Y, Huang Y, Zhang R et al. Benign prostatic hyperplasia: prostatic arterial embolization versus transurethral resection of the prostate—A prospective, randomized, and controlled clinical trial. *Radiology* 2014; 270: 920–8
- Dornbier R, Pahouja G, Branch J, KT MV. The New American urological association benign prostatic hyperplasia clinical guidelines: 2019 update. *Curr Urol Rep*. 2020; 21: 32.
- Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; 240: 205–13
- Bilhim T, Bagla S, Sapoval M, Carnevale FC, Salem R, Golzarian J. Prostatic arterial embolization versus transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia. *Radiology* 2015; 276: 310–2
- Rouse B, Chaimani ALT. Network meta-analysis: an introduction for clinicians. *Intern Emerg Med* 2017; 12: 103–11
- Cornelis FH, Bilhim T, Hacking N, Sapoval M, Tapping CR, Carnevale FC. CIRSE standards of practice on prostatic artery embolisation. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2020; 43: 176–85
- Kang YJ, Kim KH, Seo Y, Lee KS. Effect of transurethral resection of the prostate on storage symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia of less than 30 ml. *World J Mens Health* 2013; 31: 64–9
- Powell T, Kellner D, Ayyagari R. Benign prostatic hyperplasia: clinical manifestations, imaging, and patient selection for prostate artery embolization. *Tech Vasc Interv Radiol* 2020; 23: 100688
- Diaz TA, Benson B, Clinkenbeard A, Long JR, Kawashima A, Yano M. MRI evaluation of patients before and after interventions for benign prostatic hyperplasia: an update. *AJR Am J Roentgenol* 2022; 218: 88–99.
- Pisco J, Bilhim T, Pinheiro LC et al. Prostate embolization as an alternative to open surgery in patients with large prostate and moderate to severe lower urinary tract symptoms. *J Vasc Interv Radiol* 2016; 27: 700–8
- Somwaru AS, Metting S, Flisnik LM, Nellamattathil MG, Sharma A, Katabathina VS. Prostate artery embolization has long term efficacy for treatment of severe lower urinary tract symptoms from giant prostatic hyperplasia. *BMC Urol* 2020; 20: 1–9
- Tanneru K, Jazayeri SB, Alam MU et al. An indirect comparison of newer minimally invasive treatments for benign prostatic hyperplasia: A network meta-Analysis model. *J Endourol* 2021; 35: 409–16
- Jiang YL, Qian LJ. Transurethral resection of the prostate versus prostatic artery embolization in the treatment of benign prostatic hyperplasia: A meta-analysis. *BMC Urol* 2019; 19: 1–8

## Review

- 37 Xu XJ, Li J, Huang XZ, Liu Q. An updated meta-analysis of prostatic arterial embolization versus transurethral resection of the prostate in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *World J Urol* 2020; 38: 2455–68
- 38 Jung JH, McCutcheon KA, Borofsky M et al. Prostatic arterial embolization for the treatment of lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 12: CD012867
- 39 Xiang P, Guan D, Du Z et al. Efficacy and safety of prostatic artery embolization for benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Radiol* 2021; 31: 4929–46.
- 40 Jing J, Wu Y, Du M et al. Urethral lift as a safe and effective procedure for prostatic hyperplasia population: a systematic review and meta-analysis. *Front Surg* 2020; 7: 1–13
- 41 Jung JH, Reddy B, McCutcheon KA, Borofsky M, Narayan V, Kim MHDP. Prostatic urethral lift for the treatment of lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 5: CD012867
- 42 Franco JVA, Jung JH, Imamura M et al. Minimally invasive treatments for lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 7: CD013656
- 43 Roehrborn CG, Barkin J, Gange SN et al. Five year results of the prospective randomized controlled prostatic urethral L.I.F.T. study. *Can J Urol* 2017; 24: 8802–13
- 44 Ray AF, Powell J, Speakman MJ et al. Efficacy and safety of prostate artery embolization for benign prostatic hyperplasia: an observational study and propensity-matched comparison with transurethral resection of the prostate (the UK-ROPE study). *BJU Int* 2018; 122: 270–82
- 45 Zumstein V, Betschart P, Vetterlein MW et al. Prostatic artery embolization versus standard surgical treatment for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol Focus* 2019; 5: 1091–100
- 46 Miller LE, Chughtai B, Dornbier RA, McVary KT. Surgical reintervention rate after prostatic urethral lift: systematic review and meta-analysis involving over 2,000 patients. *J Urol* 2020; 204: 1019–26

PAE, prostatic artery embolization; PUL, prostatic urethral lift; PVR, post-void residual urine volume;  $Q_{max}$ , maximum urinary flow rate; QoL, quality of life; SUCRA, surface under the cumulative ranking curve.

Correspondence: Vanesa Lucas-Cava, Endoluminal Therapy and Diagnosis Unit, Jesús Usón Minimally Invasive Surgery Centre, Cáceres, Spain.

e-mail: vlucas@ccmijesususon.com

Abbreviations: AE, adverse event; EAU, European Association of Urology; IIEF-5, International Index of Erectile Function 5; IPSS-5, international prostate symptoms score; iTIND, Temporarily implanted nitinol device; MD, mean difference; MIT, minimally invasive therapy; NMA, network meta-analysis; PAE, prostatic artery embolization; PUL, prostatic urethral lift; PVR, post-void residual urine volume;  $Q_{max}$ , maximum urinary flow rate; QoL, quality of life; RCT, randomized controlled trial; RR, risk ratio; SUCRA, surface under the cumulative ranking curve; TUMT, transurethral microwave therapy; TUNA, transurethral needle ablation.

## Supporting Information

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article:

## Appendix S1

## SUPPLEMENTARY MATERIAL

### Table of contents

Search strategy (25.03.2021) .....	2
Figure S1: Risk of bias according to 5 domains for all RCTs included in this systematic review and network meta-analysis. ....	3
Table S1: Node-splitting model for inconsistency test between direct and indirect intervention comparisons at short-term. ....	4
Figure S2: Forest plots for pairwise intervention comparisons in all head-to-head studies included .....	5
<i>S2.1. Intervention subgroup with TURP as comparator.</i> .....	5
<i>S2.2. Intervention subgroup with sham as comparator.</i> .....	9
<i>S2.3. Intervention subgroup at long-term.</i> .....	12
Table S2: League table in each outcome evaluated in the network meta-analysis. Estimates are presented as mean difference and 95% CIs. Comparison between interventions should be read from column to row and the estimate is in the cell in common between both. ....	14
<i>S2.1. League table at short-term.</i> .....	14
S2.1.1. IPSS at short-term (mean difference and 95% CIs). ....	14
S2.1.2. QoL at short-term (mean difference and 95% CIs).....	14
S2.1.3. Qmax at short-term (mean difference and 95% CIs). ....	14
S2.1.4. PVR at short-term (mean difference and 95% CIs). ....	14
S2.1.5. IIEF-5 at short-term (mean difference and 95% CIs). ....	15
S2.1.6. Minor Adverse Events (risk ratio and 95% CIs). ....	15
S2.1.7. Major Adverse Events (risk ratio and 95% CIs).....	15
S2.1.8. Reintervention (risk ratio and 95% CIs).....	15
<i>S2.2. League table at long-term.</i> .....	15
S2.2.1. IPSS at long-term (mean difference and 95% CIs).....	15
S2.2.2. QoL at long-term (mean difference and 95% CIs). ....	16
S2.2.3. Qmax at long-term (mean difference and 95% CIs). ....	16
S2.2.4. PVR at long-term (mean difference and 95% CIs). ....	16

**Search strategy (25.03.2021)**

**PubMed: 1420 results**

((("prostat\*" [All Fields] AND "artery embolization"[Title/Abstract]) OR ("prostat\*" [All Fields] AND "artery embolisation"[Title/Abstract]) OR "PAE"[Title/Abstract] OR "prostatic urethral lift"[Title/Abstract] OR "urolif"[Title/Abstract] OR "transurethral resection prostate"[Title/Abstract] OR "TURP"[Title/Abstract]) NOT ("laser"[Title] OR "prostatectomy"[Title] OR "thermotherapy"[Title] OR "vapor\*" [Title] OR "electrovaporization"[Title] OR "microwave"[Title] OR "needle"[Title])) AND ("prostatic hyperplasia"[Title/Abstract] OR "prostatic hypertrophy"[Title/Abstract] OR "benign prostatic hyperplasia"[Title/Abstract] OR "BPH"[Title/Abstract] OR "prostate enlargement"[Title/Abstract] OR "benign prostatic obstruction"[Title/Abstract]))

**Web of science: 1252 results**

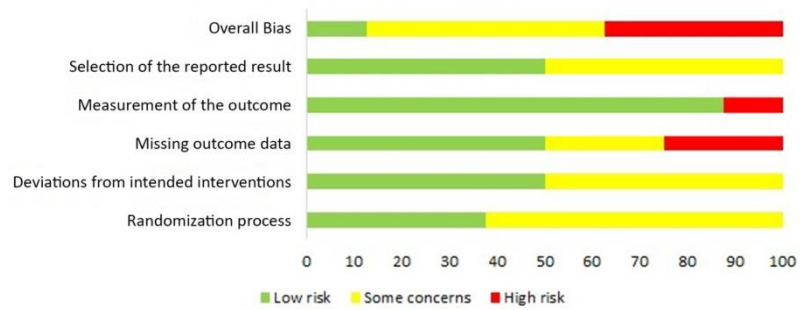
TS=("prostat\* artery embolization" OR "prostat\* artery embolisation" OR "PAE" OR "prostatic urethral lift" OR "urolift" OR "transurethral resection prostate" OR "TURP") NOT TI=("laser" OR "prostatectomy" OR "thermotherapy" OR "vapor\*" OR "electrovaporization" OR "microwave" OR "needle") AND TS=("prostatic hyperplasia" OR "prostatic hypertrophy" OR "benign prostatic hyperplasia" OR "BPH" OR "prostatic enlargement" OR "benign prostatic obstruction")



**Figure S1. Risk of bias according to 5 domains for all RCTs included in this systematic review and network meta-analysis.**



**As percentage (intention-to-treat)**

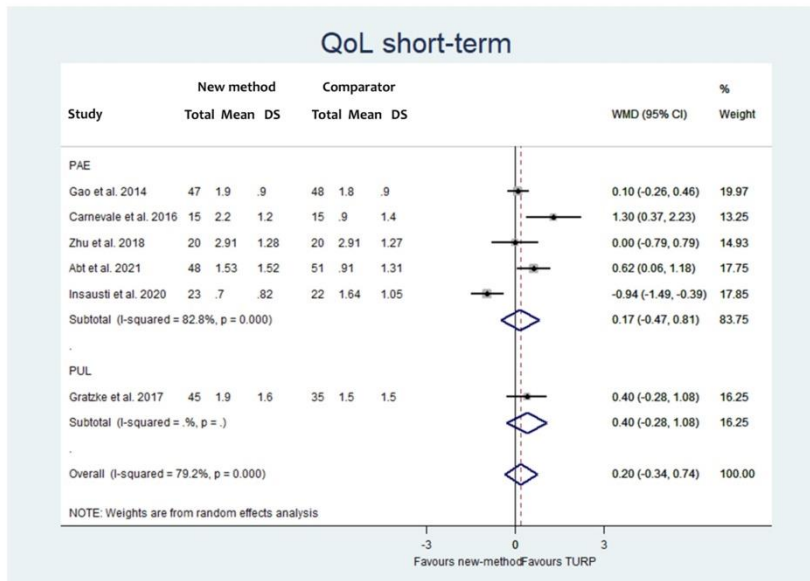
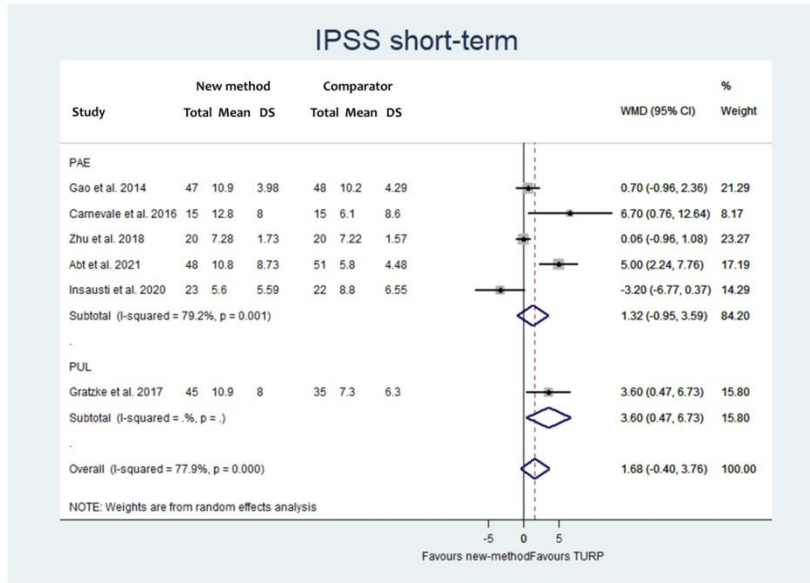


**Table S1: Node-splitting model for inconsistency test between direct and indirect intervention comparisons at short-term.**

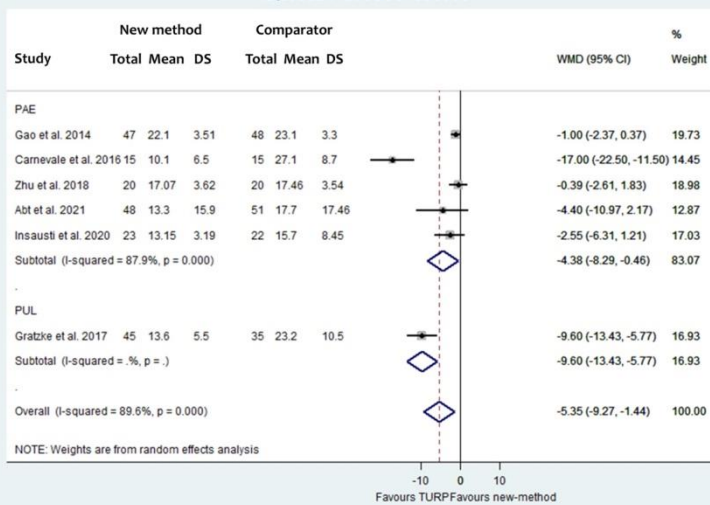
IPSS	Direct		Indirect		Difference		p value
	Coefficient	SE	Coefficient	SE	Coefficient	SE	
PAE vs TURP	-1.28	1.44	2.25	5.41	-3.53	5.60	0.528
PAE vs SHAM	13.15	3.14	9.62	4.64	3.53	5.60	0.528
PUL vs TURP	-3.60	3.20	-7.13	4.60	3.53	5.60	0.529
PUL vs SHAM	7.30	3.04	10.83	4.71	-3.53	5.60	0.529
<b>QoL</b>							
PAE vs TURP	-0.17	0.36	0.53	1.35	-0.71	1.40	0.614
PAE vs SHAM	2.13	0.78	1.43	1.16	0.70	1.40	0.614
PUL vs TURP	-4	0.80	-1.10	1.14	0.70	1.40	0.615
PUL vs SHAM	1.20	0.76	1.90	1.17	-0.70	1.40	0.615
<b>Qmax</b>							
PAE vs TURP	4.74	2.96	7.53	11.11	-2.79	11.50	0.808
PAE vs SHAM	-4.40	6.45	-7.0	9.53	2.80	11.51	0.808
PUL vs TURP	9.6	6.54	6.74	9.46	2.86	11.51	0.804
PUL vs SHAM	-2.38	6.28	-0.46	9.65	-2.84	11.52	0.805
<b>PVR</b>							
PAE vs TURP	-1.66	4.12	4.41	34.02	-6.07	34.27	0.859
PAE vs SHAM	52.10	21.31	46.03	26.83	6.07	34.27	0.859
PUL vs TURP	-60.1	24.26	-66.15	24.20	6.05	34.27	0.860
PUL vs SHAM	-12.40	10.69	-6.34	32.56	-6.06	34.27	0.860
<b>IIEF-5</b>							
PAE vs TURP							
PAE vs SHAM							
PUL vs TURP	-3	2.90	0.58	283.83	-3.58	283.84	0.990
PUL vs SHAM	1.8	2.90	-5.35	568.22	7.15	568.23	0.990
<b>Minor AEs</b>							
PAE vs TURP	0.28	0.28	0.61	0.93	-0.33	0.97	0.733
PAE vs SHAM	-0.07	0.59	-0.41	0.77	0.33	0.97	0.733
PUL vs TURP	0.16	0.51	-0.18	0.83	0.33	0.97	0.733
PUL vs SHAM	-0.53	0.51	-0.19	0.83	-0.33	0.97	0.733
<b>Major AEs</b>							
PAE vs TURP	0.15	0.51	1.67	2.49	-1.52	2.55	0.55
PAE vs SHAM	3.58e-13	2.05	-1.52	1.51	1.52	2.55	0.55
PUL vs TURP	0.47	0.81	-1.05	2.42	1.52	2.55	0.55
PUL vs SHAM	-1.19	1.17	0.33	2.26	-1.52	2.55	0.55

**Figure S2: Forest plots for pairwise intervention comparisons in all head-to-head studies included**

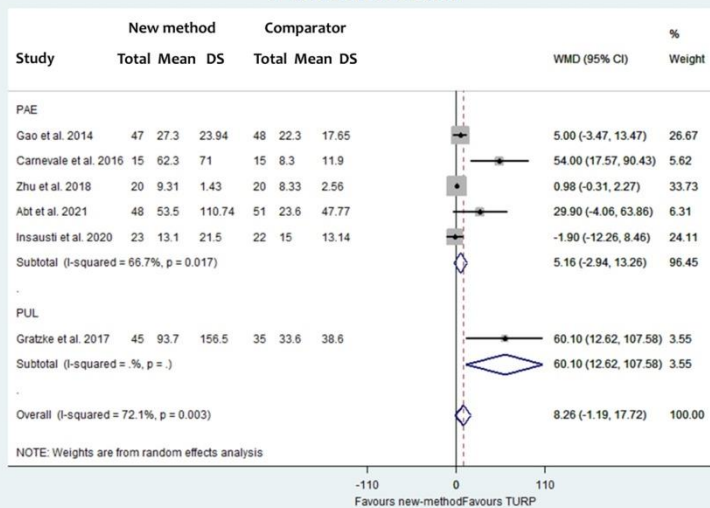
*S2.1. Intervention subgroup with TURP as comparator.*



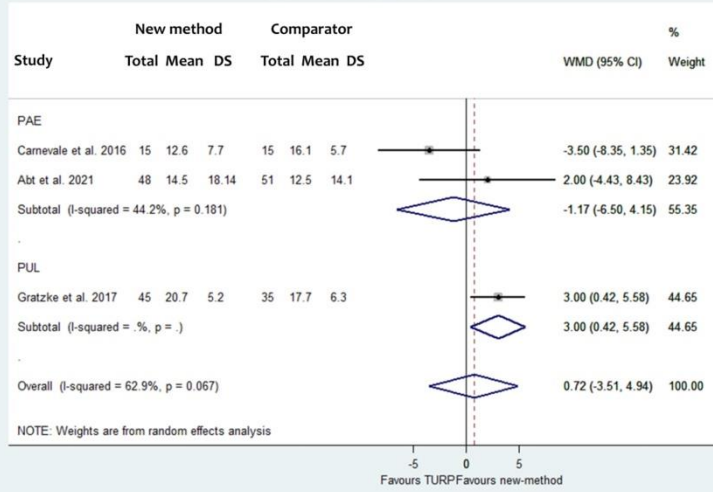
### Qmax short-term



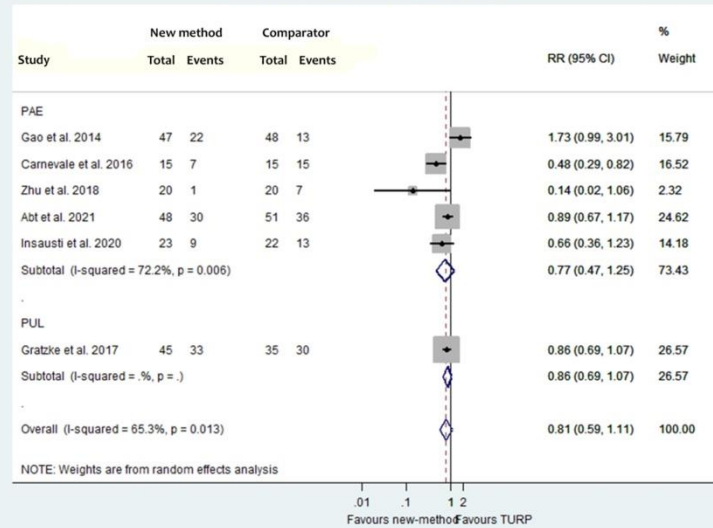
### PVR short-term



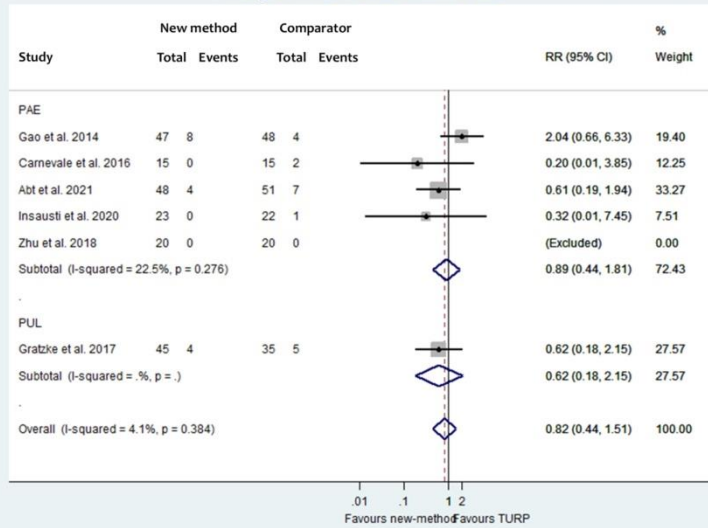
### IIEF-5 short-term



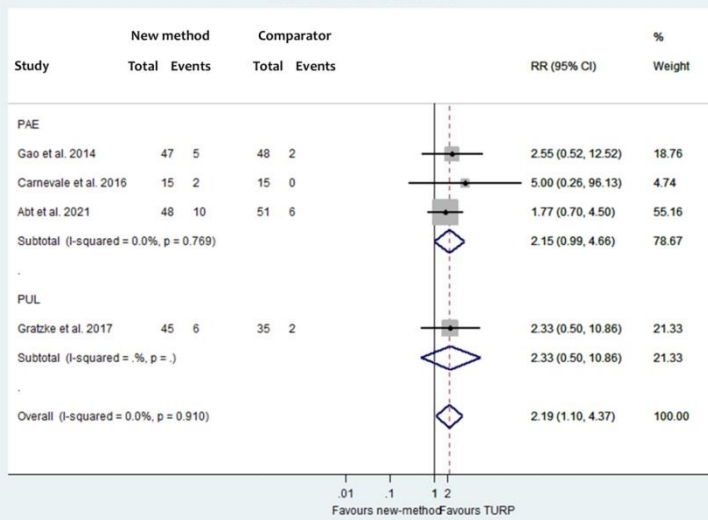
### Minor Adverse Events



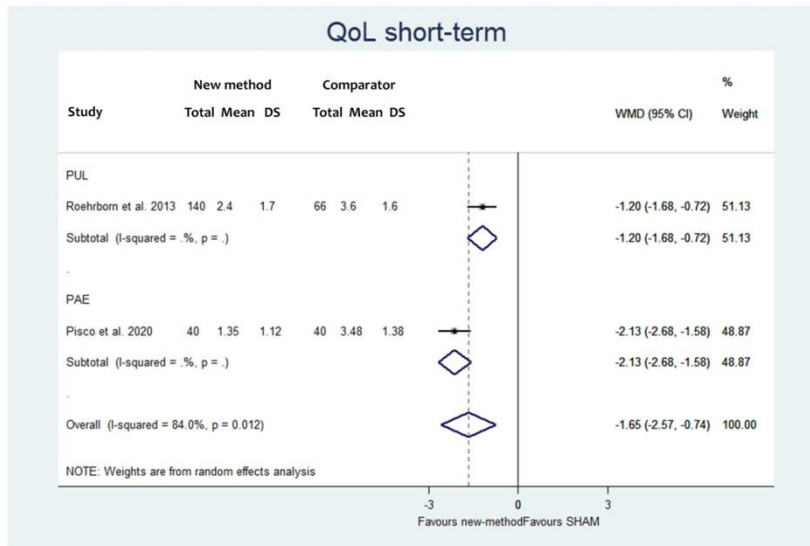
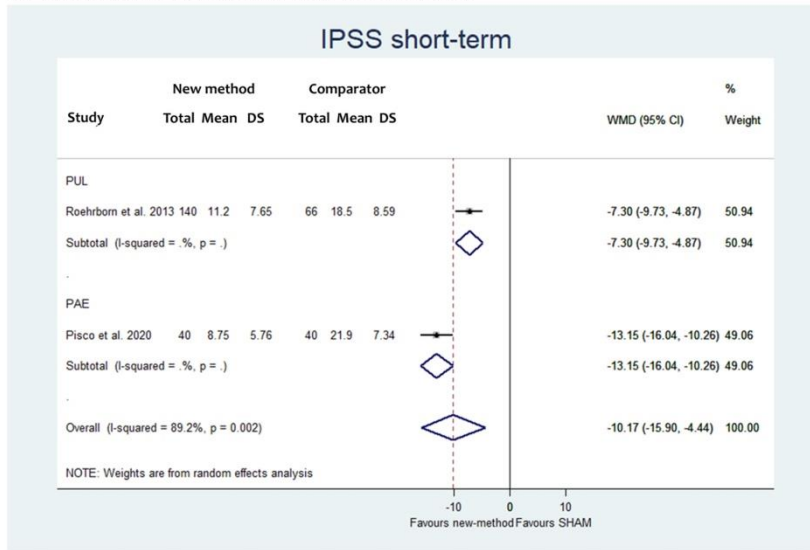
## Major Adverse Events



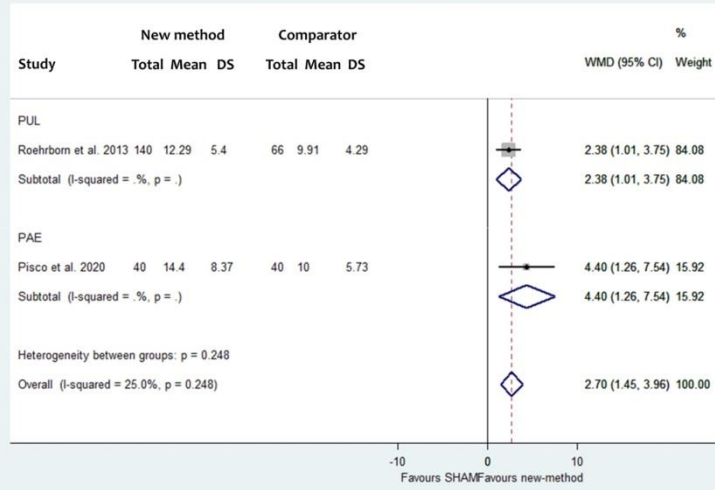
## Reintervention



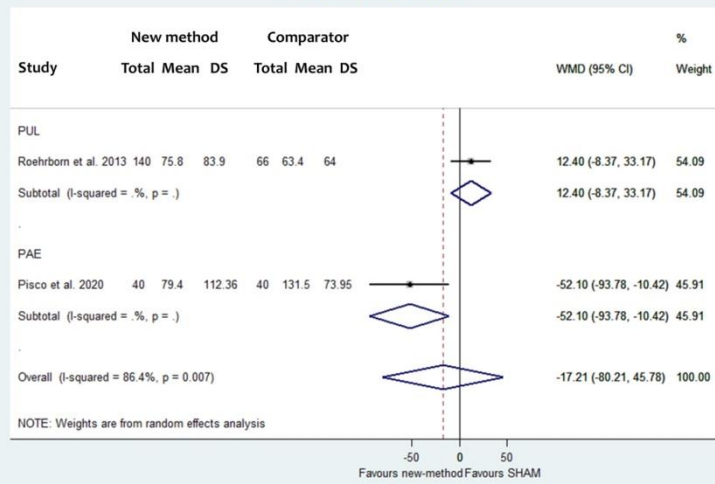
S2.2. Intervention subgroup with sham as comparator.



### Qmax short-term

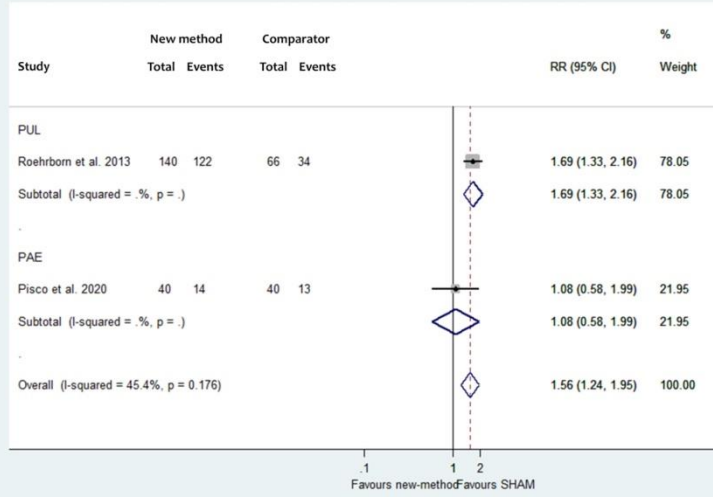


### PVR short-term

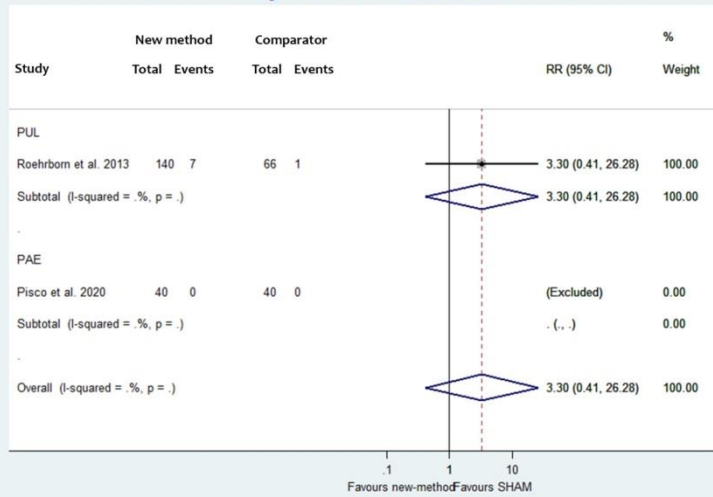




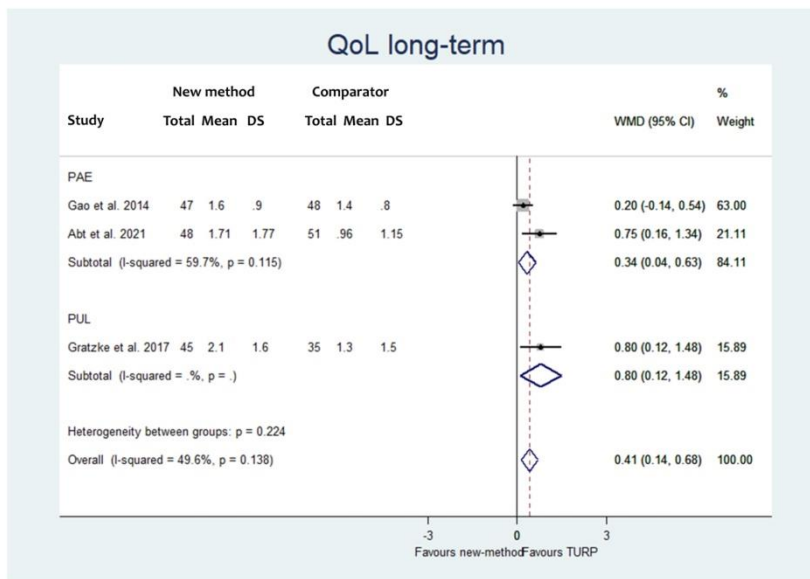
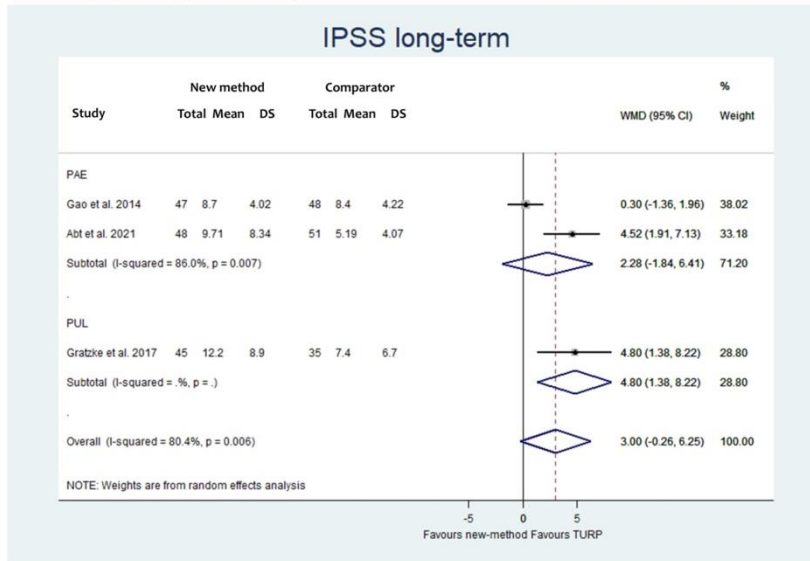
### Minor Adverse Events



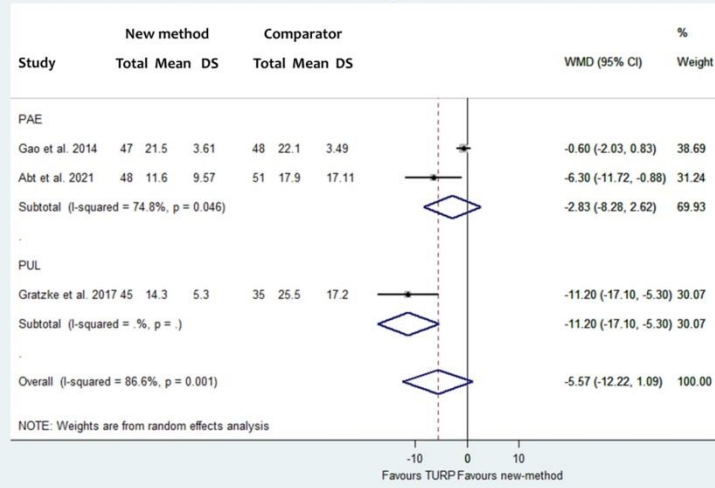
### Major Adverse Events



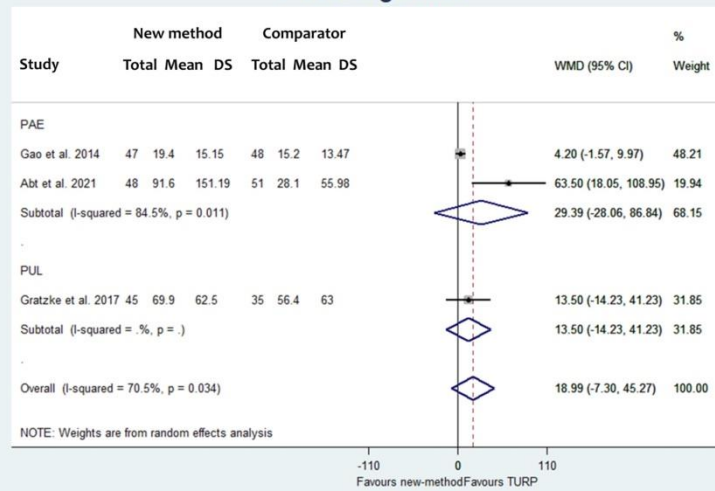
S2.3. Intervention subgroup at long-term.



### Qmax long-term



### PVR long-term



**Table S2: League table in each outcome evaluated in the network meta-analysis.** Estimates are presented as mean difference and 95% CIs. Comparison between interventions should be read from column to row and the estimate is in the cell in common between both.

*S2.1. League table at short-term.*

S2.1.1. IPSS at short-term (mean difference and 95% CIs).

<b>PAE</b>	3.75 (-1.08,8.57)	-1.00 (-3.43,1.44)	12.05 (7.48,16.63)
-3.75 (-8.57,1.08)	<b>PUL</b>	-4.75 (-9.38,-0.11)	8.31 (3.83,12.78)
1.00 (-1.44,3.43)	4.75 (0.11,9.38)	<b>TURP</b>	13.05 (8.27,17.84)
-12.05 (-16.63,-7.48)	-8.31 (-12.78,-3.83)	-13.05 (-17.84,-8.27)	<b>SHAM</b>

S2.1.2. QoL at short-term (mean difference and 95% CIs).

<b>PAE</b>	0.51 (-0.71,1.73)	-0.12 (-0.74,0.49)	1.92 (0.77,3.06)
-0.51 (-1.73,0.71)	<b>PUL</b>	-0.63 (-1.80,0.54)	1.41 (0.27,2.54)
0.12 (-0.49,0.74)	0.63 (-0.54,1.80)	<b>TURP</b>	2.04 (0.84,3.24)
-1.92 (-3.06,-0.77)	-1.41 (-2.54,-0.27)	-2.04 (-3.24,-0.84)	<b>SHAM</b>

S2.1.3. Qmax at short-term (mean difference and 95% CIs).

<b>PAE</b>	-3.79 (-13.53,5.95)	4.85 (-0.14,9.84)	-5.31 (-14.57,3.95)
3.79 (-5.95,13.53)	<b>PUL</b>	8.64 (-0.71,17.99)	-1.52 (-10.61,7.56)
-4.85 (-9.84,0.14)	-8.64 (-17.99,0.71)	<b>TURP</b>	-10.16 (-19.85,-0.48)
5.31 (-3.95,14.57)	1.52 (-7.56,10.61)	10.16 (0.48,19.85)	<b>SHAM</b>

S2.1.4. PVR at short-term (mean difference and 95% CIs).

<b>PAE</b>	61.61 (28.09,95.13)	-1.48 (-9.14,6.17)	49.79 (17.12,82.45)
-61.61 (-95.13,-28.09)	<b>PUL</b>	-63.09 (-96.61,-29.57)	-11.82 (-31.67,8.03)
1.48 (-6.17,9.14)	63.09 (29.57,96.61)	<b>TURP</b>	51.27 (18.41,84.13)
-49.79 (-82.45,-17.12)	11.82 (-8.03,31.67)	-51.27 (-84.13,-18.41)	<b>SHAM</b>

S2.1.5. IIEF-5 at short-term (mean difference and 95% CIs).

<b>PAE</b>	4.17 (-3.71,12.05)	1.17 (-4.28,6.62)	5.97 (-3.74,15.68)
-4.17 (-12.05,3.71)	<b>PUL</b>	-3.00 (-8.69,2.69)	1.80 (-3.87,7.47)
-1.17 (-6.62,4.28)	3.00 (-2.69,8.69)	<b>TURP</b>	4.80 (-3.23,12.83)
-5.97 (-15.68,3.74)	-1.80 (-7.47,3.87)	-4.80 (-12.83,3.23)	<b>SHAM</b>

S2.1.6. Minor Adverse Events (risk ratio and 95% CIs).

<b>PAE</b>	1.25 (0.58, 2.68)	1.33 (0.85, 2.07)	0.81 (0.37, 1.78)
0.80 (0.37, 1.73)	<b>PUL</b>	1.07 (0.53, 2.15)	0.65 (0.32, 1.32)
0.75 (0.48, 1.18)	0.94 (0.46, 1.90)	<b>TURP</b>	0.61 (0.27, 1.36)
1.24 (0.56, 2.72)	1.54 (0.76, 3.12)	1.64 (0.74, 3.65)	<b>SHAM</b>

S2.1.7. Major Adverse Events (risk ratio and 95% CIs).

<b>PAE</b>	0.87 (0.15, 5.01)	1.21 (0.46, 3.20)	0.37 (0.03, 4.03)
1.15 (0.20, 6.57)	<b>PUL</b>	1.39 (0.32, 6.01)	0.42 (0.06, 3.13)
0.83 (0.31, 2.19)	0.72 (0.17, 3.13)	<b>TURP</b>	0.30 (0.03, 2.96)
2.74 (0.25, 30.14)	2.39 (0.32, 17.88)	3.31 (0.31, 32.46)	<b>SHAM</b>

S2.1.8. Reintervention (risk ratio and 95% CIs).

<b>PAE</b>	1.12 (0.20, 6.30)	0.48 (0.22, 1.05)
0.89 (0.16, 4.98)	<b>PUL</b>	0.43 (0.09, 2.00)
2.08 (0.96, 4.51)	2.33 (0.50, 10.86)	<b>TURP</b>

S2.2. League table at long-term.

S2.2.1. IPSS at long-term (mean difference and 95% CIs).

<b>PAE</b>	2.52 (-5.12 to 10.15)	-2.28 (-6.43 to 1.86)
-2.52 (-10.15 to 5.12)	<b>PUL</b>	-4.80 (-11.21 to 1.61)
2.28 (-1.86 to 6.43)	4.80 (-1.61 to 11.21)	<b>TURP</b>

S2.2.2. QoL at long-term (mean difference and 95% CIs).

<b>PAE</b>	0.38 (-0.68 to 1.44)	-0.42 (-0.97 to 0.13)
-0.38 (-1.44 to 0.68)	<b>PUL</b>	-0.80 (-1.70 to 0.10)
0.42 (-0.13 to 0.97)	0.80 (-0.10 to 1.70)	<b>TURP</b>

S2.2.3. Qmax at long-term (mean difference and 95% CIs).

<b>PAE</b>	-8.37 (-19.06,2.32)	2.83 (-2.89,8.54)
8.37 (-2.32,19.06)	<b>PUL</b>	11.20 (2.17,20.23)
-2.83 (-8.54,2.89)	-11.20 (-20.23,-2.17)	<b>TURP</b>

S2.2.4. PVR at long-term (mean difference and 95% CIs).

<b>PAE</b>	-15.89 (-115.53,83.75)	-29.39 (-88.16,29.38)
15.89 (-83.75,115.53)	<b>PUL</b>	-13.50 (-93.96,66.96)
29.39 (-29.38,88.16)	13.50 (-66.96,93.96)	<b>TURP</b>

ORIGINAL ARTICLE

Open Access



# Prostatic artery embolization with polyethylene glycol microspheres: evaluation in a canine spontaneous benign prostatic hyperplasia model

Vanesa Lucas Cava<sup>1\*</sup>, Francisco Miguel Sánchez Margallo<sup>2</sup>, Claudia Báez Díaz<sup>1</sup>, Luis Dávila Gómez<sup>3</sup>, Juan Rafael Lima Rodríguez<sup>4</sup> and Fei Sun<sup>1</sup>

## Abstract

**Background:** Prostatic artery embolization (PAE) is a minimally invasive technique for the management of symptomatic benign prostatic hyperplasia (BPH) relieving the lower urinary tract symptoms in patients. Various embolic agents have been tested in animal models and subsequently used in human patients. The purpose of this study was to evaluate the technical feasibility, effectiveness, and safety of PAE with polyethylene glycol microspheres in a canine spontaneous BPH model.

**Results:** Five adult male Beagle dogs ( $4.78 \pm 1.11$  years) were diagnosed by tranrectal ultrasonography of spontaneous BPH (prostate volume  $> 18$  ml) and underwent PAE with polyethylene glycol microspheres ( $400 \pm 75 \mu\text{m}$ ). PAE procedures were performed successfully in all dogs. After PAE, all dogs were inspected for potential procedure-related complications during 1 month of follow-up. No major complications were observed any animal. Follow-up angiography was performed in each animal at 1 month of follow-up. Recanalization was demonstrated in all the embolized prostatic arteries or main branches at the end of the study. Magnetic Resonance Imaging (MRI) evaluations were performed immediately before PAE as baseline data, and 1 week, 2 weeks and 1 month after PAE. MRI study showed that the prostate shrank substantially with ischemic necrosis in each dog. There was a significant reduction in the mean prostate volume at 2 weeks and 1 month compared with the baseline data, from  $19.95 \pm 1.89$  mL to  $13.14 \pm 2.33$  and  $9.35 \pm 2.69$  mL ( $p < 0.001$ ), respectively. Histopathological study was conducted after 1-month follow-up angiography and confirmed the therapeutic responses with diffuse glandular atrophy and interstitial fibrosis.

**Conclusions:** The findings of the present study support that PAE with the use of polyethylene glycol microspheres is a safe and feasible procedure that may induce a significant shrinkage of prostate due to the local ischemia and secondary glandular atrophy. Early recanalization of target arteries remains to be further addressed in both laboratory investigation and clinical practice.

**Keywords:** Benign prostatic hyperplasia, Canine model, Microspheres, Prostatic artery embolization

\* Correspondence: vlucas@ccmijesususon.com

<sup>1</sup>Endoluminal Therapy and Diagnosis Unit, Jesús Usón Minimally Invasive Surgery Centre, Carretera N-521, km 41.8, 10071 Cáceres, Spain

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2020 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

## Background

During the past decade, prostatic artery embolization (PAE) for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia (BPH) has been successfully translated from bench research to clinical practice as a promising alternative to prostate surgery or medical therapies (Sun et al. 2008; McWilliams et al. 2019). A recent official approval of PAE for the routine treatment of clinical BPH by National Institute of Health and Care Excellence (NICE) indicated that PAE is no longer a clinical experimental procedure in the UK and some other countries that follow the NICE guidance (Excellence 2018; Hacking 2018). While PAE has gained in popularity worldwide, there is increasing interest in development of new devices, such as embolic agents, and in modifications of PAE techniques. To test new devices and address technical modifications a reliable animal model of BPH is essential. Animal models used in previous preclinical studies in evaluation of PAE techniques included large-white pigs, hormone-induced BPH models in beagles and intact old dogs, each model of which has its inherent drawbacks and clinical limitations (Sun et al. 2008; Sun et al. 2011; Brook et al. 2013). More recently, Sun et al. (2017) introduced the use of canine spontaneous BPH model and its selection criteria of prostate volume (PV) larger than 18 mL, due to the presence of histological changes of hyperplasia in canine prostates with that size. To our best knowledge, this is the first animal experimental report using canine spontaneous BPH model to test polyethylene glycol-based microsphere that has a potential in clinical practice in PAE. Polyethylene glycol microsphere is a biocompatible, compressible, non-drug-loadable, non-absorbable embolic agent, which is designed for bland embolization of hypervascular tumors. The purpose of this study was to evaluate the technical feasibility, clinical safety and therapeutic effects in a novel canine spontaneous BPH model.

## Methods

### Animals

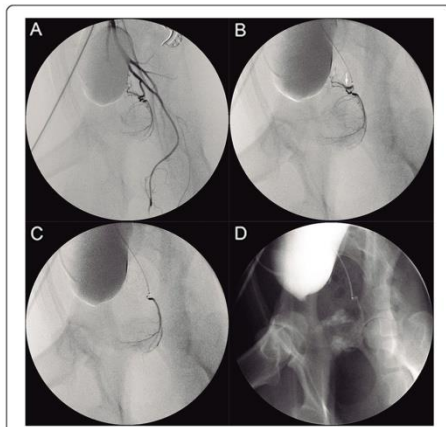
The animal experiment protocol was approved by Institutional Ethic Committee of Animal Experimentation. Screening for spontaneous BPH in dogs by transrectal ultrasound (TRUS) was performed 1–2 weeks before PAE procedures. As standard inclusion criteria of spontaneous BPH in dogs was used prostate size larger than 18 g or mL suggested by Sun et al. (2017). Five adult male Beagle dogs (mean body weight  $17.30 \pm 2.44$  kg) with PV larger than 18 mL (mean PV  $19.95 \pm 1.88$  mL) were enrolled in this study. The mean age of beagles was  $4.78 \pm 1.11$  years with a range of 3.5–6.4 years.

### PAE procedure and angiography follow-up

After fasting for 24 h, each dog was anesthetized with propofol (Diprivan, AstraZeneca S.p.A. Caponago, Milán, Italia) 3 mg/kg intravenously, intubated endotracheally and maintained with inhaled concentrations of 3.3–3.6% sevoflurane (Sevorane; Abbott Laboratories, Madrid, Spain) in an anesthesia system and mechanical ventilator (Leon Plus; Heinen and Löwenstein GmbH, Bad Ems, Germany). The dogs were placed in supine position and under sterile conditions, the right femoral artery access was established by Seldinger technique with a 4 Fr introducer sheath (Radifocus, Terumo Medical, Somerset, NJ, USA). Under fluoroscopy, a 4 Fr angiographic catheter (Simmons Sidewinder 1, Terumo Medical, Somerset, NJ, USA) was placed into the main trunk of the left internal iliac artery or its anterior branch. A 2.4 Fr microcatheter (Progreat, Terumo Medical, Somerset, NJ, USA) with a 0.016" microwire (GT, Terumo Medical, Somerset, NJ, USA) was inserted coaxially through the angiographic catheter and positioned into the prostatic artery. Superselective angiography in the left prostatic artery was performed with manual injection of diluted contrast medium (Omnipaque 240 ng I /mL, GE Healthcare, Madrid, Spain). Polyethylene glycol microspheres (2 mL/vial) (HydroPearl™ 400  $\pm$  75  $\mu$ m, MicroVention, Tustin, CA, USA) was then diluted with the same amount of 100% contrast medium as the phosphate-buffered saline preloaded in the embolic syringe. An ideal target site to selectively place the microcatheter tip before embolization was at the part of prostatic artery distal to the origin of the caudal vesicle artery (Fig. 1). Alternatively, the main trunk of the prostatic artery, proximal to its branching into the caudal vesicle artery was acceptable target site if angiography with the microcatheter confirmed that contrast medium predominantly filled the prostatic vasculature. Once the microcatheter was appropriately positioned, microspheres were slowly injected under guidance of fluoroscopy or road-mapping. Embolization was terminated when complete stasis inside the prostate vasculature was obtained or reflux of the mixture of embolic agent and contrast medium toward the caudal vesicle artery, middle rectal artery or internal pudendal artery was observed. The amount of microspheres used was recorded, and control angiography in the internal iliac artery was performed to ensure the complete stasis was achieved. PAE on the right site was performed using the same protocol above. At completion of the intervention, the procedure times, radiation times, and radiation doses were documented.

After PAE, the animals were recovered from general anesthesia and returned to animal housing. Each animal was routinely administered with analgesics and antibiotics for 3 to 5 days, respectively after PAE. Follow-up





**Fig. 1** PAE procedure in a dog with spontaneous BPH. Left internal iliac arteriogram (**a**) shows the prostatic artery arises from the anterior division of the internal iliac artery. **b** Shows the microcatheter in the left prostatic artery. The white arrow indicates the cranial branch (caudal vesical artery) of the prostatic artery. **c** Shows the tip of microcatheter in the prostatic branch, where microspheres are injected. **d** Shows radiogram immediately after PAE on the left side, indicating the mixture of microspheres with contrast medium injected into part of the left lobe

angiography was performed at 1 month after PAE immediately before euthanasia of the animals.

#### Postprocedural clinical observation

Clinical observation after PAE was conducted by research veterinarians. Each dog was checked twice a day for 1 week and then once daily until 1 month. The dogs' general conditions such as body temperature, appetite and vitality were recorded. The potential complications associated with PAE due to nontarget embolization, such as acute urinary retention, sign of peritonitis, penile necrosis, hematuria, blood in the stool, skin or muscle ischemic necrosis and hematoma at the puncture site were closely inspected. Clinical management of the complications was conducted when necessary.

#### MRI evaluation

Magnetic Resonance Imaging (MRI) examinations were performed in all dogs with a 1.5 T system (Intera; Philips Medical Systems) before PAE as baseline data and 1 week, 2 weeks and 1 month after PAE to assess the morphologic responses and measure the PV. Under general anesthesia, the animals were placed in a supine position with a SENSE-Flex-M coil (Philips Medical Systems) around the lower abdomen for image acquisition. A typical MRI examination included axial T1-weighted turbo

spin-echo and T2-weighted turbo spin-echo images with a field of view of  $14 \times 14$  cm and a 3 mm section thickness in a  $232 \times 232$  matrix. An additional contrast enhanced T1-weighted imaging was also obtained by intravenous administration of a bolus of 0.1 mmol/kg gadopentetate dimeglumine (Magnevist<sup>®</sup>; Shering AG). All the imaging data were collected for subsequent imaging analysis by two investigators (F.S and V.L.C).

#### Necropsy and Histopathologic study

After 1-month follow-up of MRI and angiography, all animals were euthanized under general anesthesia with overdose of potassium chloride and subjected to necropsy. The prostate and surrounding structures in the pelvis, including the urinary bladder, rectum, vas deferens, and urethra were carefully inspected for pathological changes. The prostates were harvested and fixed with 10% neutral buffered formalin, and subsequently the specimens were sectioned axially into five blocks for macroscopic study. Tissues were dehydrated in a graded series of ethanol and embedded in paraffin. Sections were cut into 5  $\mu$ m thickness and stained with hematoxylin and eosin for histological study.

#### Statistical analysis

The statistical analysis was conducted with statistical software package SPSS version 24. The descriptive analysis was performed in all variables and expressed as means  $\pm$  standard deviation. The normality study was using the Shapiro-Wilk test. The paired sample t-test was used to compare the mean PV at different time points. *P* value < 0.05 was considered to indicate a statistically significant difference.

#### Results

##### PAE procedure

Technical success, which was defined as complete stasis confirmed with control angiography immediately after PAE in bilateral embolization, was obtained in all cases. The mean procedure times, mean radiation times and mean radiation doses were  $97.60 \pm 22.23$  min,  $32.28 \pm 8.66$  min and  $113.64 \pm 35.05$  mGy, respectively. The mean dosage of injected microspheres was 1.19/2 mL of each vial in the whole prostate.

##### Clinical observation

No major complications after PAE, such as untoward embolization-induced ischemia of the urinary bladder, rectum or the glans, and severe urinary sepsis, were observed in the present study. One dog had decreased appetite at 6 h after PAE. The 2nd dog was observed with a hematoma at the femoral arterial puncture site on Day 2. Both animals underwent routine administration of antibiotics and analgesics without specific clinical

**Table 1** MRI measurements: prostate volume (mL) at different times of follow-up

	Baseline	1 week	2 weeks	1 month
<b>Dog 1</b>	20.77	16.83 (-18.97%)	13.17 (-36.59%)	12.70 (-38.85%)
<b>Dog 2</b>	18.78	22.81 (21.46%)	13.20 (-29.71%)	6.97 (-62.89%)
<b>Dog 3</b>	18.90	18.21 (-3.65%)	10.75 (-43.12)	6.51 (-65.56%)
<b>Dog 4</b>	18.41	13.04 (-29.17%)	11.70 (-36.45%)	9.19 (-50.08%)
<b>Dog 5</b>	22.90	19.80 (-13.54%)	16.87 (-26.33%)	11.36 (-50.39%)
<b>Mean ± DS</b>	19.95 ± 1.88	18.14 ± 3.62 (-9.07%)	13.14 ± 2.33* (-34.14%)	9.35 ± 2.69* (-53.13%)

*p* < 0.001\*

Values in parentheses are percentage of prostate volume changes compared with baseline data

treatment. The 3rd dog suffered from fever (40.3°C) with lower appetite on Day 10 after PAE. The body temperature became normal 5 days later after administration of antibiotics.

**MRI evaluation**

Prostate size evaluated by MRI showed a significant decrease (*p* < 0.001) at 2 weeks and 1 month after PAE but not at 1 week compared with baseline data (Table 1 and Fig. 2). Early morphologic responses to PAE were detected in all prostates at 1 week after PAE, as non-enhanced areas surrounded by hyperintense signal on contrast-enhanced T1-weighted images corresponding to the presence of

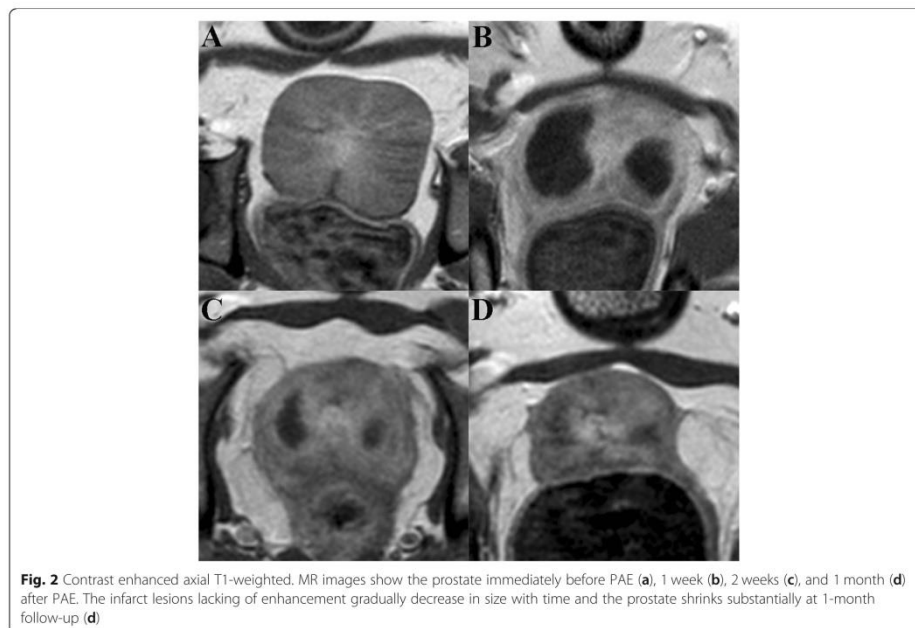
ischemia infarction and inflammation, respectively. Cavitary necrosis was found in 3 out of 5 dogs.

**Follow-up angiography**

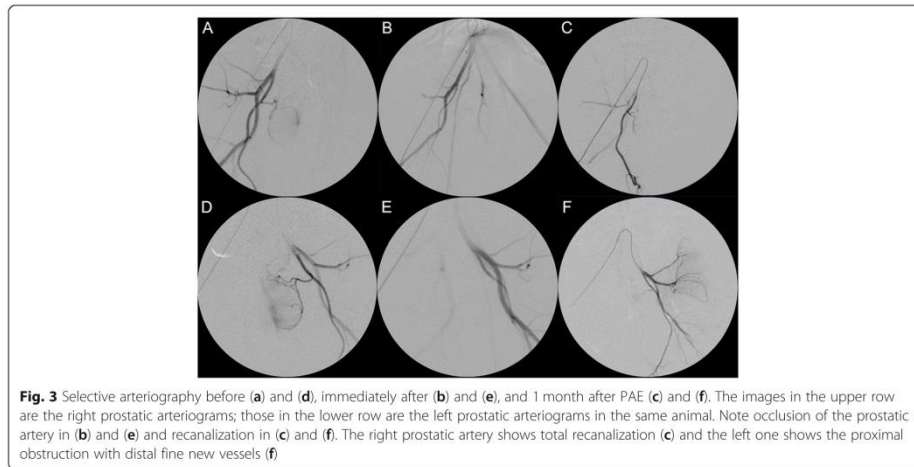
Follow-up angiography was performed in each animal at the end of the study. All animals showed patency of the prostatic arterial trunk or its major branches on both sides, including total recanalization in 3 prostatic arteries and partial recanalization in 7 prostatic arteries (Fig. 3).

**Necropsy and Histopathologic study**

In the necropsy, the prostate shrank substantially in all dogs. No abnormalities were found in surrounding



**Fig. 2** Contrast enhanced axial T1-weighted. MR images show the prostate immediately before PAE (a), 1 week (b), 2 weeks (c), and 1 month (d) after PAE. The infarct lesions lacking of enhancement gradually decrease in size with time and the prostate shrinks substantially at 1-month follow-up (d)



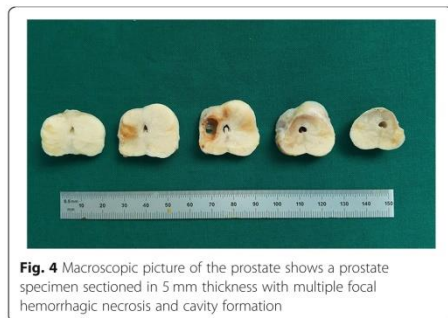
organs, including the urinary bladder, rectum and vas deferens. In macroscopic examination, multiple focal areas of hemorrhagic necrosis were observed in prostates and some specimens showed cavity formation (Fig. 4). In microscopic study, the diffuse glandular atrophy, interstitial fibrosis, inflammatory cell infiltration and non-tissue intraprostatic areas of cavity formation were identified (Fig. 5). The injected intra-arterial microspheres were also observed at the periphery of the glands.

#### Discussion

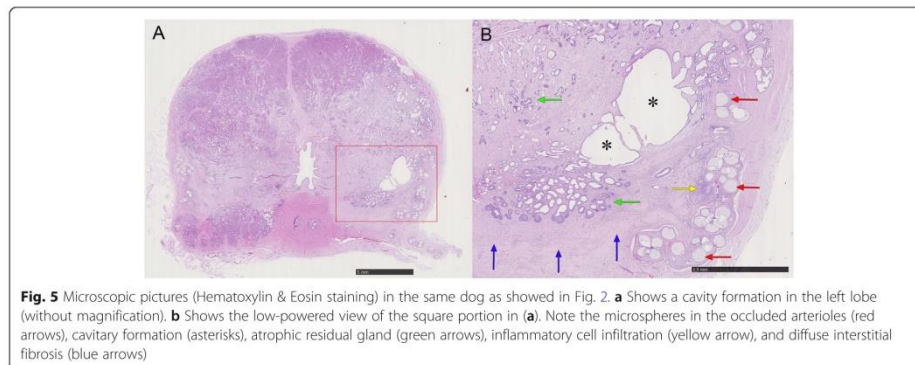
Aside from nonhuman primate, the dog is the only nonhuman specie in which spontaneous BPH occurs physiologically. As like in humans, BPH in dogs is an age-related disease which causes a hyperplastic prostate growth (Sun et al. 2017). In a pathological study in 41 intact beagles (1–10 years), DeKlerk et al. (1979) identified two types of

spontaneous BPH, glandular hyperplasia and cystic hyperplasia (complex form of hyperplasia). The canine BPH may develop as early as 2–3 years of age as a glandular hyperplasia characterized as an adenomatous disease, which later becomes cystic hyperplasia with hyperplastic epithelium combined with formation of large cysts and increase in the stroma amount (Sun et al. 2017; DeKlerk et al. 1979; Palmieri et al. 2019). Thus, just the cystic or complex form of hyperplasia in dogs shares more similarities to human BPH in pathology and therefore, it would be an ideal canine model in evaluation of PAE technique and associated devices. In addition, in this report was observed that all prostates that weighted more than 18 g had pathological evidence of BPH; whereas all except one that weighted less than 12.8 g were histologically normal. Accordingly, Sun et al. (2017) suggested that the gravimetric criterion of prostate weight larger than 18 g in adult beagles can be used as a standard in screening for spontaneous BPH model in pre-clinical studies to test new devices in PAE procedures.

Hormone-induced BPH canine models are currently most commonly used in evaluation PAE techniques and interventional devices (Sun et al. 2011; Jeon et al. 2009). According to Sun et al. (2017), hormone-induced BPH is a reliable and reproducible model that can be established in young surgical castrated or intact dogs with common hormonal treatment regimens based on combination of androgens and estrogens for 3 months or longer. One striking feature of this model is its large size of the prostate and large diameter of the prostatic arteries. A report demonstrated that after 3-month hormonal therapy, the prostate volume increased up to 572% (Sun et al. 2011). Another advantage of this model is the use of young beagles (1–2



**Fig. 4** Macroscopic picture of the prostate shows a prostate specimen sectioned in 5 mm thickness with multiple focal hemorrhagic necrosis and cavity formation



**Fig. 5** Microscopic pictures (Hematoxylin & Eosin staining) in the same dog as shown in Fig. 2. **a** Shows a cavity formation in the left lobe (without magnification). **b** Shows the low-powered view of the square portion in **(a)**. Note the microspheres in the occluded arterioles (red arrows), cavity formation (asterisks), atrophic residual gland (green arrows), inflammatory cell infiltration (yellow arrow), and diffuse interstitial fibrosis (blue arrows)

years), which is of much more commercial availability compared with the older beagles with spontaneous BPH.

However, hormone-induced BPH model in evaluation of PAE techniques has several disadvantages. In pathology, all hormone-induced BPH models represent the glandular hyperplasia rather than the complex form of hyperplasia with mild to moderate increase in the stroma that is observed in old dogs with spontaneous BPH (DeKlerk et al. 1979). The lack of stroma tissue in the hormone-induced model may explain the highly sensitive responses to PAE, such as massive intraprostatic infarction and secondary cavity formation (Sun et al. 2017), in comparison with findings in human patients, where cavity formation rarely occurred after PAE (Frenk et al. 2014). Moreover, hormone-induced BPH models are not suitable for chronic studies with long-term evaluation after PAE because hormonal therapy should last in whole duration of the study; otherwise, the cessation of administration of the hormones may lead to atrophy of the prostate (Jeon et al. 2009). Due to the prostate gland grows rapidly when it is exposed to high serum level of exogenous androgens and estrogen, if the recanalization of the prostatic arteries occurs or the collateral circulation is established after PAE, the residual glandular tissue has a tendency to rapidly regenerate and grow in size (Jeon et al. 2009; Zhang et al. 2020). Obviously, this situation would occur neither in dogs with spontaneous BPH nor in human patients in clinical practice. In addition, hormone-induced BPH cannot be used in evaluation of sexual function following PAE, which can be conducted in spontaneous BPH model.

It is worth noting that canine models of both spontaneous BPH and hormone-induced BPH have their inherent limitations in evaluation of PAE techniques. Unlike in human patients, the canine hyperplastic prostate expands outwardly in all directions, commonly observed clinical signs involve those of rectal obstruction rather than lower urinary tract symptoms (LUTS). Furthermore,

prostate specific antigen (PSA), an important biochemical marker in clinical practice in human prostatic disorders, is not detected in canine blood or seminal fluid (Sun et al. 2017). Therefore, evaluation of LUTS, urodynamic study, and test of PSA are not applicable in preclinical studies of PAE techniques in dogs. Alternatively, the only likely parameter to evaluate the therapeutic effects of PAE is the prostate volume change detected by imaging technologies, MRI or ultrasonography.

In the present study, substantial decrease in PV was detected early at 2 weeks, and the prostates further shrank at 1 month after PAE. Compared with the baseline data, the PV reduction was about 34% at 2 weeks and 53% at 1 month, respectively, supporting the therapeutic effects of PAE with polyethylene glycol microspheres. However, no significant change in the PV was noticed at 1 week, which may be explained by the MRI findings detected of intraprostatic infarction and edema of surrounding tissue; with time, as the edema is absorbed and organization or fibrosis occurs in the infarcted tissue, the prostate will shrink (Sun et al. 2016). This mechanism of shrinkage of prostate after PAE was also supported by the pathological findings in our present study. Cavitary necrosis is a common pathological reaction to PAE in dogs, which has also been reported in other studies (Sun et al. 2011; Jeon et al. 2009). This finding is caused by ischemia in glandular prostatic tissue whose area of necrosis gradually sloughs forming an intraprostatic cavity. The present study showed cavitary necrosis in 3 out of 5 dogs; whereas in a previous study on PAE in hormone-induced model, cavitary necrosis was observed in all 7 dogs (Sun et al. 2011). The inconsistent findings may be attributed to the different pathological features between the both BPH models. In PAE procedures of present study, technical success with bilateral embolization was achieved in all cases, highlighting the technical feasibility of the embolic agent as well as reliability of the animal model. In addition, no major

complications related to PAE procedures were observed in any animal, indicating the technical safety of PAE by the use of the microspheres.

Interestingly, we observed that the prostatic artery or its main branches reopened in all dogs at 1-month follow-up of angiography. The recanalization varied in morphology, including the wide open lumen as total recanalization and the narrowed lumen or proximal obstruction together with distal fine anastomosis as partial recanalization. It is not surprising that recanalization occurs after arterial embolization with non-absorbable embolic agents. In a report of embolization in porcine renal model, four different embolic agents, spherical and non-spherical particles, were used to embolize the upper pole of the kidney. At 28 days after embolization, the follow-up angiographies showed partial recanalization with non-spherical particles while all but one of the arteries embolized with spherical particles were recanalized (Siskin et al. 2003). Similarly, Bilbao et al. (2008) tested four spherical embolic agents in pig kidney. The follow-up angiographies after 4 weeks postembolization showed variable degree of recanalization with three out of four embolic agents. The underlying recanalization mechanism has been suggested by the inflammatory process related to the injury in the embolized arterial wall that promotes the resorption of thrombus, angiogenesis and capillary regrowth, so as the particles exclusion from the occluded vessel wall (Laurent et al. 2009). Besides, capillary development is induced by releasing of the angiogenic factors under hypoxia conditions associated to embolization (Keussen et al. 2018; Jackson et al. 2018). Recanalization may affect to the long-term effectiveness of embolization and allow the recovery of normal tissue. The findings of the early recanalization of the embolized prostatic artery in the present study suggest it may also happen in human patients. Bilhim et al. (2016) reported that 20%–36% of patients still had moderate to severe LUTS after PAE, among which up to 80% of all were nonresponders who never substantially improved after PAE. However, how many nonresponders might have an early recanalization of the prostatic artery after PAE is unknown. The association of clinical failure with early prostatic recanalization needs to be addressed in clinical practice.

This study has several limitations. The sample size of animal was too small and lacked of comparison with other commonly used embolic agents in control group. The follow-up duration was just for 1 month without long-term observation. The absence of pathological evaluation over the recanalized vessels limited the strength of the study.

### Conclusions

The findings of the present study support that PAE with polyethylene glycol microspheres is a safe procedure, which is technically feasible and may induce local ischemia in the prostate, resulting in secondary glandular

atrophy and shrinkage of prostate. More studies in large population of animals as well as with control groups are needed to further validate the therapeutic effectivity and safety. Imaging studies and pathological evaluation of the early recanalization of the target arteries after PAE remain to be further addressed in both laboratory investigation and clinical practice.

### Abbreviations

BPH: Benign Prostatic Hyperplasia; MRI: Magnetic Resonance Imaging; NICE: National Institute of Health and Care Excellence; PAE: Prostatic Artery Embolization; PSA: Prostatic Specific Antigen; PV: Prostate Volume; TRUS: Transrectal ultrasonography; UK: United Kingdom

### Acknowledgements

Acknowledge to the surgical and anesthesia technical staff from Jesús Usón Minimally Invasive Surgery Centre for its commitment in the study.

### Authors' contributions

The study conception and design were carried out by Fei Sun and Vanesa Lucas Cava. All authors contributed to methodology. The data collection and analysis were performed by Vanesa Lucas Cava and Fei Sun. The first draft of the manuscript was written by Vanesa Lucas Cava and Fei Sun and all authors commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

### Funding

This study was supported by MicroVention, Inc., A TERUMO Group Company and in part by grant IB18129 from Plan Regional de Investigación, Consejería de Economía, Ciencia y Agenda Digital, Junta de Extremadura and Fondo Europeo de Desarrollo Regional.

### Availability of data and materials

The datasets generated and analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

### Ethics approval and consent to participate

All procedures performed in studies involving animals were in accordance with the ethical standards of Institutional Ethic Committee of Animal Experimentation from Jesús Usón Minimally Invasive Surgery Centre.

### Consent for publication

Not applicable.

### Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

### Author details

<sup>1</sup>Endoluminal Therapy and Diagnosis Unit, Jesús Usón Minimally Invasive Surgery Centre, Carretera N-521, km 41.8, 10071 Cáceres, Spain. <sup>2</sup>Scientific Director, Jesús Usón Minimally Invasive Surgery Centre, Cáceres, Spain. <sup>3</sup>Animal Housing Service, Jesús Usón Minimally Invasive Surgery Centre, Cáceres, Spain. <sup>4</sup>Anaesthesiology Unit, Jesús Usón Minimally Invasive Surgery Centre, Cáceres, Spain.

Received: 24 April 2020 Accepted: 31 May 2020

Published online: 06 September 2020

### References

- Bilbao JI, de Luis E, García de Jalón JA, de Martino A, Lozano MD, de la Cuesta AM et al (2008) Comparative study of four different spherical embolic particles in an animal model: a morphologic and histologic evaluation. *J Vasc Interv Radiol* 19(11):1625–1638
- Bilhim T, Pisco J, Pereira JA, Costa NV, Fernandes L, Pinheiro LC et al (2016) Predictors of clinical outcome after prostate artery embolization with spherical and nonspherical polyvinyl alcohol particles in patients with benign prostatic hyperplasia. *Radiology* 281(1):289–300
- Brook OR, Faintuch S, Brook A, Goldberg SN, Rofsky NM, Lenkinski RE (2013) Embolization therapy for benign prostatic hyperplasia: influence of

- embolization particle size on gland perfusion. *J Magn Reson Imaging* 38(2): 380–387
- DeKlerk DP, Coffey DS, Ewing LL, McDermott IR, Reiner WG, Robinson CH et al (1979) Comparison of spontaneous and experimentally induced canine prostatic hyperplasia. *J Clin Invest* 64(3):842–849
- Excellence C (2018) NICE guidance - prostate artery embolisation for lower urinary tract symptoms caused by benign prostatic hyperplasia: © NICE (2018) prostate artery embolisation for lower urinary tract symptoms caused by benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 122(1):11–12
- Frenk NE, Baroni RH, Carnevale FC, Gonçalves OMG, Antunes AA, Srougi M et al (2014) MRI findings after prostatic artery embolization for treatment of benign hyperplasia. *Am J Roentgenol* 203(4):813–821
- Hacking N (2018) Prostate artery embolisation: ready for adoption? *Trends Urol Mens Health* 9(3):25–27
- Jackson JR, Seed MP, Kircher CH, Willoughby DA, Winkler JD (2018) The codependence of angiogenesis and chronic inflammation. *FASEB J* 11(6): 457–465
- Jeon GS, Won JH, Lee BM, Kim JH, Ahn HS, Lee EJ et al (2009) The effect of transarterial prostate embolization in hormone-induced benign prostatic hyperplasia in dogs: a pilot study. *J Vasc Interv Radiol* 20(3):384–390
- Keussen I, Bengtsson J, Gavier-Widén D, Karlstam E (2018) Uterine artery embolization in a sheep model: biodegradable versus non-degradable microspheres. *Acta Radiol* 59(10):1210–1217
- Laurent A, Wassef M, Namur J, Martal J, Labarre D, Pelage JP (2009) Recanalization and particle exclusion after embolization of uterine arteries in sheep: a long-term study. *Fertil Steril* 91(3):884–892
- McWilliams JP, Bilhim TA, Carnevale FC, Bhatia S, Isaacson AJ, Bagla S et al (2019) Society of interventional radiology multisociety consensus position statement on prostatic artery embolization for treatment of lower urinary tract symptoms attributed to benign prostatic hyperplasia: From the Society of Interventional Radiology, the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe, Société Française de Radiologie, and the British Society of Interventional Radiology. *J Vasc Interv Radiol* 30(5):627–637
- Palmieri C, Foster RA, Grieco V, Fonseca-Alves CE, Wood GA, Culp WTN et al (2019) Histopathological terminology standards for the reporting of prostatic epithelial lesions in dogs. *J Comp Pathol* 171:30–37
- Siskin GP, Dowling K, Virmani R, Jones R, Todd D (2003) Pathologic evaluation of a spherical polyvinyl alcohol embolic agent in a porcine renal model. *J Vasc Interv Radiol* 14(1):89–98
- Sun F, Báez-Díaz C, Sánchez-Margallo FM (2017) Canine prostate models in preclinical studies of minimally invasive interventions: part II, benign prostatic hyperplasia models. *Transl Androl Urol* 6(3):547–555
- Sun F, Crisóstomo V, Báez-Díaz C, Sánchez FM (2016) Prostatic artery embolization (PAE) for symptomatic benign prostatic hyperplasia (BPH): part 2. Insights into the technical rationale. *Cardiovasc Intervent Radiol* 39(2):161–169
- Sun F, Sánchez FM, Crisóstomo V, Díaz-Güemes I, López-Sánchez C, Usón J et al (2011) Transarterial prostatic embolization: Initial experience in a canine model. *Am J Roentgenol* 197(2):495–501
- Sun F, Sánchez FM, Crisóstomo V, Lima JR, Luis L, García-Martínez V et al (2008) Benign prostatic hyperplasia: Transcatheter arterial embolization as potential treatment—preliminary study in pigs. *Radiology* 246(3):783–789
- Zhang JL, Yuan B, Wang MQ et al (2020) Prostatic artery embolization for benign prostatic hyperplasia: Bleomycin-eluting versus bland microspheres in a canine model. *J Vasc Interv Radiol* 31(5):820–830

#### Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Submit your manuscript to a SpringerOpen® journal and benefit from:

- Convenient online submission
- Rigorous peer review
- Open access: articles freely available online
- High visibility within the field
- Retaining the copyright to your article

Submit your next manuscript at ► [springeropen.com](https://www.springeropen.com)

## Prostatic artery embolization: magnetic resonance image (MRI) findings in the early detection of prostate infarction in a canine spontaneous benign prostatic hyperplasia model

Vanesa Lucas-Cava<sup>1^</sup>, Francisco Miguel Sánchez-Margallo<sup>2^</sup>, Virginio García-Martínez<sup>3</sup>, Carmen López-Sánchez<sup>3</sup>, Claudia Báez-Díaz<sup>1</sup>, Luis Dávila-Gómez<sup>4</sup>, Juan Rafael Lima-Rodríguez<sup>5</sup>, Fei Sun<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endoluminal Therapy and Diagnosis Unit, Jesús Usón Minimally Invasive Surgery Centre, Cáceres, Spain; <sup>2</sup>Scientific Director, Jesús Usón Minimally Invasive Surgery Centre, Cáceres, Spain; <sup>3</sup>Human Anatomy and Embryology, Faculty of Medicine, University of Extremadura, Badajoz, Spain; <sup>4</sup>Animal Housing Service, Jesús Usón Minimally Invasive Surgery Centre, Cáceres, Spain; <sup>5</sup>Anaesthesiology Unit, Jesús Usón Minimally Invasive Surgery Centre, Cáceres, Spain

**Contributions:** (I) Conception and design: F Sun, V Lucas-Cava; (II) Administrative support: F Sun, V Lucas-Cava; (III) Provision of study materials or patients: All authors; (IV) Collection and assembly of data: F Sun, V Lucas-Cava; (V) Data analysis and interpretation: F Sun, V Lucas-Cava; (VI) Manuscript writing: All authors; (VII) Final approval of manuscript: All authors.

**Correspondence to:** Vanesa Lucas-Cava. Endoluminal Therapy and Diagnosis Unit, Jesús Usón Minimally Invasive Surgery Centre, Road N-521, km 41.8, 10071 Cáceres, Spain. Email: vlucas@ccmijesususon.com; Francisco Miguel Sánchez-Margallo. Scientific Director, Jesús Usón Minimally Invasive Surgery Centre, Road N-521, km 41.8, 10071 Cáceres, Spain. Email: msanchez@ccmijesususon.com.

**Background:** The purpose was to assess the association between prostate infarction and prostate volume (PV) reduction after prostatic artery embolization (PAE) and define the best time point in detection of prostate infarction.

**Methods:** Ten male beagles (3.5–6.4 years) with spontaneous benign prostatic hyperplasia (BPH) underwent PAE. Magnetic resonance image (MRI) was conducted immediately before and 1 week, 2 weeks and 1 month after PAE to document prostate infarcts and measure PV. The sum of infarct areas (SUMIA) was measured and calculated using OsiriX software. Spearman's rank correlation was used to estimate the relationship of PV reduction rate with infarction percentage and SUMIA reduction.

**Results:** In comparison with baseline data, significant PV reduction ( $P < 0.001$ ) occurred at 2 weeks and continued to decrease substantially ( $P = 0.004$ ) from 2 weeks to 1 month after PAE. In the same fashion, significant decrease in both SUMIA and infarction percentage was observed from 1 to 2 weeks ( $P = 0.002$ ), and subsequently to 1 month ( $P = 0.039$  and  $P = 0.016$ , respectively). Spearman's rank correlation test demonstrated infarction percentage at 1 week had a stronger correlation ( $r = 0.880$ ,  $P = 0.001$ ) with PV reduction rate at 1 month than infarction percentage at 2 weeks ( $r = 0.733$ ,  $P = 0.016$ ). PV reduction rate had a significant correlation with decrease in SUMIA ( $r = 0.854$ ,  $P = 0.002$ ) at 1 month after PAE.

**Conclusions:** One week after PAE is an ideal time point to evaluate prostate infarction. Prostate infarction percentage at 1 week is a good predictor for prostate shrinkage at 1 month after PAE.

**Keywords:** Benign prostatic hyperplasia (BPH); canine model; magnetic resonance image (MRI); prostate infarction; prostatic artery embolization (PAE)

Submitted Oct 07, 2020. Accepted for publication Dec 22, 2020.

doi: 10.21037/tau-20-1320

View this article at: <http://dx.doi.org/10.21037/tau-20-1320>

<sup>^</sup> ORCID: Vanesa Lucas-Cava, 0000-0002-9807-386X; Francisco Miguel Sánchez-Margallo, 0000-0003-2138-988X; Virginio García-Martínez, 0000-0002-7760-1985; Carmen López-Sánchez, 0000-0003-3296-2071; Claudia Báez-Díaz, 0000-0001-9031-2929; Luis Dávila-Gómez, 0000-0002-6620-7050; Juan R. Lima-Rodríguez, 0000-0003-3710-6936; Fei Sun, 0000-0002-3865-3811.

## Introduction

Prostatic artery embolization (PAE) has been performed worldwide in the management of symptomatic benign prostatic hyperplasia (BPH) during the last decade. With increasing experience in clinical practice, investigation of predictive factors has gained more interest aiming to optimize the selection in patients who may benefit from PAE or individualize treatment plan based on anticipated prediction in the prognosis after PAE. Prostate infarction induced with PAE is a potential predictor, which has been demonstrated to have a strong correlation with prostate volume (PV) reduction (1), thus relieving lower urinary tract symptoms (LUTS) and bladder outlet obstruction (BOO) (2,3). After initial studies on prostate infarction at 1 month after PAE in successful prediction of subsequent clinical outcomes (4,5), clinicians suggested further studies in evaluation of the potential predictive role of prostate ischemia at the first 24 hours or 1–2 weeks after PAE (4). However, since the infarction progressively decreases in size and tends to disappear after the first month following PAE (6,7), several attempts failed to validate its predictive role of prostate infarction at 24 hours (8,9); and the best time point to detect the prostate infarction after PAE in evaluation of its predictive capability remains unclear. To elucidate the prostate infarction involution after PAE and provide experimental evidence for the best time point in detection of prostate infarction, the present study was conducted in a canine spontaneous BPH model with purpose to observe the early magnetic resonance image (MRI) findings of pathological reactions to PAE, evaluate the changes in prostate infarct size with time, and identify the association between prostate infarction and PV reduction after PAE.

We present the following article in accordance with the ARRIVE reporting checklist (available at <http://dx.doi.org/10.21037/tau-20-1320>).

## Methods

### Animals

Experiments were performed under a project license (No. 2018209010001587 and No. 2018209010008108) granted by Regional Ethic Committee of Junta de Extremadura, in compliance with Spanish national guidelines for the care and use of animals. Ten adult male Beagle dogs with a mean body weight of  $16.9 \pm 2.7$  kg (standard deviation) were enrolled in this study. The mean age of beagles was  $4.9 \pm 0.8$  years with a range of 3.5–6.4 years. All dogs suffered from

spontaneously occurring BPH with PV larger than 18 mL (mean PV  $19.69 \pm 2.75$  mL), which was indicated as a gravimetric criterion in diagnosis of spontaneous BPH in beagles whereas the normal prostate size is generally less than 12 mL (10).

### PAE procedure

After fasting for 24 hours, the animals were anesthetized and maintained with inhalation anesthesia. In a sterile manner, the right femoral artery access was established percutaneously. Under fluoroscopy, a 4-Fr angiographic catheter (Simmons Sidewinder I, Terumo Medical, Somerset, NJ, USA) was placed into the main trunk of the left and right internal iliac artery or its anterior branch. A 2.4-Fr microcatheter (Progreat, Terumo Medical, Somerset, NJ, USA) with a 0.016" microwire (GT, Terumo Medical, Somerset, NJ, USA) was inserted into the prostatic artery. After superselective angiography in the prostatic artery, embolization was performed in five dogs with HydroPearl<sup>®</sup> ( $400 \pm 75$   $\mu$ m, Terumo, Tustin, CA, USA), four dogs with Embosphere<sup>®</sup> (300–500  $\mu$ m, Merit Medical EMEA, Amerikalaan, The Netherlands), and one dog with LifePearl<sup>®</sup> ( $400 \pm 50$   $\mu$ m, Terumo, Tustin, CA, USA). Embolization was terminated immediately when complete stasis was obtained or reflux of the mixture of embolic agent and contrast medium toward the caudal vesical artery, middle rectal artery or internal pudendal artery was observed. At completion of the intervention, the animals were recovered from general anesthesia. Clinical observation after PAE was checked twice a day for 1 week and then once daily until 1 month for potential complications associated with PAE.

### MRI evaluation

MRI examinations were performed in all dogs with a 1.5T system (Intera; Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) immediately before PAE as baseline data and 1 week, 2 weeks and 1 month after PAE. Under general anesthesia, the animals were placed in a supine position with a SENSE-Flex-M coil (Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) on the lower abdomen for image acquisition. Acquisition was done in axial, coronal and sagittal T2-weighted turbo spin-echo sequences with major parameters: repetition time (TR) = 5,509 milliseconds, echo time (TE) = 125 milliseconds; echo-train length = 17; field of view = 150 mm; slice thickness = 3 mm, gap = 0.3 mm; and matrix = 224 × 224. The axial T1-weighted turbo



spin-echo sequences were performed before and after gadolinium enhancement. Contrast-enhanced T1-weighted imaging was obtained by intravenous administration of a bolus of 0.1 mmol/kg gadopentetate dimeglumine (Magnevist®; Schering AG, Berlin, Germany). Image analysis was performed by a radiologist with more than 15 years of experience in prostate imaging (the last author) and a junior investigator with 1-year experience (1st author). The PV was obtained using the standard ellipsoid formula: length  $\times$  width  $\times$  height  $\times \pi/6$ . Ischemia/infarct areas were determined on contrast-enhanced T1-weighted axial images and defined as new regions that displayed no evidence of enhancement after gadolinium administration. Measurement of infarct areas was performed with OsiriX 64-bit software (Pixmeo, Bernex, Switzerland). In the present study, sum of infarct areas (SUMIA) was used as a surrogate parameter to describe the size of prostate infarction, which was defined as the sum of total prostate infarct areas in all sections of the prostate. Sum of prostate areas (SUMPA) in all sections was also calculated. Prostate infarction percentage was defined as the ratio of SUMIA/SUMPA  $\times 100\%$ .

#### Statistical analysis

The statistical analysis was conducted with statistical software package SPSS version 24. The descriptive analysis was performed in all variables and expressed as means  $\pm$  standard deviation. The statistical differences at various time points were assessed by the paired sample *t*-test for the mean PV and Wilcoxon signed-rank for the mean SUMPA, the mean SUMIA and prostate infarction percentage. Spearman's rank correlation and simple linear regression models were used to estimate the relationship between PV reduction rate and prostate infarction. P value  $< 0.05$  was considered to indicate a statistically significant difference.

#### Results

PAE was performed successfully in the prostatic arteries of both sides in all dogs. Control angiography immediately after embolization showed complete occlusion of the prostatic arterial trunk and its major branches on both sides in all cases. No major complications due to nontarget embolization were observed during 1-month follow-up.

#### MRI morphological findings in canine BPH before PAE

MRI examination in dogs with spontaneous BPH prior to

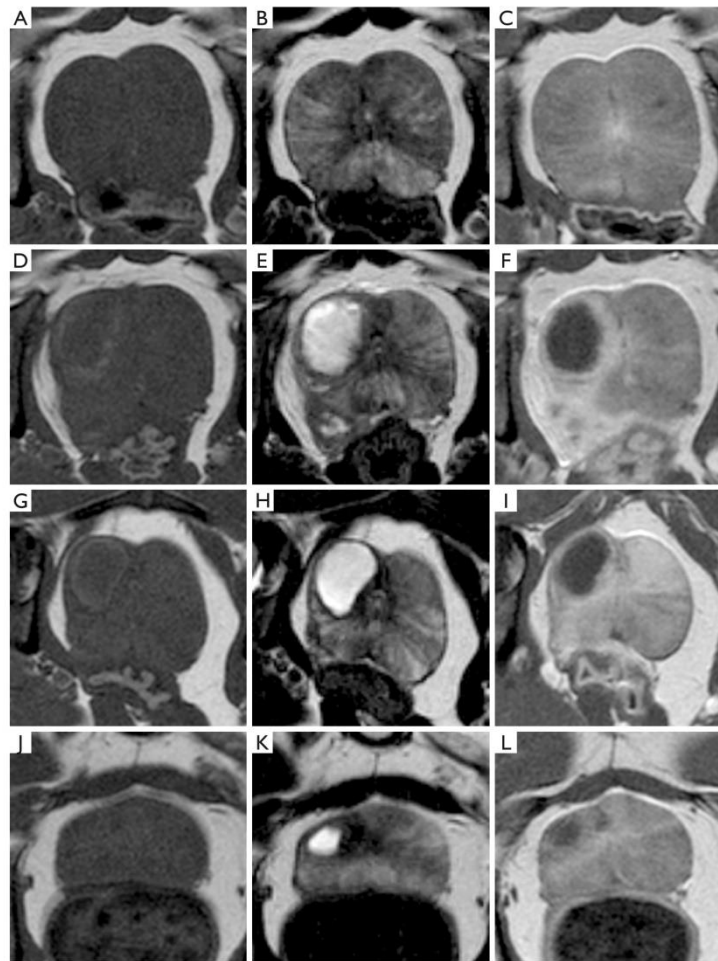
PAE revealed the enlarged prostates with diffuse hyperplasia throughout the gland tissue, rather than the hyperplastic nodules as like in humans (Figure 1A,B,C). The canine prostate has a symmetric two-lobe structure without the zonal anatomy typically in human prostate (11). On T2-weighted images, the gland tissue was of heterogeneous hyperintense signal intensity (SI) in comparison with SI of the obturator internus muscles. Some glandular tissue showed striated hyperintense SI in a radial pattern from the urethra to the capsule. On T1-weighted images, the prostate gland showed homogeneous and isointense SI. On contrast-enhanced T1-weighted images, the parenchyma appeared homogenous and mildly hyperintense SI as well as isointense striated radial structure corresponding to the same structure of hyperintense SI on T2-weighted images. Around the prostatic urethra there was focal area with SI of high enhancement in all dogs, indicating rich of microvasculature along the urethral wall.

#### Early MRI findings of prostate infarction

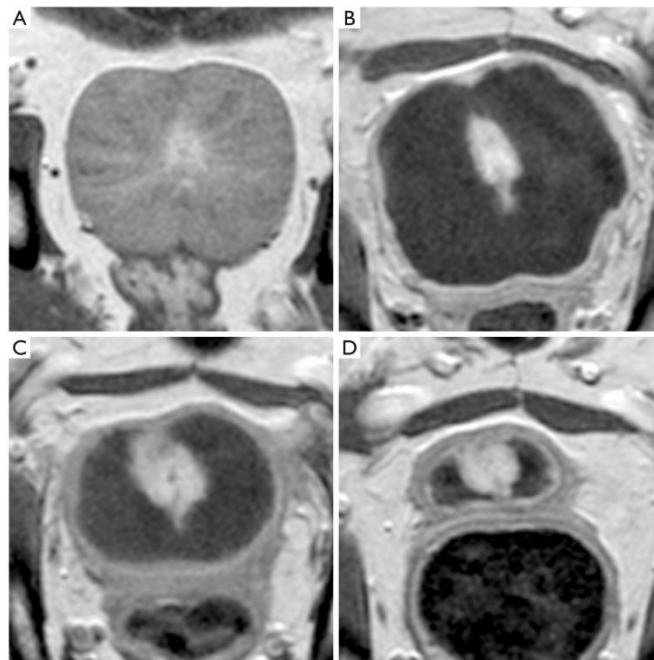
Prostate infarcts were detected at 1 week after PAE in all ten dogs, and at 2 weeks and 1 month in nine dogs. In the only one dog, in which the prostate infarct was not detectable after 1 week, the prostate showed continued decrease in size at 2-week and 1-month follow-ups. On contrast-enhanced T1-weighted images, infarcts exhibited as multiple, round, oval, or irregular non-enhanced lesions surrounded by rims of high SI, representing perinecrotic areas of inflammation, such as hyperemia and edema, and atrophy (12). At 1-week follow-ups, all infarcts showed smooth and sharply demarcated margin (Figure 1). Subsequently, the size of infarcts gradually decreased, accompanying with shrinkage of the prostate gland (Figure 2). The typical findings of MRI SI and the morphological changes are displayed in Figure 1 and Figure 2.

On T1-weighted images, lesions involved a mixture of SI with annular or irregular focal areas of faint hyperintense signal indicative of intraprostatic hemorrhage surrounding or within ischemic necrosis identified with isointense signal. The faint hyperintense areas tended to become smaller and isointense with time. When cavity formation occurred at 1 month after PAE in the initially large infarcts, the local signal exhibited isointense or hypointense on T1-weighted images (Figure 1A,D,G,I).

On T2-weighted images, all infarcts were identified with hyperintense signal with well-defined margin at 1 week after PAE. Since the inflammation rims showed on



**Figure 1** Typical findings of pathological responses to PAE in MRI. MRI includes baseline data (A,B,C) and 1 week (D,E,F), 2 weeks (G,H,I) and 1 month (J,K,L) after PAE, with T1-weighted (left column), T2-weighted (middle column) and contrast-enhanced T1-weighted (right column) images. T1-weighted images show annular area of hemorrhage in faint hyperintense SI surrounding the central area of infarction in isointense SI (D,G). T2-weighted images show infarcts in hyperintense SI with well-defined margin (E,H). Contrast-enhanced T1-weighted images clearly delineate in the infarcts with rims of high SI, indicative of perinecrotic areas of inflammation (F,I), which disappeared at 1 month after PAE (L). Note that the lesions on T2-weighted images appear larger in size than the true infarction lesions shown in contrast-enhanced T1-weighted images. At 1-month follow-up, small cavity formation shows isointense SI on T1-weighted image (J) and highly increased signal with well-defined margin on T2-weighted image (K). PAE, prostatic artery embolization; MRI, magnetic resonance imaging; SI, signal intensity.



**Figure 2** Changes of prostate infarction with time. (A) Baseline image; (B) 1 week; (C) 2 weeks; (D) 1 month post-PAE. Note that a mass-like infarct with smooth and sharply demarcated margin gradually decreases in size with time while the prostate keeps shrinking and a hyperintense SI rim remains at 1 month after PAE (D). PAE, prostatic artery embolization; SI, signal intensity.

contrast-enhanced T1-weighted images partially exhibited hyperintense signal on T2-weighted images, the size of the lesion on T2-weighted images appeared slightly larger when comparing with contrast-enhanced T1-weighted images. The hyperintense SI tended to decrease with time and finally became hypointense signal (Figure 1B,E,H,K). When cavity formed at 1 month after PAE, the hyperintense SI became highly increased with well-defined margin.

#### **PV reduction and SUMIA**

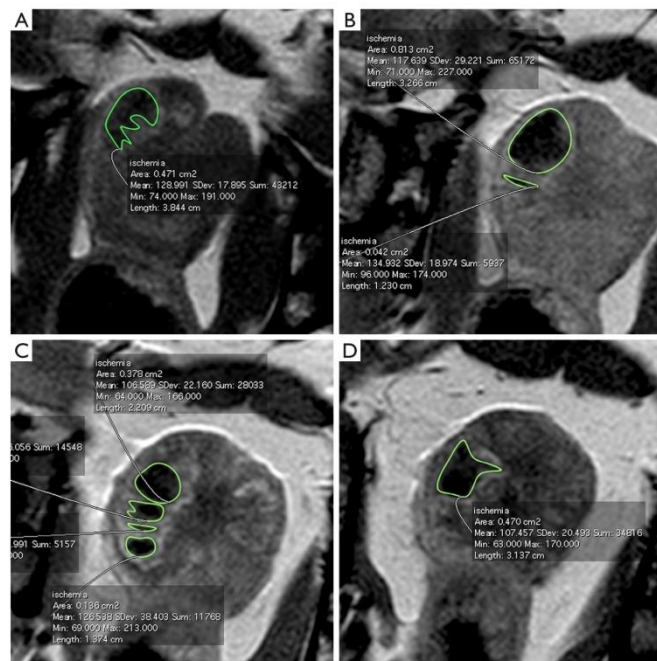
Compared with the PV at baseline, significant PV reduction was found at both 2 weeks and 1 month after PAE ( $P < 0.001$ ) (Table 1). Furthermore, the prostate continued to shrink substantially between 2 weeks and 1 month after PAE ( $P = 0.004$ ). However, no significant change in PV was

observed at 1 week post-PAE in comparison with baseline data. SUMIA was obtained by calculation of each area of infarct of all prostate sections on contrast-enhanced T1-weighted images (Figure 3). The mean SUMIA significantly decreased ( $P = 0.002$ ) from 1 to 2 weeks and continued to decrease substantially ( $P = 0.039$ ) from 2 weeks to 1 month after PAE (Table 2). Similarly, significant decrease in the mean prostate infarction percentage ( $P = 0.002$ ) was observed at both 2 weeks and 1 month when compared to the data at 1 week. Spearman's rank correlation test demonstrated a strong correlation of PV reduction rate at 1 month after PAE with the infarction percentage at 1 week ( $r = 0.880$ ,  $P = 0.001$ ) and a moderately strong correlation at 2 weeks ( $r = 0.733$ ,  $P = 0.016$ ). Linear regression analysis showed coefficient of determination ( $r^2$ ) of 0.775 ( $P = 0.001$ ) at 1 week and 0.538 ( $P = 0.016$ ) at 2 weeks (Table 3). In addition,

**Table 1** Summary of MRI measurements (means  $\pm$  standard deviation) and changes in major parameters

Variable	Baseline	1 week	2 weeks	1 month
Prostate volume (mL)	19.69 $\pm$ 2.75	19.22 $\pm$ 4.77	12.23 $\pm$ 2.81*	8.75 $\pm$ 2.57*
Prostate volume reduction (%)	–	2.54 $\pm$ 20.05	38.49 $\pm$ 7.78*	55.42 $\pm$ 11.23*
SUMIA (cm <sup>2</sup> )	–	14.45 $\pm$ 16.85	3.75 $\pm$ 6.31*	0.68 $\pm$ 0.87*
SUMPA (cm <sup>2</sup> )	–	66.44 $\pm$ 18.69	45.21 $\pm$ 8.98*	36.75 $\pm$ 9.29*
Infarction percentage (%)	–	18.16 $\pm$ 16.95	7.79 $\pm$ 11.30*	2.30 $\pm$ 3.42*

\*, significant difference (P value <0.05). MRI, magnetic resonance imaging; SUMIA, sum of total infarct area in all sections of the prostate; SUMPA, sum of prostate areas in all sections.



**Figure 3** Measurement of SUMIA with OsiriX software. Contrast-enhanced T1-weighted images of 4 contiguous sections at 1-week follow-up (A,B,C,D) show the infarction lesions of complex form in morphology, which consist of multiple separated “sister lesions” (B,C). The infarction areas are outlined to generate various regions of interest using OsiriX software for calculation of SUMIA. SUMIA, sum of infarct areas.

Spearman’s rank correlation test indicated that PV reduction rate had a significant correlation with decrease in SUMIA ( $r=0.854$ ,  $P=0.002$ ) at 1 month after PAE, with a coefficient of determination of  $r^2=0.729$  ( $P=0.002$ ).

## Discussion

The technique of contrast enhanced MRI in the present study involves an intravenous bolus injection of a contrast medium immediately followed by image acquisition using

**Table 2** Comparison of MRI measurements to baseline data at different time points

Time points	Means $\pm$ SD	P value	
		vs. baseline	2 weeks vs. 1 month
Prostate volume (mL)			
Baseline	19.69 $\pm$ 2.75	–	–
1 week	19.22 $\pm$ 4.77	0.717	–
2 weeks	12.23 $\pm$ 2.81	<0.001	–
1 month	8.75 $\pm$ 2.57	<0.001	0.004
Infarction percentage (%)			
1 week	18.16 $\pm$ 16.95 <sup>†</sup>	–	–
2 weeks	7.79 $\pm$ 11.30	0.002	–
1 month	2.30 $\pm$ 3.42	0.002	0.016
SUMIA (cm <sup>2</sup> )			
1 week	14.45 $\pm$ 16.85 <sup>†</sup>	–	–
2 weeks	3.75 $\pm$ 6.31	0.002	–
1 month	0.68 $\pm$ 0.87	0.002	0.039

<sup>†</sup>, baseline data in infarction percentage and SUMIA correspond to 1 week; MRI, magnetic resonance imaging; SD, standard deviation; SUMIA, sum of total infarct area in all sections of the prostate.

**Table 3** Correlation of PV reduction at 1 month after PAE with SUMIA and prostate infarction percentage

Predictor variable	Correlation coefficient (r)	P value	Coefficient of determination (r <sup>2</sup> )	P value
Infarction percentage (%)				
1 week	0.880	0.001	0.775	0.001
2 weeks	0.733	0.016	0.538	0.016
SUMIA (cm <sup>2</sup> )				
1 week	0.851	0.002	0.724	0.002
2 weeks	0.735	0.015	0.540	0.015

PV, prostate volume; PAE, prostatic artery embolization; SUMIA, sum of total infarct area in all sections of the prostate.

T1-weighted turbo spin echo sequence. After perfusion of contrast medium into the prostate capillaries, the low molecular weight agent quickly diffuses into extracellular space, reducing the relaxation time of water protons and displaying a local enhancement with slightly high signal on T1 images. In the ischemic necrotic tissue, perfusion of the contrast agent fails due to microvascular obstruction, resulting in the lack of local enhancement. By contrast, inflammation reaction surrounding the affected tissue, such as hyperemia and edema, increases the capillary permeability and enlarges the extravascular space. As a result, excessive contrast medium diffusing in the local area

leads to hyperenhancement compared to the unaffected tissue. Contrast-enhanced MRI has been validated as a standard technique to detect and assess prostate infarct not only in clinical practice (5,6,13) but also in canine studies, in which prostate infarction detected in contrast-enhanced MRI had been demonstrated with a strong correlation with pathological findings (12). In the present study, it clearly delineated the acute infarcts of various sizes with well-defined margin and demonstrated the changes in morphology with time, which was consistent with the findings in the previous animal study (12). Although T2-weighted images are also sensitive to acute prostate

infarction displaying homogenous high signal in early phase, they usually overestimate the size of the infarcts because the region of high signal includes not only ischemic necrosis but the surrounding area of inflammation reaction as well. T1-weighted images, however, provide limited information, mainly showing the focal area of high signal indicative of hemorrhage surrounding and/or within the early ischemic necrosis due to vascular endothelial damage and accumulation of extravasated erythrocytes in the extracellular space. Similar findings were also observed in both dogs and human patients (12,14).

Accurate measurement of infarct volume using contrast-enhanced T1 imaging is technically challenging, particularly in early detection after PAE. Although some well-designed software, such as OsiriX and DynaCAD Prostate<sup>®</sup>, have been reported in human patients (5,15,16), they are commonly used in segmentation of relative large 3-dimensional lesions, which extend to at least two contiguous axial sections. Thus, it is impossible to determine the size of the focal or flat infarcts distributing in a single section. In addition, in lesions of complex form in morphology (Figure 3), which consist of multiple separated "sister lesions" merging at some points, it is difficult to measure the infarct volume accurately with the aforementioned software using either automated or manual segmentation methods (15,17). Herein the authors described SUMIA as a simple alternative measure to document the infarct size instead of prostate infarction volume, which has a higher accuracy and potential in future clinical practice.

In pathology, infarction is defined as tissue necrosis due to prolonged ischemia and involves a dynamic process divided into 4 phases: infarction evolving, acute infarction, healing infarction, and healed infarction (18). Coagulative necrosis is a typical pathological finding of infarction, which usually takes at least 6 hours for microscopic identification, depending on the presence of collateral circulation into the ischemic region, persistent or intermittent vascular occlusion and tissue sensitivity of the tissue (19). Although studies on myocardial infarction have demonstrated pathological changes at different time points: acute (6 h–7 days), healing (7–28 days), and healed (29 days or more) (18); the pathological features with regard to prostate infarction is unknown. Accordingly, the authors used 1 week after PAE as the first time point in early detection of prostate infarction and followed up its morphological changes through 1 month. The findings that the mean SUMIA significantly decreased from 1 to 2 weeks after PAE suggested that healing of the prostate infarction occurred during this period. Furthermore, the

authors observed that PV reduction rate at 1 month after PAE had a significant correlation with decrease in SUMIA ( $r=0.854$ ,  $P=0.002$ ), suggesting that the dissolving infarction characterized by decrease in SUMIA is a main mechanism behind the shrinkage of prostate after PAE. Given that there was no obvious change in the mean PV between baseline and 1 week after PAE, significant reduction in infarction size during the same period would not be likely. This observation supported the speculation that 1 week after PAE was a cut-off time, at which complete prostate infarction ended and the phase of healing infarction started. This was in agreement with pathological features of myocardial infarction as mentioned above. Additionally, it has been demonstrated that prostate infarction volume detected at 1 week after treatment by means of contrast-enhanced T1 imaging was consistent with size of infarction in pathological examination (12). In this study, canine prostate ischemic necrosis was induced by vascular-targeted photodynamic therapy and the volume of ischemic necrosis at 1 week after treatment was identified to have a strong correlation volume with pathological infarct size ( $r=0.87$ ,  $r^2=0.75$ , with a linear slope of 0.99) (12). Therefore, 1 week after PAE would be an ideal and reliable time point in early detection of prostate infarction. However, it should be emphasized that there exists much difference regarding tissue tolerance to ischemia between myocardium and prostate gland, especially in term of the terminal blood supply pattern in myocardium and the anatomy of the potential collateral circulation of the prostate. Further studies are needed to address the tolerance of the prostate to ischemia in human patients.

The findings in the present study indicated that prostate infarction percentage at 1 or 2 weeks after PAE may predict the therapeutic effect (shrinkage of the prostate) after treatment due to its strong correlation with PV reduction at 1 month (Table 3). However, the predictability of prostate infarction percentage at 1 week seemed to be superior to that at 2 weeks after PAE due to their differences of the correlation coefficient and coefficient of determination observed in the present study. Although SUMIA at 1 or 2 weeks in the present study showed the predictability quite similar to the prostate infarction percentage at the same time point (Table 3), prostate infarction percentage that was defined as the ratio of SUMIA/SUMPA in this study is more useful in clinical practice because human patients undergoing PAE usually have a wide range of prostate size. By the time of this writing, only one clinical trial by Wang and colleagues (20) has demonstrated the predictive role

of prostate infarct size at 1 week after PAE. Most studies have been evaluating the prostate infarction at 2–4 weeks through 3 months after PAE. Although the prostate infarction percentage has been identified to have association with higher clinical success in removal of the indwelling catheter (5) and with lower International Prostate Symptom Score in subsequent follow-ups (4), controversy remains due to different patient selection criteria and distinct study design and statistical analysis (6,15). More recently, detection of prostate ischemia at 24 hours after PAE has gained interest in clinical prediction by means of contrast-enhanced ultrasonography or pharmacokinetic analysis with dynamic contrast-enhanced MRI (8,9); however, the clinical predictive role failed to be established even if a close relationship of the prostate infarction percentage at 24 hours post-PAE and subsequent prostate shrinkage (8). Obviously, further studies are needed to address the best time point in detection of prostate infarction and its prediction role in clinical practice. It should be emphasized that although all dogs used in the present study were with spontaneous BPH, the canine model has its inherent limitations due to the lack of LUTS and BOO as like in human patients (10). Thus, shrinkage of the prostate was the only outcome parameter in evaluation of therapeutic effects in the present study.

This study had several other limitations. Total number of ten dogs was a relatively small sample size, partially due to the limited commercial availability of the older male beagles. The follow-up period was short, so that observation of changes in signals on MRI sequences after 1 month following PAE was not available. Due to the limited number of animals, we were not able to conduct pathological evaluation at acute infarction phase, e.g., 1 week after PAE, in comparison with the MRI findings. Although different spherical embolic agents with similar size were used in PAE, which might result in various degrees of inflammation and infarction; the present study focused more on the morphological changes of infarction after PAE than the real size of infarction induced with embolic agents.

### Conclusions

Prostate infarction is one of major early pathological responses to PAE in canine BPH model. SUMIA can be used as surrogate parameter to measure prostatic ischemia due to its more accuracy in irregular and multiples infarcts. One week after PAE is an ideal time point for MRI evaluation of acute prostate infarction. Prostate infarction at 1 week can be used as an independent variable in prediction

of prostate shrinkage at 1 month after PAE. More pathological studies in animal experiments and clinical trials are needed to further address the predictive role of prostate infarction in PAE clinical outcomes.

### Acknowledgments

Acknowledge to the surgical and anesthesia technical staff from Jesús Usón Minimally Invasive Surgery Centre for its commitment in the study.

*Funding:* This study was supported by MicroVention, Inc., A TERUMO Group Company and in part by grant IB18129 from Plan Regional de Investigación, Consejería de Economía, Ciencia y Agenda Digital, Junta de Extremadura and Fondo Europeo de Desarrollo Regional.

### Footnote

*Reporting Checklist:* The authors have completed the ARRIVE reporting checklist. Available at <http://dx.doi.org/10.21037/tau-20-1320>

*Data Sharing Statement:* Available at <http://dx.doi.org/10.21037/tau-20-1320>

*Conflicts of Interest:* All authors have completed the ICMJE uniform disclosure form (available at <http://dx.doi.org/10.21037/tau-20-1320>). The authors have no conflicts of interest to declare.

*Ethical Statement:* The authors are accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. Experiments were performed under a project license (No. 2018209010001587 and No. 2018209010008108) granted by Regional Ethic Committee of Junta de Extremadura, in compliance with Spanish national guidelines for the care and use of animals.

*Open Access Statement:* This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 4.0 International License (CC BY-NC-ND 4.0), which permits the non-commercial replication and distribution of the article with the strict proviso that no changes or edits are made and the original work is properly cited (including links to both the formal publication through the relevant DOI and the license). See: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.

## References

1. Wang M, Guo L, Duan F, et al. Prostatic arterial embolization for the treatment of lower urinary tract symptoms caused by benign prostatic hyperplasia: A comparative study of medium- and large-volume prostates. *BJU Int* 2016;117:155-64.
2. Sun F, Crisóstomo V, Báez-Díaz C, et al. Prostatic Artery Embolization (PAE) for Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia (BPH): Part 2, Insights into the Technical Rationale. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016;39:161-9.
3. Sun F, Lucas-Cava V, Sánchez FM. Clinical Predictive Factors in Prostatic Artery Embolization for Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia: a Comprehensive Review. *Transl Androl Urol* 2020;9:1754-68.
4. Bilhim T, Pisco J, Pereira JA, et al. Predictors of clinical outcome after prostate artery embolization with spherical and nonspherical polyvinyl alcohol particles in patients with benign prostatic hyperplasia. *Radiology* 2016;281:289-300.
5. Kisilevsky N, Faintuch S. MRI assessment of prostatic ischaemia: best predictor of clinical success after prostatic artery embolisation for benign prostatic hyperplasia. *Clin Radiol* 2016;71:876-82.
6. Frenk NE, Baroni RH, Carnevale FC, et al. MRI findings after prostatic artery embolization for treatment of benign hyperplasia. *AJR Am J Roentgenol* 2014;203:813-21.
7. Brook OR, Faintuch S, Brook A, et al. Embolization therapy for benign prostatic hyperplasia: Influence of embolization particle size on gland perfusion. *J Magn Reson Imaging* 2013;38:380-7.
8. Moschouris H, Stamatou K, Malagari K, et al. The value of contrast-enhanced ultrasonography in detection of prostatic infarction after prostatic artery embolization for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Diagn Interv Radiol* 2019;25:134-43.
9. Franiel T, Aschenbach R, Trupp S, et al. Prostatic Artery Embolization with 250-µm Spherical Polyzene-Coated Hydrogel Microspheres for Lower Urinary Tract Symptoms with Follow-up MR Imaging. *J Vasc Interv Radiol* 2018;29:1127-37.
10. Sun F, Báez-Díaz C, Sánchez-Margallo FM. Canine prostate models in preclinical studies of minimally invasive interventions: Part II, benign prostatic hyperplasia models. *Transl Androl Urol* 2017;6:547-55.
11. Sun F, Báez-Díaz C, Sánchez-Margallo FM. Canine prostate models in preclinical studies of minimally invasive interventions: Part I, canine prostate anatomy and prostate cancer models. *Transl Androl Urol* 2017;6:538-46.
12. Huang Z, Haider MA, Kraft S, et al. Magnetic resonance imaging correlated with the histopathological effect of Pd-bacteriopheophorbide (Tookad) photodynamic therapy on the normal canine prostate gland. *Lasers Surg Med* 2006;38:672-81.
13. Haider MA, Davidson SRH, Kale A V, et al. Prostate gland: MR imaging appearance after vascular targeted photodynamic therapy with palladium-bacteriopheophorbide. *Radiology* 2007;244:196-204.
14. Zhang H, Shen Y, Pan J, et al. MRI features after prostatic artery embolization for the treatment of medium- and large-volume benign hyperplasia. *Radiol Med* 2018;123:727-34.
15. Lin YT, Amouyal G, Correas JM, et al. Can prostatic arterial embolisation (PAE) reduce the volume of the peripheral zone? MRI evaluation of zonal anatomy and infarction after PAE. *Eur Radiol* 2016;26:3466-73.
16. Ali R, Gabr A, Mouli SK, et al. MR imaging findings of the prostate gland following prostatic artery embolization: results from a prospective phase 2 study. *Abdom Radiol (NY)* 2019;44:713-22.
17. Turkbey B, Fotin SV, Huang RJ, et al. Fully automated prostate segmentation on MRI: comparison with manual segmentation methods and specimen volumes. *AJR Am J Roentgenol* 2013;201:W720-9.
18. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28:2525-38.
19. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, et al. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959-69. Erratum in: *J Am Coll Cardiol* 2001 Mar 1;37(3):973.
20. Wang MQ, Zhang JL, Xin HN, et al. Comparison of Clinical Outcomes of Prostatic Artery Embolization with 50-µm Plus 100-µm Polyvinyl Alcohol (PVA) Particles versus 100-µm PVA Particles Alone: A Prospective Randomized Trial. *J Vasc Interv Radiol* 2018;29:1694-702.

**Cite this article as:** Lucas-Cava V, Sánchez-Margallo FM, García-Martínez V, López-Sánchez C, Báez-Díaz C, Dávila-Gómez L, Lima-Rodríguez JR, Sun F. Prostatic artery embolization: magnetic resonance image (MRI) findings in the early detection of prostate infarction in a canine spontaneous benign prostatic hyperplasia model. *Transl Androl Urol* 2021. doi: 10.21037/tau-20-1320



## Cite this article as:

Lucas-Cava V, Sánchez-Margallo FM, Dávila-Gómez L, Lima-Rodríguez JR, Sun F. Prostatic artery occlusion versus prostatic artery embolisation for the management of benign prostatic hyperplasia: early results in a canine model. *Br J Radiol* (2022) 101259/ bjr20220243.

## FULL PAPER

## Prostatic artery occlusion versus prostatic artery embolisation for the management of benign prostatic hyperplasia: early results in a canine model

<sup>1</sup>VANESA LUCAS-CAVA, <sup>2,3</sup>FRANCISCO MIGUEL SÁNCHEZ-MARGALLO, <sup>4</sup>LUIS DÁVILA-GÓMEZ, <sup>5</sup>JUAN RAFAEL LIMA-RODRÍGUEZ and <sup>1,6</sup>FEI SUN

<sup>1</sup>Endoluminal Therapy and Diagnosis Unit, Jesús Usón Minimally Invasive Surgery Centre, Cáceres, Spain

<sup>2</sup>Scientific Director, Jesús Usón Minimally Invasive Surgery Centre, Cáceres, Spain

<sup>3</sup>CIBER de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid, Spain

<sup>4</sup>Animal Housing Service, Jesús Usón Minimally Invasive Surgery Centre, Cáceres, Spain

<sup>5</sup>Anaesthesiology Unit, Jesús Usón Minimally Invasive Surgery Centre, Cáceres, Spain

<sup>6</sup>CIBER de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid, Spain

Address correspondence to: Mrs Vanesa Lucas-Cava  
E-mail: [vlucas@ccmijesususon.com](mailto:vlucas@ccmijesususon.com)

The authors Vanesa Lucas-Cava and Francisco Miguel Sánchez-Margallo contributed equally to the work.

**Objective:** To compare the technical efficacy and safety between prostatic artery occlusion (PAO) with ethylene vinyl alcohol copolymer (EVOH) and prostatic artery embolisation (PAE) with microspheres in a canine model.

**Methods:** 17 adult male beagles underwent PAO ( $n = 7$ ) with Onyx-18 or PAE ( $n = 10$ ) with microspheres (300–500 $\mu$ m). To evaluate the primary outcomes (technical efficacy and safety), MRI evaluations were performed immediately before and 1 week, 2 weeks, and 1 month after procedures to document prostate volume (PV); and all dogs were inspected for procedure-related complications during 1 month follow-up. The secondary outcomes included the prostate ischaemia size detected by MRI and recanalisation of prostatic artery by follow-up angiography. Differences between groups were statistically analysed.

**Results:** Both procedures were bilaterally successful in all animals. Compared with PAE, the mean fluoroscopy time (23.80 vs 36.24 min,  $p = 0.014$ ) and radiation dose (68.19 vs 125.26 mGy,  $p = 0.003$ ) were significantly less in PAO procedure. The mean percentage of PV change significantly decreased in both groups at 2 weeks (30.71%

vs 37.89%) and 1 month (56.41% vs 55.56%) after PAO and PAE respectively, without significant differences between groups at either time point. No major complications were observed except one animal after PAO with transient haematuria and acute urinary retention. The mean prostate ischaemia induced by PAO was significant greater compared with PAE at 1 week (43.44% vs 18.91%,  $p = 0.001$ )

**Conclusion:** PAO with EVOH is technically feasible and with comparable efficacy and safety with PAE. There are possible benefits to PAO over PAE.

**Advances in knowledge:** A new technical modification of the PAE consisting of the use of liquid embolic agent to occlude the prostatic artery trunk and its branches has been developed in pre-clinical study, showing to be an effective and safe procedure which can induce a significant prostate shrinkage for the management of symptomatic benign prostatic hyperplasia in patients. In addition, the findings have showed a similar therapeutic effect comparable with the conventional PAE using microspheres.

### INTRODUCTION

Prostatic artery embolisation (PAE) is an established technique in the management of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH), and is currently recommended by the European Association of Urology as an alternative treatment for males with moderate to severe LUTS who wish a minimally invasive

treatment.<sup>1</sup> Clinical data suggest that PAE is a safe procedure that can significantly relieve LUTS,<sup>2–5</sup> occurring within the first month after treatment with fewer adverse events and keeping stable in clinical outcomes for more than 1 year.<sup>6–8</sup> However, some concerns remain in terms of its therapeutic effectivity and safety, such as the recurrence of symptoms leading to a high reoperation rate up

to 21% after 1 year,<sup>4,9,10</sup> and non-target embolisation resulting in ischaemia of the urinary bladder, rectum or penis.<sup>6,7,11</sup> To address the above clinical issues, continued effects on various technical modifications in PAE have been ongoing during the past decade, including PERFecTED (Proximal Embolization First, Then Embolize Distal) technique,<sup>12</sup> the use of cone beam CT during PAE procedure,<sup>13,14</sup> and protective embolisation with microcoils to occlude large anastomoses between prostate and nearby pelvic organs.<sup>15,16</sup> Recently, a new concept of prostatic artery occlusion (PAO) with ethylene vinyl alcohol copolymer (EVOH) for the management of BPH has been described and reported in clinical practice.<sup>17</sup> Instead of using microparticles to induce prostatic local ischaemia in conventional PAE, PAO procedure involves the use of a liquid embolic agent to occlude the main branches of the prostatic artery resulting in global ischaemia of the enlarged prostate. This new technique could potentially help to solve the concern about the recurrence of LUTS in patients due to prostate revascularisation because of recanalisation of embolised prostatic artery.<sup>18,19</sup> To observe the pathological responses to PAO and PAE, and elucidate the possible underlying mechanisms, a pre-clinical study in a canine model has been conducted with the purpose to compare the technical efficacy and safety between PAO with EVOH and PAE with microspheres.

## METHODS AND MATERIALS

### Animals

The animal experiment protocol was approved by the Institutional Ethic Committee of Animal Experimentation. 17 adult male Beagle dogs were enrolled in this study, including 10 dogs in PAE-group (mean body weight, 16.85 ± 2.70 kg; mean age, 4.91 ± 0.83 years); and 7 in PAO-group (13.57 ± 3.10 kg; 5.14 ± 0.69 years).

### Endovascular procedure

All procedures were performed under general anaesthesia and sterile conditions. The femoral artery access was established percutaneously. Under fluoroscopy, a 4-Fr angiographic catheter (Simmons Sidewinder I, Terumo Medical, Somerset, NJ) was placed into the internal iliac artery or its anterior branch. A 2.4-Fr microcatheter (Progreat, Terumo Medical, Somerset, NJ) with a 0.016" microwire (GT, Terumo Medical, Somerset, NJ) was coaxially inserted into the prostatic arteries. In animals from PAE-group, embolisation was conducted using Embosphere<sup>®</sup> (300–500 µm, Merit Medical EMEA, Amerikalaan, The Netherlands), HydroPearl<sup>®</sup> (400 ± 75 µm, MicroVention, Terumo, Tustin, CA), or LifePearl<sup>®</sup> (400 ± 50 µm, MicroVention, Tustin, CA). The end point of embolisation was to obtain the complete stasis. In cases of PAO-group, the microcatheter tip was placed into the common prostatic artery trunk before its branching, and EVOH (Onyx<sup>®</sup>-18/ev3 Micro Therapeutic Inc., Irvine, CA) was administered according to manufacturer's instructions until achieving the occlusion of the main branches and/or the common trunk. Both procedures were performed with the same protocol on the contralateral prostate side. The procedure time, fluoroscopy time, radiation dose, and amount of embolic agent used were recorded.

### Primary outcomes evaluation

Technical efficacy in animal experiment included changes in prostate volume (PV) induced by either PAO or PAE, was assessed by MRI imaging. MRI examinations were performed in all dogs with a 1.5 T system (Intera; Philips Medical Systems) immediately before PAE as baseline data, and 1 week, 2 weeks, and 1 month after interventions. Under general anaesthesia, sequences on  $T_1$ - and  $T_2$  weighted turbo spin-echo at three planes (axial, coronal, and sagittal) were acquired. In addition, contrast-enhanced  $T_1$  weighted imaging was obtained by intravenous administration of a bolus of 0.1 mmol/kg gadopentetate dimeglumine (Magnevist<sup>®</sup>; Shering AG). The images were manually analysed to measure PV and prostatic ischaemia (secondary outcome) at different time points of follow-up using OsiriX 64-bit software (Pixmeo, Bernex, Switzerland).

Technical safety was evaluated by veterinary clinical inspection after procedures. Animals were checked twice a day for 1 week and then once daily until 1 month to identify any potential complications associated with the procedure, such as acute urinary retention, the sign of peritonitis, haematuria, blood in the stool, skin or muscle ischaemic necrosis, haematoma at the puncture site, etc.

### Secondary outcomes evaluation

Routine CT scan (Brilliance CT 6-slice, Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) without contrast of the pelvis was performed after PAO using the same time frame as in MRI evaluation. The acquired images were post-processed using three-dimensional volume rendering (3DVR) technique and maximum intensity projection technique (MIP) to document the cast of EVOH after PAO. In addition, follow-up angiography was performed at the end of the study to observe and compare the revascularisation of the treated prostate.

### Statistical analysis

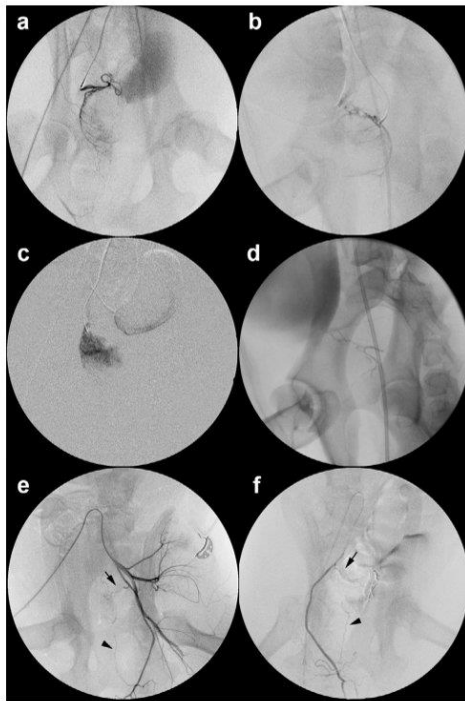
The statistical analysis was conducted by statistical software package SPSS v. 24. The descriptive analysis was performed in all variables expressed as means ± standard deviation. The normality study was checked using the Shapiro–Wilk test. The statistical differences at various time points in each group were assessed by the paired sample *t*-test for PV, and the Wilcoxon signed-rank test for prostate infarction. The statistical differences between PAE and PAO were evaluated by the independent sample *t*-test for PV and procedure time, and the *U* Mann–Whitney test for prostatic ischaemia, fluoroscopy time, and radiation dose. *p*-value < 0.05 was considered to indicate a statistically significant difference.

## RESULTS

### PAE and PAO procedures

Technical success defined as complete stasis in PAE and occlusion of the main branches and/or the common prostatic artery trunk in PAO on both sides, was obtained in all cases (Figure 1). After PAO, EVOH reflux was observed in internal pudendal artery (IPA) in four pelvic sides, at origin of the vessel in two sides and distally in the remaining two due to migration of a small EVOH cast fragment in the control angiography; besides in the distal

Figure 1. Angiographic procedures. Superselective angiography in the right (a) and left (b) prostatic artery before procedures. (c) Injection of microspheres mixed with contrast medium and saline during PAE. (d) EVOH cast after PAO. Note the occlusion of the prostatic artery trunks and its main branches. Recanalisation of prostatic artery and its fine branches (arrow) in PAE (e) and PAO (f) after 1 month. Note collateral circulation (arrowhead) arising from a distal branch of the internal pudendal artery in late arterial phase of angiography in both procedures. EVOH, ethylene vinyl alcohol copolymer; PAE, prostatic artery embolisation; PAO, prostatic artery occlusion.



branches of the right caudal vesical artery in one dog. In PAE procedure, the mean dosage of injected microspheres was  $1.07 \pm 0.34/2$  ml of each vial in the whole prostate, whereas the mean dosage of injected EVOH in each prostate was  $0.27 \pm 0.13$  ml in PAO procedure. Although there was no significant difference in the mean procedure time between the two interventions, PAE showed longer the mean fluoroscopy time ( $p = 0.014$ ) and higher mean radiation dose ( $p = 0.003$ ) compared with PAO (Table 1).

#### Technical efficacy and safety outcomes

On MRI examinations, PV showed a statistically significant reduction at 2 weeks and 1 month after both procedures compared with baseline data, without significant differences

between groups at both time points (Table 2). Furthermore, the prostate continued to shrink substantially between 2 weeks and 1 month after PAE ( $p = 0.004$ ) and PAO ( $p = 0.014$ ). However, the mean PV at 1 week post-intervention significantly increased from 17.00 to 29.02 ml (+71.62%) after PAO, whereas slightly decreased from 19.69 to 19.22 ml (-2.55%) after PAE. The maximal size of prostate ischaemia was detected at 1 week as non-enhanced prostate tissue on  $T_1$  weighted images, which decreased significantly at 2 weeks through 1 month in both procedures (Table 2) (Figure 2). In addition, statistically significant differences in the percentage of prostate ischaemia were observed between PAE and PAO at 1 week (18.91% vs 43.44%;  $p = 0.001$ ), at 2 weeks (8.77% vs 20.26%;  $p = 0.018$ ), and at 1 month (2.70% vs 11.41%;  $p = 0.03$ ), respectively, with a greater prostate ischaemia in PAO-group at each time point of follow-up.

No major complications due to non-target embolisation of the urinary bladder, rectum, or the penile glans were observed after PAE. However, one dog suffered from transient haematuria and acute urinary retention on Day 2 after PAO, and the symptoms resolved in 3 days after urinary catheterisation. This dog showed EVOH cast within the distal branches of right caudal vesical artery due to a reflux during PAO, since it is a branch arising from the prostatic artery in the common canine anatomy. The minor complications included the local haematoma around the puncture site of the femoral artery in two dogs in each group. In addition, one dog in PAE-group had a fever (40.3°C) with a lower appetite after procedure, which resolved in 5 days after administration of antibiotics.

#### Follow-up angiography

Follow-up angiography was performed to detect the revascularisation of the treated prostates in all 17 dogs. In PAO-group ( $n = 7$ ), after exclusion of four prostate sides with occlusion of IPA due to EVOH reflux because of no opacification of the anterior branch of internal iliac artery, partial recanalisation of the occluded prostatic artery was identified in 6 out of 10 prostate sides (60%), with 4 out of 10 prostate sides remaining completely occluded up to 1 month after the procedure. In PAE-group ( $n = 10$ ), partial recanalisation was found in 16 out of 20 prostate sides (80%). In addition, angiography showed a newly established collateral circulation arising from the distal branch of the internal pudendal artery in three dogs after PAO and two dogs after PAE (Figure 1). No recanalisation was observed in the four occluded IPAs with EVOH cast.

CT imaging and the post-processed 3DVR and MIP clearly depicted a full profile of EVOH cast exclusively distributing in the prostatic capsular branches. In all dogs, not radiopaque embolic agent was found in the prostatic gland (Figure 3).

#### DISCUSSION

Once PAE has been introduced in the routine clinical practice for treatment BPH-related LUTS in patients, technical modifications have been developed with aiming to overcome the drawbacks associated to effectiveness and safety in PAE. In this study, PAO using EVOH was technically quicker with less radiation dose, and has demonstrated to be a safe procedure overall with

Table 1. Comparison of endovascular procedure characteristics

	PAE	PAO	<i>p</i> -value
Procedure time (min)	103.90 ± 25.19	101.71 ± 11.66	0.814
Fluoroscopy time (min)	36.24 ± 11.46	23.80 ± 7.33	0.014
Radiation dose (mGy)	125.26 ± 52.97	68.19 ± 23.43	0.003

PAE, prostatic artery embolisation ; PAO, prostatic artery occlusion.

similar therapeutic effects in terms of PV reduction compared with PAE, indicating potential clinical benefits. Although non-target embolisation due to EVOH reflux was angiographically more significant in PAO, the small cast volume resulted clinically insignificant.

PAO and PAE have different underlying mechanisms even though they aim for the same pathological consequence, intra-prostatic ischaemic necrosis. PAE involves devascularisation of the enlarged prostate gland through the peripheral embolisation of precapillary arterioles with small-sized embolic particles, inducing the local irreversible ischaemia or prostate infarction.<sup>20</sup> By contrast, in PAO procedure, a liquid embolic agent is used to occlude the main branches of the prostatic artery resulting in global ischaemia of the treated prostate. In animal experiment, changes in prostate volume and the prostatic ischaemia size induced by embolisation are two major parameters to test the technical efficacy.<sup>21</sup> The former represents the only measure to evaluate the therapeutic effects of PAE in canine models because of the lack of LUTS or bladder outlet obstruction in dogs with BPH. The latter has demonstrated to correlate with the prostate volume change in dogs after PAE,<sup>21</sup> and also indicated as a useful predictor for relief of LUTS and clinical success in removing the indwelling urinary catheters in patients with urinary retention before PAE.<sup>7,22</sup> MRI evaluation in the present study revealed a substantial decrease in mean PV early at 2 weeks, and a further decrease at 1 month after treatment in both groups. No statistically significant difference was detected at either time point between the two groups, suggesting PAE and PAO are comparable in term of PV reduction with similar therapeutic effects. However, the mean PV substantially increased up to 70.71% at 1 week after PAO ( $p = 0.000$ ), by contrast, a slightly decrease (2.39%) was observed in PAE. The significant difference can be explained

by the fact that PAO resulted in global ischaemia of the prostate with secondary severe inflammatory reaction and oedema in the post-procedural acute phase after treatment; whereas PAE induced local ischaemia with less inflammatory reaction. This was supported by the results in the mean percentage of prostate infarction of 43.44% in the PAO-group and 18.91% in the PAE-group at 1 week. Interestingly, although there was a significant difference in the prostate infarction between groups ( $p = 0.001$ ) at 1 week, both techniques showed a similar change in PV at 1 month follow-up (PAE, 55.56% vs PAO, 56.41%;  $p = 0.727$ ). The above findings appear to be contradictory to the observation by Lucas-Cava et al<sup>21</sup> where the infarction percentage at 1 week after PAE had a high positive correlation ( $r = 0.880$ ,  $p = 0.001$ ) with PV reduction rate at 1 month in a canine BPH model. The discrepancy might be due to the different mechanisms underlying PAE and PAO, since PAO usually induces global homogeneous ischaemic lesion; whereas PAE tends to produce multiple local infarcts because of the discrete distribution of microparticles inside the prostate gland (Figure 2). The size of infarction lesions depends on the amount and density of embolic particles distributed in the local glandular tissue. If the local density of the particles is not enough, the injury is less severe to induce necrosis, and consequently apoptosis might occur in PAE, thus leading to a decrease in PV. This may partially explain why in some patients without prostate infarction on MRI after PAE have shown prostate shrinkage at short-term clinical evaluation; however only patients with prostatic infarcts developed a greater prostate volume reduction.<sup>23</sup> Accordingly, the findings of a high positive correlation between the early infarction rate and subsequent PV reduction observed in PAE<sup>21</sup> is not applicable when compared with PAO. Therefore, the results in PAO provide additional information to clinical common consensus about that deeper penetration of smaller embolic particles induces a greater

Table 2. Comparison of prostate volume and ischaemia size measured on MRI

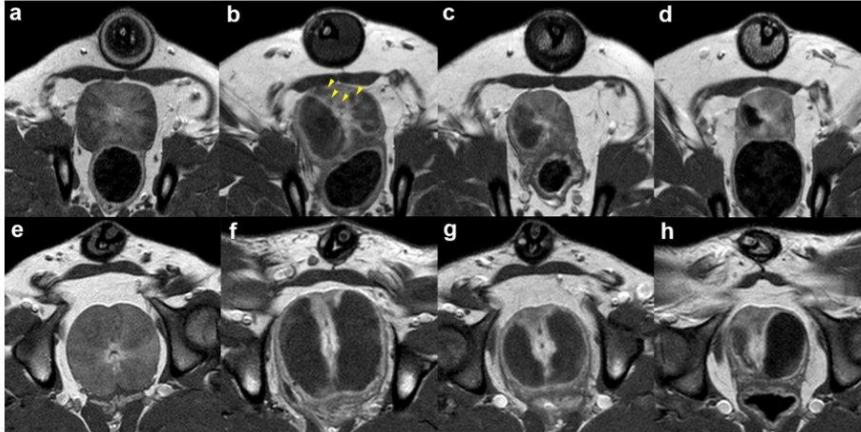
	Prostate volume (ml)		<i>p</i> -value	Ischaemia size (ml)		<i>p</i> -value
	PAE	PAO		PAE	PAO	
Baseline	19.69 ± 2.75	17.00 ± 3.42	0.056			
1 week	19.22 ± 4.77 (-2.39%)	29.02 ± 4.90 (+70.71%)	0.000	4.25 ± 4.67 (18.91%)	12.68 ± 3.12 (43.44%)	0.001
2 weeks	12.23 ± 2.81 (-37.89%)	11.78 ± 5.17 (-30.71%)	0.181	1.19 ± 1.95 (8.77%)	2.79 ± 2.61 (20.26%)	0.018
1 month	8.75 ± 2.57 (-55.56%)	7.41 ± 3.26 (-56.41%)	0.727	0.18 ± 0.26 (2.70%)	1.11 ± 1.48 (11.41%)	0.030

PAE, prostatic artery embolisation ; PAO, prostatic artery occlusion; PV, prostate volume.

In prostate volume data, values between parentheses are the percentage of PV change regarding baseline data.

In ischaemia size data, values between parentheses are the percentage of prostate ischaemia.

Figure 2. Contrast-enhanced  $T_1$  weighted MR images at different time of follow-up. The images in upper row correspond to one animal with PAE, and in the lower row to another one with PAO. MRI images at baseline (a, e), at 1 week (b, f), at 2 weeks (c, g), and at 1 month (d, h) after procedures. Note prostate ischaemia in PAO is bigger than in PAE at any time of follow-up affecting the whole prostate gland, whereas the prostate ischaemia in PAE is less homogeneous including multiples small lesions (yellow arrowheads). In both groups, either ischaemia or prostate volume decreases with time. PAE, prostatic artery embolisation; PAO, prostatic artery occlusion.

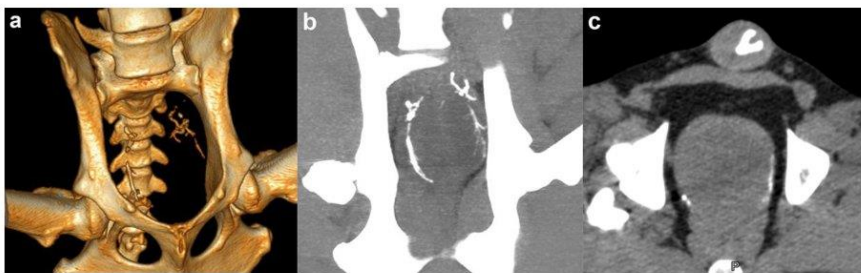


prostatic ischaemia,<sup>7,24</sup> since this study has demonstrated that the occlusion of main branches of prostatic artery using liquid embolic agent induced a greater prostatic ischaemia than embolisation of intraprostatic vessels with microspheres that happens in PAE.

The use of liquid embolic agent to treat LUTS related to BPH in patients has been recently published. In a case report by Chau et al,<sup>17</sup> EVOH was used in three patients (mean age 90 years) with indwelling urinary catheters due to BPH-related urinary retention. Technical success was obtained in all patients with a mean PV reduction of 80 ml (59%); but indwelling urinary catheter was only removed in one patient, probably due to the

advanced age of patients. Of note, no procedure-related complications were observed even though one obturator artery and/or the inferior vesical artery were occluded owing to the EVOH reflux in two patients. More recently, Loffroy et al<sup>25</sup> reported a retrospective study in 50 patients with PAE using a liquid embolic agent of N-butyl cyanoacrylate (NBCA) with significant improvements for clinical outcomes and PV reduction of 21% at 3 months of follow-up regarding baseline data. However non-target embolisation was observed, including one patient with focal necrosis of the penile glans and four patients with transient erectile dysfunction due to the deep penetration of NBCA inside of prostatic parenchyma because a higher NBCA/Lipiodol ratio (1:8).

Figure 3. CT scan images in one dog with PAO. (a) 3DVR, (b) MIP at 1week after PAO. Note the EVOH cast in both prostatic arteries. (c) CT image immediately after PAO where the EVOH cast appears hyperdense in the peripheral prostate gland. 3DVR, three-dimensional volume rendering; EVOH, ethylene vinyl alcohol copolymer; MIP, maximum intensity projection; PAO, prostatic artery occlusion.



A common concern is the recurrence of LUTS in patients after PAE due to revascularisation of the prostate after PAE, which affects durability of PAE and leads to a high reoperation rate.<sup>4,9,10</sup> A clinical report of repeat PAE in 108 patients with recurrent LUTS displayed recanalisation of the main prostatic artery previously embolised (75%) as the most frequent pattern, accounting for 76% of patients.<sup>18,19</sup> The present study showed recanalisation in 80% of prostatic arteries after PAE, which is consistent with previous findings in animal experiments.<sup>26</sup> To address the technical challenge, EVOH is a likely option since it is considered a permanent embolic agent without recanalisation in the target vessel.<sup>27</sup> Despite the use of EVOH decreased the recanalisation rate compared with PAE, our results were higher than expected, which might be attributable to an inadequate occlusion due to the small size and spasm of the prostatic artery, or even to fragmenting of EVOH cast due to discontinuous injection of the liquid embolic agent during the procedure.

The main limitation of this study was the short time of follow-up with small sample size. A longer time of follow-up will be of more interest in comparison to the therapeutic durability between PAE and PAO. In addition, the improvement in LUTS cannot be assessed in canine model, since the male dog does not show

urinary symptoms associated with BPH, limiting the assessment of the change of PV as the only measure to evaluate the technical efficacy in both procedures.

## CONCLUSION

PAO with EVOH is technically feasible with decreased fluoroscopy time in procedures and less radiation dose. The early findings suggest PAO has a comparable efficacy and safety in comparison with conventional PAE, and possible benefits to PAO over PAE in term of risk of non-target embolisation and revascularisation of embolised prostatic arteries. Further investigation is needed to evaluate the long-term efficacy and safety in both preliminary study and clinical practice.

## COMPETING INTERESTS

The authors declare that they have no conflict of interest.

## FUNDING

This study was supported by MicroVention, Inc., A TERUMO Group Company and in part by grants IB18129 and GR 21201 from Plan Regional de Investigación, Consejería de Economía, Ciencia y Agenda Digital, Junta de Extremadura and Fondo Europeo de Desarrollo Regional.

## REFERENCES

- Gravas S, Cornu JN, Drake MJ, Gacci M, Gratzke C, Herrmann TRW, et al. EAU Guidelines on management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), inclu. Benign Prostatic Obstruction (BPO). *Eur Urol* [Internet]. 2021. Available from: <https://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/>
- Pisco JM, Rio Tinto H, Campos Pinheiro L, Bilhim T, Duarte M, Fernandes L, et al. Embolisation of prostatic arteries as treatment of moderate to severe lower urinary symptoms (LUTS) secondary to benign hyperplasia: results of short- and mid-term follow-up. *Eur Radiol* 2013; **23**: 2561–72. <https://doi.org/10.1007/s00330-012-2714-9>
- Marzano L, Thiounn N, Pereira H, Pellerin O, Dariane C, Del Giudice C, et al. Prostatic artery embolization allows to maintain full sexual activity in patients suffering from bothersome lower urinary tracts symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2020; **43**: 1202–7. <https://doi.org/10.1007/s00270-020-02520-7>
- Ray AE, Powell J, Speakman MJ, Longford NT, DasGupta R, Bryant T, et al. Efficacy and safety of prostate artery embolization for benign prostatic hyperplasia: an observational study and propensity-matched comparison with transurethral resection of the prostate (the UK-ROPE study). *BJU Int* 2018; **122**: 270–82. <https://doi.org/10.1111/bju.14249>
- McWilliams JP, Bilhim TA, Carnevale FC, Bhatia S, Isaacson AJ, Bagla S, et al. Society of interventional radiology multisociety consensus position statement on prostatic artery embolization for treatment of lower urinary tract symptoms attributed to benign prostatic hyperplasia: from the society of interventional radiology, the card. *J Vasc Interv Radiol* 2019; **30**(5). <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2019.02.013>
- Pisco JM, Bilhim T, Pinheiro LC, Fernandes L, Pereira J, Costa NV, et al. Medium- and long-term outcome of prostate artery embolization for patients with benign prostatic hyperplasia: results in 630 patients. *J Vasc Interv Radiol* 2016; **27**: 1115–22. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2016.04.001>
- Bilhim T, Pisco J, Pereira JA, Costa NV, Fernandes L, Campos Pinheiro L, et al. Predictors of clinical outcome after prostate artery embolization with spherical and nonspherical polyvinyl alcohol particles in patients with benign prostatic hyperplasia. *Radiology* 2016; **281**: 289–300. <https://doi.org/10.1148/radiol.2016152292>
- Pisco J, Bilhim T, Pinheiro LC, Fernandes L, Pereira J, Costa NV, et al. Prostate embolization as an alternative to open surgery in patients with large prostate and moderate to severe lower urinary tract symptoms. *J Vasc Interv Radiol* 2016; **27**: 700–708. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2016.01.138>
- Carnevale FC, Iscaife A, Yoshinaga EM, Moreira AM, Antunes AA, Srougi M. Transurethral resection of the prostate (TURP) versus original and perfected prostate artery embolization (PAE) due to benign prostatic hyperplasia (BPH): preliminary results of a single center, prospective, urodynamic-controlled analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016; **39**: 44–52. <https://doi.org/10.1007/s00270-015-1202-4>
- Abt D, Müllhaupt G, Hechelhammer L, Markart S, Gusewell S, Schmid H-P, et al. Prostatic artery embolisation versus transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia: 2-yr outcomes of a randomised, open-label, single-centre trial. *Eur Urol* 2021; **80**: 34–42. <https://doi.org/10.1016/j.euro.2021.02.008>
- Parkin CJ, Pham C, Chung A, Menogue S, Catt J, Gottschalk G, et al. Non-target embolization of the glans penis during prostatic artery embolization. *Société Internationale d'Urologie Journal* 2021; **2**: 323–26. <https://doi.org/10.48083/UCZQ9737>

12. Carnevale FC, Moreira AM, Antunes AA. The "perfected technique": proximal embolization first, then embolize distal for benign prostatic hyperplasia. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014; **37**: 1602–5. <https://doi.org/10.1007/s00270-014-0908-z>
13. Wang MQ, Duan F, Yuan K, Zhang GD, Yan J, Wang Y. Benign prostatic hyperplasia: cone-beam CT in conjunction with DSA for identifying prostatic arterial anatomy. *Radiology* 2017; **282**: 271–80. <https://doi.org/10.1148/radiol.2016152415>
14. Cadour F, Tradi F, Habert P, Scemama U, Vidal V, Jacquier A, et al. Prostatic artery embolization using three-dimensional cone-beam computed tomography. *Diagn Interv Imaging* 2020; **101**: 721–25. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2020.05.002>
15. Bhatia S, Sinha V, Bordegaray M, Kably I, Harward S, Narayanan G. Role of coil embolization during prostatic artery embolization: incidence, indications, and safety profile<sup>®</sup>. *J Vasc Interv Radiol* 2017; **28**: 656–64. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2017.01.004>
16. Amouyal G, Chague P, Pellerin O, Pereira H, Del Giudice C, Dean C, et al. Safety and efficacy of occlusion of large extra-prostatic anastomoses during prostatic artery embolization for symptomatic BPH. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016; **39**: 1245–55. <https://doi.org/10.1007/s00270-016-1412-4>
17. Chau Y, Rambaud-Collet C, Durand M, Léna P, Raffaelli C, Brunner P, et al. Prostatic artery embolization with ethylene vinyl alcohol copolymer: A 3-patient series. *J Vasc Interv Radiol* 2018; **29**: 1333–36. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2018.04.026>
18. Costa NV, Torres D, Pisco J, Pinheiro LC, Martins FE, Oliveira AG, et al. Repeat prostatic artery embolization for patients with benign prostatic hyperplasia. *J Vasc Interv Radiol* 2020; **31**: 1272–80. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2020.04.027>
19. Kearns DJ, Boardman P, Tapping CR. Patterns of reperfusion and clinical findings in repeat prostate artery embolisation for recurrent lower urinary tract symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2021; **44**: 95–101. <https://doi.org/10.1007/s00270-020-02671-7>
20. Sun F, Crisóstomo V, Báez-Díaz C, Sánchez FM. Prostatic artery embolization (PAE) for symptomatic benign prostatic hyperplasia (BPH): part 2, insights into the technical rationale. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016; **39**: 161–69. <https://doi.org/10.1007/s00270-015-1238-5>
21. Lucas-Cava V, Sánchez-Margallo FM, García-Martínez V, López-Sánchez C, Báez-Díaz C, Dávila-Gómez L, et al. Prostatic artery embolization: magnetic resonance image (MRI) findings in the early detection of prostate infarction in a canine spontaneous benign prostatic hyperplasia model. *Transl Androl Urol* 2021; **10**: 869–78. <https://doi.org/10.21037/tau-20-1320>
22. Kisilevsky N, Faintuch S. MRI assessment of prostatic ischaemia: best predictor of clinical success after prostatic artery embolisation for benign prostatic hyperplasia. *Clin Radiol* 2016; **71**: 876–82. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2016.05.003>
23. Frenk NE, Baroni RH, Carnevale FC, Gonçalves OMG, Antunes AA, Srougi M, et al. MRI findings after prostatic artery embolization for treatment of benign hyperplasia. *AJR Am J Roentgenol* 2014; **203**: 813–21. <https://doi.org/10.2214/AJR.13.11692>
24. Geevarghese R, Harding J, Parsons N, Hutchinson C, Parsons C. The relationship of embolic particle size to patient outcomes in prostate artery embolisation for benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-regression. *Clin Radiol* 2020; **75**: 366–74. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2019.12.019>
25. Loffroy R, Guillen K, Salet E, Marcellin C, Comby P-O, Midulla M, et al. Prostate artery embolization using N-butyl cyanoacrylate glue for urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: A valid alternative to microparticles? *J Clin Med* 2021; **10**: 3161: 14: . <https://doi.org/10.3390/jcm10143161>
26. Lucas Cava V, Sánchez Margallo FM, Báez Díaz C, Dávila Gómez L, Lima Rodríguez JR, Sun F. Prostatic artery embolization with polyethylene glycol microspheres: evaluation in a canine spontaneous benign prostatic hyperplasia model. *CVIR Endovasc* 2020; **3**: 44. <https://doi.org/10.1186/s42155-020-00130-5>
27. Guimaraes M, Wooster M. Onyx (ethylene-vinyl alcohol copolymer) in peripheral applications. *Semin Intervent Radiol* 2011; **28**: 350–56. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1284462>



Summary

Review

## Submission

[Edit Metadata](#)**Manuscript ID** TAU-22-423**Status** Under Review (Step 1)**Title** Prostatic artery occlusion: Initial findings on pathophysiological response in a canine prostate model**Submitter** Vanesa Lucas-Cava **Abstract** Background: A technical modification of conventional prostatic artery embolization has been developed in canine prostate model consisting of prostatic artery occlusion (PAO) using Onyx®; although the underlying mechanism has not been elucidated yet. The purpose was to evaluate the pathophysiological response to PAO in canine prostate.

Methods: 10 adult male beagles ( $5.0 \pm 0.82$  years) underwent PAO with Onyx-18 (n=7) and prostatic artery angiography as control (n=3). Blood samples were taken at different time points of follow-up (baseline, 1 week, 2 weeks, 1 month, 3 months and 6 months) to measure the serum canine prostate specific esterase (CPSE). MRI examinations were also performed to document the prostate volume (PV) before and after interventions at different time points of follow-up. Animals were euthanized at 2 weeks (n=2) in PAO-group, and the remaining dogs (n=8) at 6 months for apoptosis assay and histopathological study. Intraprostatic concentration of testosterone and dihydrotestosterone (DHT) was measured. Apoptosis was evaluated by TUNEL assay using the apoptotic index.

Results: In the mean serum CPSE concentration, no significant difference was observed between groups; although after PAO, both the mean CPSE and PV decreased significantly from 2 weeks to 6 months compared with baseline data, with a moderate but significant correlation between them ( $r=0.542$ ;  $p=0.011$ ). Regarding intraprostatic androgens, testosterone was significantly higher in prostate after PAO than control (19.70 vs 4.87 ng/ml;  $p=0.002$ ), and DHT was also lower but no significant DHT concentration (138.35 vs 112.52 pg/ml), respectively. In microscopy study, prostates showed hemorrhagic necrosis lesions along with inflammatory cell infiltration at early 2 weeks after PAO, and then diffuse interstitial fibrosis with atrophy of the glandular epithelium and intraprostatic cavity formation

<https://tau.amegroups.com/author/submission/96493>


1/3



at 6 months. Apoptosis was detected in all specimens with the highest apoptotic index at 2 weeks after PAO (7.35%), and then decreased at 6 months (4.38%). Although the apoptotic index was higher after PAO than in control, no statistically significant difference was found between groups.

Conclusion: Prostatic artery occlusion induces prostatic ischemia predominantly resulting in necrosis rather than apoptosis. CPSE is a potential biomarker to assess the response to PAO in the canine prostate model.


**Authors** **Corresponding to** Vanesa Lucas-Cava / vlucas@ccmijesususon.com , Spain  
,Endoluminal Therapy and Diagnosis Unit. Jesús Usón Minimally Invasive Surgery Centre / **ORCID:** [0000-0002-9807-386X](https://orcid.org/0000-0002-9807-386X)

Francisco Miguel Sánchez-Margallo / msanchez@ccmijesususon.com , Spain  
,Scientific Director. Jesús Usón Minimally Invasive Surgery Centre. / **ORCID:** [0000-0003-2138-988X](https://orcid.org/0000-0003-2138-988X)

Beatriz Moreno-Lobato / bmorenolobato@ccmijesususon.com , Spain ,Animal  
Modelling Service. Jesús Usón Minimally Invasive Surgery Centre / **ORCID:** [0000-0001-5091-9718](https://orcid.org/0000-0001-5091-9718)

Luis Dávila-Gómez / ldavila@ccmijesususon.com , Spain ,Animal Housing Service.  
Jesús Usón Minimally Invasive Surgery Centre

Juan Rafael Lima-Rodríguez / jrlima@ccmijesususon.com , Spain ,Anaesthesiology  
Unit. Jesús Usón Minimally Invasive Surgery Centre / **ORCID:** [0000-0003-3710-6936](https://orcid.org/0000-0003-3710-6936)

Virginio García-Martínez / virginio@unex.es , Spain ,Human Anatomy and  
Embryology. Faculty of Medicine, University of Extremadura / **ORCID:** [0000-0002-7760-1985](https://orcid.org/0000-0002-7760-1985)

Carmen López-Sánchez / clopez@unex.es , Spain ,Human Anatomy and  
Embryology. Faculty of Medicine, University of Extremadura / **ORCID:** [0000-0003-3296-2071](https://orcid.org/0000-0003-3296-2071)

#### Suggest Reviewers

**Keywords** Key words: apoptosis,embolization,BPH,canine model,pathology

**Funding** This study was supported by grants IB18129 and GR 21201 from Plan Regional de Investigación, Consejería de Economía, Ciencia y Agenda Digital, Junta de Extremadura, and Fondo Europeo de Desarrollo Regional.

**Peer Review File** Agree to publish the peer review file.

**Language** —

**Article Type** Original Article

## Article Category

## Files

submission/fig	<a href="#">TAU-22-423-FIG1-8923.jpg</a>	0.1MB	Figure 1.jpg
	<a href="#">TAU-22-423-FIG2-4607.jpg</a>	3.1MB	Figure 3.jpg
	<a href="#">TAU-22-423-FIG3-5326.jpg</a>	2.2MB	Figure 4.jpg
	<a href="#">TAU-22-423-FIG4-7322.jpg</a>	0.8MB	Figure 5.jpg
	<a href="#">TAU-22-423-FIG5-9018.jpg</a>	11.0MB	Figure 2.jpg
submission/table	<a href="#">TAU-22-423-TABLE1-5919.docx</a>	0.0MB	
	<a href="#">TAU_tables.docx</a>		
submission/original	<a href="#">TAU-22-423-MS-5433.docx</a>	0.1MB	TAU_FULL MS.docx
submission/other	<a href="#">TAU-22-423-OTHER1-8477.docx</a>	0.0MB	C. L-S coi_disclosure.docx
	<a href="#">TAU-22-423-OTHER2-6662.docx</a>	0.0MB	coi_disclosure Rafael Lima.docx
	<a href="#">TAU-22-423-OTHER3-4081.pdf</a>	0.8MB	15-ARRIVE- Guidelines-Checklist.pdf
	<a href="#">TAU-22-423-OTHER4-4145.docx</a>	0.0MB	coi_disclosure VLC.docx
	<a href="#">TAU-22-423-OTHER5-7827.docx</a>	0.0MB	coi_disclosure_Fei Sun.docx
	<a href="#">TAU-22-423-OTHER6-4448.docx</a>	0.0MB	coi_disclosure-BML.docx
	<a href="#">TAU-22-423-OTHER7-9855.docx</a>	0.0MB	Data- Sharing-Statement-Form.docx
	<a href="#">TAU-22-423-OTHER8-1633.docx</a>	0.0MB	FMSM coi_disclosure.docx
	<a href="#">TAU-22-423-OTHER9-4389.docx</a>	0.0MB	V. G-M coi_disclosure.docx

Time Date submitted : 2022-06-14

Initiated : 2022-06-14

Last modified : 2022-06-14

## TITLE PAGE

### TITLE

Prostatic artery occlusion: Initial findings on pathophysiological response in a canine prostate model

### RUNNING TITLE

PAO: Pathophysiological response in a canine prostate

### AUTHORS

Vanesa Lucas-Cava<sup>1\*</sup>, Francisco M Sánchez-Margallo<sup>2\*</sup>, Beatriz Moreno-Lobato<sup>3</sup>, Luis Dávila-Gómez<sup>4</sup>, Juan R Lima-Rodríguez<sup>5</sup>, Virginio García-Martínez<sup>6</sup>, Carmen López-Sánchez<sup>6</sup>, Fei Sun<sup>1</sup>

### AFFILIATION

<sup>1</sup> Endoluminal Therapy and Diagnosis Unit. Jesús Usón Minimally Invasive Surgery Centre. Road N-521, km 41.8, 10071 Cáceres, Spain.

<sup>2</sup> Scientific Director. Jesús Usón Minimally Invasive Surgery Centre. Road N-521, km 41.8, 10071 Cáceres, Spain.

<sup>3</sup> Animal Modelling Service. Jesús Usón Minimally Invasive Surgery Centre. Road N-521, km 41.8, 10071 Cáceres, Spain.

<sup>4</sup> Animal Housing Service. Jesús Usón Minimally Invasive Surgery Centre. Road N-521, km 41.8, 10071 Cáceres, Spain.

<sup>5</sup> Anaesthesiology Unit. Jesús Usón Minimally Invasive Surgery Centre. Road N-521, km 41.8, 10071 Cáceres, Spain.

<sup>6</sup> Human Anatomy and Embryology. Faculty of Medicine, University of Extremadura, Avda. Elvas SN, 06080 Badajoz, Spain.

#### **CORRESPONDING AUTHORS**

\*Vanesa Lucas-Cava: Email: [vlucas@ccmijesususon.com](mailto:vlucas@ccmijesususon.com); Telephone: (+34) 927181032; Fax: (+34) 927181033

\*Francisco Miguel Sánchez-Margallo: Email: [msanchez@ccmijesususon.com](mailto:msanchez@ccmijesususon.com); Telephone: (+34) 927181032; Fax: (+34) 927181033

#### **WORD COUNT**

4.012 words in the main text

#### **FIGURES AND TABLES**

5 figures and 2 tables

## ABSTRACT

**Background:** A technical modification of conventional prostatic artery embolization has been developed in canine prostate model consisting of prostatic artery occlusion (PAO) using Onyx®; although the underlying mechanism has not been elucidated yet. The purpose was to evaluate the pathophysiological response to PAO in canine prostate.

**Methods:** 10 adult male beagles ( $5.0 \pm 0.82$  years) underwent PAO with Onyx-18 (n=7) and prostatic artery angiography as control (n=3). Blood samples were taken at different time points of follow-up (baseline, 1 week, 2 weeks, 1 month, 3 months and 6 months) to measure the serum canine prostate specific esterase (CPSE). MRI examinations were also performed to document the prostate volume (PV) before and after interventions at different time points of follow-up. Animals were euthanized at 2 weeks (n=2) in PAO-group, and the remaining dogs (n=8) at 6 months for apoptosis assay and histopathological study. Intraprostatic concentration of testosterone and dihydrotestosterone (DHT) was measured. Apoptosis was evaluated by TUNEL assay using the apoptotic index.

**Results:** In the mean serum CPSE concentration, no significant difference was observed between groups; although after PAO, both the mean CPSE and PV decreased significantly from 2 weeks to 6 months compared with baseline data, with a moderate but significant correlation between them ( $r=0.542$ ;  $p=0.011$ ). Regarding intraprostatic androgens, testosterone was significantly higher in prostate after PAO than control (19.70 vs 4.87 ng/ml;  $p=0.002$ ), and DHT was also lower but no significant DHT concentration (138.35 vs 112.52 pg/ml), respectively. In microscopy study, prostates showed hemorrhagic necrosis lesions along with inflammatory cell

infiltration at early 2 weeks after PAO, and then diffuse interstitial fibrosis with atrophy of the glandular epithelium and intraprostatic cavity formation at 6 months. Apoptosis was detected in all specimens with the highest apoptotic index at 2 weeks after PAO (7.35%), and then decreased at 6 months (4.38%). Although the apoptotic index was higher after PAO than in control, no statistically significant difference was found between groups.

**Conclusion:** Prostatic artery occlusion induces prostatic ischemia predominantly resulting in necrosis rather than apoptosis. CPSE is a potential biomarker to assess the response to PAO in the canine prostate model.

**Key words:** apoptosis, embolization, BPH, canine model, pathology.

## **INTRODUCTION**

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is a common disease in men with a reported prevalence at 50% of men in their 50s and 80% in the seventh decade (1). BPH is characterized by an increased number of epithelial and stromal cells in the periurethral area of the prostate in men causing lower urinary tract symptoms (LUTS). The etiology is multifactorial owing to a disorder related to hormones, growth factors, and programmed cell death leading to cellular accumulation and prostate growth (2). At present, treatments for LUTS secondary to BPH (LUTS/BPH) are targeted at different underlying mechanisms involved in the BPH development.

Prostatic artery embolization (PAE) is an emerging interventional technique that has recently gained in popularity worldwide to treat moderate to severe LUTS/BPH with improvements in

urological symptoms and relatively fewer adverse events (3,4). The rationale of PAE is the shrinkage of the enlarged prostate by devascularization of the gland tissue, which induces prostatic ischemia, and consequently a prostate volume reduction (5). Apart from ischemic injury, other proposed mechanisms behind PAE included the deprivation of androgens by blockage of the circulation and prostate apoptosis (6). Previous animal experiments have demonstrated that the decrease of androgens after castration or antiandrogen therapy may induce a prostate shrinkage by apoptosis (7,8). Likewise, medical treatment for BPH, such as the use of finasteride, has also shown the apoptosis of prostatic epithelial cells leading to prostate size reduction both in men and dogs (9,10). The depletion of androgen effects by different targeted therapies has confirmed its effectiveness on prostate involution. Based on this rationale, a new technical modification of the conventional PAE has been developed in a canine model, involving occlusion of the prostatic artery (PAO) at the level of its trunk and main branches with a liquid embolic agent in an attempt to induce apoptosis and then prostate shrinkage. To elucidate the likely underlying mechanism, we conducted the present study in accordance with the ARRIVE reporting checklist with the purpose to evaluate the pathophysiological changes after PAO using the assessment of intraprostatic hormones, biomarker, and apoptosis in the canine prostate.

## **METHODS**

### *Animals*

The animal experiment protocol was approved by the Institutional Ethics Committee of Animal Experimentation. Ten adult male Beagle dogs were enrolled in this study ( $15.50 \pm 4.09$  kg;  $5.00$

± 0.82 years) with at least a prostate size larger than 12 mL. Three dogs underwent prostatic artery angiography as a sham procedure in a control group, and 7 dogs underwent PAO in the experimental group of PAO, in which 2 dogs were euthanized at 2 weeks after PAO, and the remaining animals at 6 months after procedure.

#### *Prostatic artery occlusion procedure*

Under general anesthesia and sterile conditions, vascular access in the femoral artery was established percutaneously. The prostatic artery was catheterized using a coaxial system with a 2.4 Fr microcatheter (Progreat, Terumo Medical, Somerset, NJ, USA) with a 0.016" microwire (GT, Terumo Medical, Somerset, NJ, USA). The microcatheter tip was placed inside of the main trunk of the prostatic artery, and superselective angiography was performed by manual injection of diluted contrast medium (Omnipaque 240 mg I/mL, GE Healthcare, Madrid, Spain) in the control group. In the experimental group, the administration of ethylene-vinyl alcohol copolymer (Onyx®-18 /ev3 Micro Therapeutic Inc., Irvine, CA, USA) according to manufacturer's instruction was carried out until achieving the occlusion of the prostatic artery and its main branches. Control angiography in the internal iliac artery was conducted to document the technical success of complete occlusion of the targeted arteries in PAO-group. The procedure was repeated subsequently on the contralateral side with the same protocol in both groups. At the end of the intervention, the animals were recovered and maintained in animal housing.

#### *Image evaluation*

All dogs under general anesthesia underwent MRI evaluation with a 1.5T system (Intera; Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) at different time points, including before the



angiographic procedure as baseline data, and at 1 week, 2 weeks, 1 month, 3 month and 6 months after the procedure as the endpoint of study. MRI examination included T1-weighted turbo spin-echo and T2-weighted turbo spin-echo images in axial, coronal and sagittal planes. The prostate volume (PV) was measured on T2-weighted images with OsiriX 64-bit software (Pixmeo, Bernex, Switzerland).

#### *Blood extraction*

Blood samples were collected from the saphenous vein into vacuum tubes without anticoagulant at 9-10 a.m. at the same different time points of follow-up (baseline, 1 week, 2 weeks, 1 month, 3 month and 6 months). Blood samples were allowed to clot at room temperature and then centrifuged for serum separation at 3500 rpm for 15 minutes. The serum was stored in a freezer at -80°C until analysis.

#### *Hormone and biomarker assays*

Canine testosterone was measured using a solid phase sandwich ELISA method (Canine Testosterone (T) ELISAN Kit, CUSABIO, Wuhan Hi-tech Medical Devices Park, Wuhan, Hubei Province, China). The sensitivity of the testosterone kit was 0.05 ng/ml. For canine DHT measurement, a solid phase sandwich ELISA method was used (Canine Dihydrotestosterone (DHT) ELISAN Kit, CUSABIO, Wuhan Hi-tech Medical Devices Park, Wuhan, Hubei Province, China). The sensitivity of the DHT kit was 20 pg/ml. Both ELISA kits were used to analyze intraprostatic canine testosterone and DHT concentrations. All samples are defrosted at room temperature before using. In prostate tissue, 100mg was cut and homogenized manually in 1ml PBS 1X. The homogenates were centrifuged at 5000g for 5 minutes. The supernatant was

7

removed and assayed immediately for intraprostatic androgen determination. Both procedures were the same where the standards and samples were added to the appropriate microtiter plate wells in duplicate with an antibody specific for each androgen and horseradish peroxidase (HRP) conjugated, then were incubated at 37°C for 1h. After washing, a substrate solution was added to the wells and incubated at 37°C for 15 minutes in dark. The reaction was stopped, and the optical density of each sample was read at 450 nm. The color was developed in opposite to the amount of androgen concentration in the sample. Testosterone and DHT concentrations were calculated based on the standard curve plotted with standard concentrations using CurveExpert 1.4 software.

Canine prostatic specific esterase (CPSE) was measured by a quantitative enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) type immunoassay on microwell using a commercial dog-specific kit (Odelis CPSE, Virbac BVT, France). Briefly, various calibrator solutions (20, 10, 5.0, 2.5, and 0.0 ng/ml) and control (5.4 ng/ml) were prepared to define the standard curve. All samples were diluted at 1:10 and incubated in duplicate at 37°C for 1 h. After washing, the bound proteins are recognized by HRP conjugate, and incubated again at 37°C for 1 h. After another washing cycle, the colorimetric reaction is generated by the addition of a substrate of HRP for 10 min at room temperature in dark, and then the reaction was stopped. The optical density of each sample was read at 450 nm, and CPSE concentrations were calculated based on the standard curve plotted with calibrator concentrations.

#### *Postmortem study*

At the end of the study, all animals were euthanized under general anesthesia with an overdose of potassium chloride and subjected to necropsy. The prostate and surrounding organs such as urinary bladder, rectum, and vas deferens were carefully inspected. The prostate was harvested and sectioned axially into four blocks, two of which were fixed in 4% paraformaldehyde for 48-72 h at 4°C for microscopy study, and the other two were stored in a freezer at -80°C for the determination of androgen concentration in tissue. The prostate specimens were dehydrated in a graded series of ethanol and embedded in paraffin. Sections were cut into 7 µm thickness for hematoxylin and eosin (H&E) and immunohistochemical stainings.

#### *Apoptosis assay*

Paraffin-embedded prostates were used to detect apoptotic cells by TUNEL (TdT-mediated dUTP Nick End Labeling) using the ApopTag Plus Peroxidase In Situ Apoptosis Detection Kit (Millipore Corporation-California). The assays were conducted following the manufacturer's instructions. Briefly, the prostate sections were dewaxed, hydrated, and treated with proteinase K (20 µg/ml) at room temperature for 15 min. After washing, endogenous peroxidase activity was quenched with a 3% hydrogen peroxide solution for 5 min. Each section was incubated with equilibration buffer, and then with working strength terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT) enzyme diluted 30% in reaction buffer at 37°C for 1 h in a humidified chamber. The sections were agitated in strength stop/wash buffer in a jar for 15 sec, and then incubated for 10 min at room temperature. Slides were washed in PBS and incubated with antidigoxigenin peroxidase conjugate for 30 min in a humidified chamber at room temperature. After washing, reaction occurred by addition of substrate with diaminobenzidine

(DAB) diluted 1:50 in DAB dilution buffer with development of color for 3 minutes at room temperature. After washing in distilled water, sections were counterstained with hematoxylin. Apoptosis was measured by the apoptotic index calculated as the mean percentage of TUNEL-positive cells divided by the total number of prostatic cells in ten random and non-contiguous sections at 1.000x of magnification.

#### *Statistical Analysis*

The statistical analysis was conducted with SPSS version 24. The descriptive analysis was performed in all variables and expressed as means  $\pm$  standard deviation. The normality study was checked using the Shapiro-Wilk test. The independent sample t-test was used to compare the differences between groups, and paired sample t-test for differences at different time points of follow-up. Pearson's rank correlation was used to estimate the relationship between PV and CPSE concentration.  $P < 0.05$  was considered to indicate a statistically significant difference.

## **RESULTS**

#### *Image evaluation*

There was no significant difference concerning the mean PV at baseline between groups (control, 17.16 ml vs PAO, 17.00 ml). In animals of PAO group, the mean PV started to decrease significantly at 2 weeks compared to baseline data, with a mean reduction rate of 50.47% at 6 months of follow-up (baseline, 17.00 ml vs 6-month, 8.42 ml;  $p=0.001$ ). However, in animals of control group, decrease in PV was also detected with a mean PV reduction rate of 20.10%

during 6 months follow-up but no significant ( $p=0.72$ ). Likewise, significant difference in the mean PV between was noticed at 1 week, and at 1 month up to 6 months of follow up between groups (Table1).

#### *Intraprostatic hormone analysis*

The mean concentration of intraprostatic testosterone showed a substantial change between groups at the end of the study with higher concentration in PAO-group in comparison with control-group (19.70 ng/g vs 4.87 ng/g,  $p=0.002$ ) respectively. However, the mean concentration of intraprostatic DHT was slightly low after PAO but without statistically significant difference between groups (PAO-group, 112.52 pg/g vs Control-group, 138.35 pg/g;  $p=0.144$ ) (Table 2).

#### *CPSE*

No statistically significant differences were found in the mean CPSE concentration at baseline between the control and PAO groups (73.86 ng/ml vs 57.90 ng/ml,  $p=0.615$ ) respectively. After PAO, the mean CPSE concentration decreased significantly from 2 weeks to 6 months compared with baseline data (Table 1). In addition, a moderate correlation between PV and serum CPSE was found in whose animals without PAO ( $r=0.542$ ,  $p=0.011$ ) (Figure 1).

#### *Postmortem study*

In the macroscopic study, the prostate and surrounding organs were visually normal in the control group. However, hemorrhage was observed in the rectum wall in one dog, and in the bladder wall with fat adherences in another one at 2 weeks after PAO. In these animals, the

prostates also showed hemorrhagic areas; whereas at 6 months after PAO, prostates displayed cavity formation on one or both sides along with small areas of glandular tissue (Figure 2). In H&E staining, prostates in the control group had the typical histopathological features of BPH, including glandular hyperplasia with an increased amount of secretory epithelium mixed with stromal tissue. In addition, a complex hyperplasia pattern was also identified with dilated and cystic alveoli mixed with multifocal foci of atrophic epithelium and increased stroma (Figure 3).

On the other hand, PAO induced extensive hemorrhagic necrosis areas with inflammatory cell infiltration at 2 weeks of follow-up (Figure 4); whereas at 6 months, prostates showed mainly diffuse interstitial fibrosis with foci of atrophic glandular epithelium and intraprostatic cavity formation. The Onyx cast was found in capsular arteries along the lateral border of the prostate without penetration inside the prostate gland (Figure 2).

#### *Apoptosis assay*

TUNEL-positive cells were identified based on their brown-stained nuclei, and detected in all dogs. The apoptotic index was higher after PAO in comparison with the control group at 6 months follow-up (4.38 % vs 2.64 %) respectively; whereas an increase of TUNEL-positive cells (7.35%) at 2 weeks after PAO was noticed. No statistically significant differences were identified either between groups or at different time points at follow-up (Figure 5).

#### **DISCUSSION**

PAO in the present study aims to shrinkage of the treated prostate with two major proposed mechanisms, creation of the global ischemia and blockage of the androgens circulation to the

prostate. PAE-induced ischemia with subsequent necrosis and the secondary prostate shrinkage have been well described in clinical practice and animal experiments (5,11,12). In contrast to the conventional PAE using microparticles that achieve a peripheral embolization with a local prostate ischemia, PAO involves the occlusion of the prostatic artery and its main branches with a liquid embolic agent, resulting in the global prostate ischemia. However, the underlying mechanisms to the PAO-induced ischemia are unknown. In addition, the complete occlusion of the prostatic artery might have more benefits in blockage of the androgens circulation to the prostate compared with PAE, thus inducing the hormone-related prostate apoptosis with an enhanced effect on the prostate shrinkage. So, the evaluation of the pathological response to PAO may lend weight to the assumption of the mechanisms behind PAE.

Our findings indicated that PAO substantially reduced PV from 2 weeks when compared with baseline data (11.78 ml vs baseline 17.00 ml,  $p < 0.05$ ), with the maximal reduction rate at 1 month ( $7.41 \pm 3.26$ ,  $p < 0.01$ ), and this PV reduction was still significant at 3 months ( $7.83 \pm 3.86$ ,  $p < 0.01$ ) and 6 months ( $8.42 \pm 3.75$ ,  $p < 0.01$ ), highlighting the durability of therapeutic effect after PAO. Compared with animals of control-group, the PV reduction was significant at 1 month, 3 months, and 6 months after PAO. However, it is worth noting that the mean PV at one week after PAO significantly increased (+70.71%) compared with the baseline data. Of note, previous studies on PAE in dogs by Lucas-Cava et al (12,13) demonstrated that there was a slight decrease in the mean PV at 1 week after PAE, from -2.4% to -9.07%. The inconsistency suggested that PAO induced global ischemia of the prostate with severe secondary inflammatory reaction and massive edema procedures increasing the prostate volume in the acute phase after; whereas PAE led to local ischemia with less inflammatory reaction. Our

histopathological study revealed extensive hemorrhagic necrosis lesions with massive inflammatory cell infiltration in the prostates at 2 weeks after PAO, supporting the above assumption. Furthermore, the histopathological study on the specimens at 6 months showed that the healing of the prostate infarction resulted in the shrinkage of the treated prostate, where the ischemic necrosis was replaced by interstitial fibrosis or cavity lesions, accompanied by foci of atrophic residual glandular epithelium.

Besides necrosis after PAO, apoptosis might be another important pathway resulting in atrophy and prostate shrinkage. Current evidence indicates that the pathway of cell death (necrosis or apoptosis) induced by hypoxia/ischemia depends on its degree and duration. Persistent or severe ischemia lead to depletion of generation of cellular energy in ATP, and consequently there exist a failure of many energy-dependent metabolic pathways, and cell death occurs by necrosis (14). By contrast, when ischemia is less severe and more gradual, cells die by apoptosis with DNA fragmentation and formation of apoptotic bodies as the last step (15). In a transient ischemia study of the rat prostate (16) was detected a threefold increase in the volume density of apoptotic epithelial cells; furthermore, the relative increase in apoptosis was not abolished by the administration of testosterone, suggesting the underlying androgen-independent mechanism of ischemia was partly involved.

Androgen-related prostate apoptosis is another issue of interest in both preliminary studies and clinical trials. It is well known that the hormonal regulation of androgens plays a critical role in the homeostasis of the prostate. When the supply of circulating androgens is depleted by castration therapies, or androgen action is blocked by the 5 $\alpha$ -reductase inhibitors, the prostatic



cells die by apoptosis (5,17–19). The decrease of the growth potential of prostatic cells caused by the lack of androgens along with the extensive loss of cells by apoptotic pathway contributes to the shrinkage or regression of prostatic tissue (18). It should be noted that ischemia-induced prostate apoptosis occurs at the early phase of hypoxic insult, which was observed at its peak on days 3-6 and lasted until days 10-15 in rodent castrated models (7,17), whereas androgen-related prostate apoptosis was a relatively longer-term effect, with a significant shrinkage of the enlarged prostate typically observed at 6 months after finasteride therapy in patients with BPH. Therefore, the timing for the TUNEL assay to detect apoptotic cells is critical. In our study, the TUNEL assay was conducted in animals at 2 weeks and 6 months after PAO. In animals of the control-group, the mean apoptosis index was identified as 2.64%; whereas a higher apoptosis index was observed at 2 weeks (7.35%) and 6 months (4.38%) in animals after PAO. Although no statistically significant difference was not found between groups and at different time points due to the small sample size in this study, the data suggested that more apoptotic cells were induced at 2 weeks caused by ischemia and the relatively less apoptosis could be attributable to the decrease in the intraprostatic DHT levels at 6 months after PAO. It has been reported that up to 40% of apoptotic cells in the canine prostate were induced by surgical castration from day 7 to day 14 (20,21), which was much higher than our findings at 2 weeks. This was because in the castrated prostate the only cell death observed was in the form of apoptosis and oncosis; whereas, in our animals, substantial necrosis occurred in the prostate with small areas of the residual gland tissue where the apoptotic cells were identified. Therefore, the pathological findings at 2 weeks after PAO in the present study demonstrated that PAO in the canine prostate predominantly resulted in extensive necrosis rather than

prostate apoptosis, which is mainly observed in the residual gland tissue nearby the necrosis lesions.

It is interesting to note that the findings of the high intraprostatic levels of androgens at 6 months were out of expectation. It was hypothesized that PAO in the present study might block the circulation of testosterone and DHT in the treated prostate by occlusion of the prostatic artery with a liquid permanent embolic agent, thus achieving an “intraprostatic castration effects” to enhance the prostate apoptosis (22). However, the mean intraprostatic DHT level was lower but not significant at 6 months after PAO (PAO,  $112.52 \pm 22.97$  vs Control,  $138.35 \pm 18.93$ ;  $p= 0.144$ ); conversely, the mean intraprostatic testosterone level significantly increased (PAO,  $19.70 \pm 0.83$  vs Control,  $4.87 \pm 1.76$ ;  $p= 0.002$ ) in comparison to animals in control-group. It was largely due to the recanalization of the occluded prostatic arteries, since in the follow-up angiography at 6 months after PAO, at least one of the treated prostatic arteries were identified with partial or complete recanalization in all dogs. In addition, PAO resulted in the destruction of most gland tissue with massive fibrosis, cavity formation, and atrophy in the prostate, and therefore the enzyme activity of  $5\alpha$ -reductase greatly decreased in the residual epithelium and stroma tissue in the prostate. This might partially explain the relatively lower intraprostatic level of DHT along with a significantly higher level of testosterone by accumulation inside of prostate at 6 months after PAO.

Prostate-specific antigen (PSA) is a commonly used biomarker for BPH patients. Ever since Roehrborn et al. reported a strong age-dependent relationship between serum PSA level and PV in a large cohort of men with BPH (23), PSA as a surrogate of PV has been investigated and

confirmed its predictive role for assessing future prostate growth, risks of BPH progression, and monitoring the response to therapy (24). In clinical practice of PAE, PSA is tested as a parameter to evaluate clinical response. A significant relationship between the serum PSA level at 24 hours after PAE and subsequent relief in LUTS has been validated, indicating that PSA is a potential clinical predictor (25). However, PSA is not detected in canine blood or seminal fluid; instead, canine prostatic specific esterase (CPSE) as its counterpart is identified in canine serum and seminal fluid (26). CPSE is a trypsin-like enzyme secreted by the prostatic epithelial cells mainly in the apical region of the canine prostate, which can be inhibited by antiandrogen treatment or surgical castration (27,28). Currently, CPSE has been used in the veterinary diagnosis of canine BPH and other prostatic diseases, with a significant positive correlation between CPSE level and PV ( $r=0.448$ ,  $p<0.001$ ) (27,29). This is in agreement with our findings of a moderate correlation between CPSE level and PV ( $r=0.542$ ,  $p=0.011$ ). More importantly, our findings showed a significant decrease in the mean CPSE levels at 2 weeks, 1 month, 3 months, and 6 months after PAO when compared with baseline data, which was in accordance with the reduction in prostate volume observed at each time point. Similar to PSA in PAE in human patients, the decrease in CPSE after PAO can be explained by the destruction of the prostate glandular tissue induced by intervention, suggesting CPSE can be used as a new measure to evaluate therapeutic response in preclinical studies on both PAO and PAE in the canine model.

This study has a major limitation of the small sample size with a total of 10 animals. This could lead to the difficulty in detecting statistically significant differences in comparison. Furthermore, the variation of measures between animals was pronounced, resulting in less homogenous data in analyses. Additionally, the lack of the test of CPSE levels at 24-48 hours

after PAO makes the study lose a chance to evaluate the predictive role of subsequent technical effectiveness of PAO.

### **Conclusion**

Prostatic artery occlusion with Onyx® successfully results in the prostate shrinkage mainly through the ischemia which caused a prostatic necrosis with less effect on apoptosis. Due to the high rate of recanalization of the occluded arteries, androgen-related prostate apoptosis at the late stage was minimal in comparison with the acute ischemic apoptosis. CPSE is a promising biomarker used in future preclinical studies in the evaluation of new minimally invasive techniques in canine models. Studies with a large sample size of experimental animals are needed to further elucidate the underlying mechanism behind PAO.

### **AUTHORS' CONTRIBUTION**

(I) Conception and design: Vanesa Lucas-Cava and Fei Sun

(II) Administrative support: all authors.

(III) Provision of study materials or patients: Luis Dávila-Gómez and Juan R Lima-Rodríguez.

(IV) Collection and assembly of data: Vanesa Lucas-Cava and Beatriz Moreno-Lobato.

(V) Data analysis and interpretation: Vanesa Lucas-Cava and Fei Sun.

(VI) Manuscript writing: all authors.

(VII) Final approval of manuscript: all authors.

## **ACKNOWLEDGEMENTS**

Acknowledge to the staff of the Stem Cell Therapy Unit from Jesús Usón Minimally Invasive Surgery Centre for their help and commitment to the study.

## **FUNDING**

This study was supported by grants IB18129 and GR 21201 from Plan Regional de Investigación, Consejería de Economía, Ciencia y Agenda Digital, Junta de Extremadura, and Fondo Europeo de Desarrollo Regional.

## **FOODNOTE**

### *Reporting Checklist*

The authors have completed the ARRIVE reporting checklist.

### *Data Sharing Statement*

The dataset is available from corresponding authors on reasonable request.

### *Conflict of interest*

All authors have completed the ICMJE uniform disclosure form. The authors have no conflicts of interest to declare.

### *Ethical Statement*

The authors are accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Experiments were performed under a project license (No. 2019209010000930) granted by Regional Ethic Committee of Junta de Extremadura, in compliance with Spanish national guidelines for the care and use of animals.

#### REFERENCES

1. Egan KB. The Epidemiology of Benign Prostatic Hyperplasia Associated with Lower Urinary Tract Symptoms: Prevalence and Incident Rates. *Urol Clin North Am*. 2016;43(3):289–97.
2. Sun F, Crisóstomo V, Báez-Díaz C, Sánchez FM. Prostatic Artery Embolization (PAE) for Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia (BPH): Part 1, Pathological Background and Clinical Implications. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2016;39(1):1–7.
3. McWilliams JP, Bilhim TA, Carnevale FC, Bhatia S, Isaacson AJ, Bagla S, et al. Society of Interventional Radiology Multisociety Consensus Position Statement on Prostatic Artery Embolization for Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: From the Society of Interventional Radiology, the Card. *J Vasc Interv Radiol*. 2019;30(5):627-637.e1.
4. Ray AF, Powell J, Speakman MJ, Longford NT, DasGupta R, Bryant T, et al. Efficacy and safety of prostate artery embolization for benign prostatic hyperplasia: an observational study and propensity-matched comparison with transurethral resection of the prostate (the UK-ROPE study). *BJU Int*. 2018;122(2):270–82.
5. Sun F, Crisóstomo V, Báez-Díaz C, Sánchez FM. Prostatic Artery Embolization (PAE) for

- Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia (BPH): Part 2, Insights into the Technical Rationale. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2016;39(2):161–9.
6. Pisco JM, Rio Tinto H, Campos Pinheiro L, Bilhim T, Duarte M, Fernandes L, et al. Embolisation of prostatic arteries as treatment of moderate to severe lower urinary symptoms (LUTS) secondary to benign hyperplasia: Results of short- and mid-term follow-up. *Eur Radiol*. 2013;23(9):2561–72.
  7. Banerjee S, Banerjee PP, Brown TR. Castration-induced apoptotic cell death in the Brown Norway rat prostate decreases as a function of age. *Endocrinology*. 2000;141(2):821–32.
  8. Shibata Y, Fukabori Y, Ito K, Suzuki K, Yamanaka H. Comparison of histological compositions and apoptosis in canine spontaneous benign prostatic hyperplasia treated with androgen suppressive agents chlormadinone acetate and finasteride. *J Urol*. 2001;165(1):289–93.
  9. Sutton, MT, Yingling M, Vyas A, Atiemo H, Borkowski A, Jacobs S, et al. Finasteride targets prostate vascularity by inducing apoptosis and inhibiting cell adhesion of benign and malignant prostate cells. *Prostate*. 2006;66(11):1194–202.
  10. Lima CB, Angrimani DSR, Flores RB, Vannucchi CI. Endocrine, prostatic vascular, and proapoptotic changes in dogs with benign prostatic hyperplasia treated medically or surgically. *Domest Anim Endocrinol*. 2021;75:106601.
  11. Wang MQ, Zhang JL, Xin HN, Yuan K, Yan J, Wang Y, et al. Comparison of Clinical Outcomes of Prostatic Artery Embolization with 50- $\mu$ m Plus 100- $\mu$ m Polyvinyl Alcohol

- (PVA) Particles versus 100- $\mu$ m PVA Particles Alone: A Prospective Randomized Trial. *J Vasc Interv Radiol*. 2018;29(12):1694–702.
12. Lucas-Cava V, Sánchez-Margallo FM, García-Martínez V, López-Sánchez C, Báez-Díaz C, Dávila-Gómez L, et al. Prostatic artery embolization: Magnetic resonance image (MRI) findings in the early detection of prostate infarction in a canine spontaneous benign prostatic hyperplasia model. *Transl Androl Urol*. 2021;10(2):869–78.
  13. Lucas Cava V, Sánchez Margallo FM, Báez Díaz C, Dávila Gómez L, Lima Rodríguez JR, Sun F. Prostatic artery embolization with polyethylene glycol microspheres: evaluation in a canine spontaneous benign prostatic hyperplasia model. *CVIR Endovasc*. 2020;3(1).
  14. Kumar V, Abbas A, Aster J. Cell Injury, Cell Death, and Adaptations. In: Kumar V, Abbas A, Aster J, editors. *Robbins Basic Pathology*. 10th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier; 2018. p. 31–56.
  15. Shabsigh A, Chang DT, Heitjan DF, Kiss A, Olsson CA, Puchner PJ, et al. Rapid reduction in blood flow to the rat ventral prostate gland after castration: Preliminary evidence that androgens influence prostate size by regulating blood flow to the prostate gland and prostatic endothelial cell survival. *Prostate*. 1998;36(3):201–6.
  16. Lekås E, Engstrand C, Bergh A, Damber JE. Transient ischemia induces apoptosis in the ventral prostate of the rat. *Urol Res*. 1999;27(3):174–9.
  17. Kwong J, Choi HL, Huang Y, Chan FL. Ultrastructural and biochemical observations on the early changes in apoptotic epithelial cells of the rat prostate induced by castration. *Cell*



Tissue Res. 1999;298(1):123–36.

18. Buttyan R, Ghafar MA, Shabsigh A. The effects of androgen deprivation on the prostate gland: Cell death mediated by vascular regression. *Curr Opin Urol.* 2000;10(5):415–20.
19. Golbano JM, López-Aparicio P, Recio MN, Pérez-Albarsanz MA. Finasteride induces apoptosis via Bcl-2, Bcl-xL, Bax and caspase-3 proteins in LNCaP human prostate cancer cell line. *Int J Oncol.* 2008;32(4):919–24.
20. Niu YJ, Ma TX, Zhang J, Xu Y, Han RF, Sun G. Androgen and prostatic stroma. *Asian J Androl.* 2003;5(1):19–26.
21. Niu Y, Xu Y, Zhang J, Bai J, Yang H, Ma T. Proliferation and differentiation of prostatic stromal cells. *BJU Int.* 2001;87(4):386–93.
22. Sun F. Clinics in Oncology Prostatic Artery Embolization: A Potential Treatment Option for Localized Prostate Cancer. *Clin Oncol.* 2016;1(1):1–3.
23. Roehrborn CG, Boyle P, Gould AL, Waldstreicher J. Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 1999 Mar;53(3):581–9.
24. Nickel JC. NEW PERSPECTIVES ON BPH Benign Prostatic Hyperplasia: Does Prostate Size Matter? *Rev Urol.* 2003;5:12–7.
25. Sun F, Lucas-Cava V, Sánchez-Margallo FM. Clinical predictive factors in prostatic artery embolization for symptomatic benign prostatic hyperplasia : a comprehensive review.

Transl Androl Urol. 2020;9(17):1754–68.

26. Sun F, Báez-Díaz C, Sánchez-Margallo FM. Canine prostate models in preclinical studies of minimally invasive interventions: Part II, benign prostatic hyperplasia models. *Transl Androl Urol.* 2017;6(3):547–55.
27. Alonge S, Melandri M, Aiudi G, Lacalandra GM. Advances in Prostatic Diagnostics in Dogs: The Role of Canine Prostatic Specific Esterase in the Early Diagnosis of Prostatic Disorders. *Top Companion Anim Med.* 2018;33(4):105–8.
28. Golchin-Rad K, Mogheiseh A, Nazifi S, Ahrari Khafi MS, Derakhshandeh N, Abbaszadeh-Hasiri M. Changes in the Serum Prostatic Biomarkers During the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia with a 5 $\alpha$ -reductase Inhibitor: Finasteride. *Top Companion Anim Med.* 2020;38.
29. Pinheiro D, Machado J, Viegas C, Baptista C, Bastos E, Magalhães J, et al. Evaluation of biomarker canine-prostate specific arginine esterase (CPSE) for the diagnosis of benign prostatic hyperplasia. *BMC Vet Res.* 2017;13(1):76.

**Table 1:** Relationship between prostate volume and serum CPSE concentrations at different time points of follow-up.

	PV (mL)			CPSE (ng/mL)		
	CONTROL	PAO	P value	CONTROL	PAO	P value
<b>Baseline</b>	17.16 ± 0.13	17.00 ± 3.42	0.566	73.86 ± 46.69	57.90 ± 7.19	0.615
<b>1 week</b>	17.76 ± 0.06	29.02 ± 4.90 ***	0.007	80.62 ± 71.09	39.6 ± 12.76	0.442
<b>2 weeks</b>	17.05 ± 1.98	11.78 ± 5.17 **	0.134	67.22 ± 59.98	14.96 ± 9.86 **	0.266
<b>1 month</b>	14.16 ± 3.34	7.41 ± 3.26 ***	0.019	57.09 ± 8.93	8.93 ± 4.30 **	0.134
<b>3 months</b>	15.30 ± 3.03	7.83 ± 3.86 ***	0.018	46.71 ± 44.13 *	14.20 ± 3.11 ***	0.317
<b>6 months</b>	13.71 ± 0.55	8.42 ± 3.75 ***	0.050	44.46 ± 41.57 *	10.87 ± 3.47 ***	0.296

P value corresponds to differences between groups (control vs PAO).

\* p value < 0.05, \*\* p value < 0.01, \*\*\* p value < 0.001 regarding baseline data in each group.

**Table 2:** Data of postmortem analysis

	2 weeks		6 months		
	PAO	P value	CONTROL	PAO	P value
Testosterone (ng/g)			4.87 ± 1.76	19.70 ± 0.83	0.002
DHT (pg/g)			138.35 ± 18.93	112.52 ± 22.97	0.144
TUNEL index (%)	7.35 ± 4.73	0.388	2.64 ± 0.97	4.38 ± 2.77	0.253

### Figure legend

**Figure 1: Relationship between prostate volume and serum CPSE concentration.**

**Figure 2: Histopathological findings in the prostate at 6 months after PAO.** Macroscopy study (A) shows cavity formation in both prostate sides. Note the cast of Onyx in the peripheral gland (red arrow). Microscopy study (B, C, D, and E,) reveals diffuse interstitial fibrosis with foci of the glandular epithelium (magnified view in E), and intraprostatic cavity formation (asterisk). Note Onyx cast was found in the prostate capsular artery (square portion in B and its magnified view in C).

**Figure 3: Histopathological findings in the prostate at 6 months after the sham procedure.** In prostates in the control group were observed the histopathological features of BPH, consisting of glandular epithelium hyperplasia with increased stromal tissue (B). Note dilated and cystic alveoli mixed with multifocal foci of atrophic epithelium typical in the complex form of canine BPH (magnified view in C).

**Figure 4: Histopathological findings in the prostate at 2 weeks after PAO.** Haemorrhagic necrosis mixed with glandular epithelium (A) was found inflammatory cell infiltration (magnified view in B and C, respectively).

**Figure 5: TUNEL assay.** Apoptotic cells were identified as brown-stained cells in all specimens mainly in the glandular epithelium counterstained with hematoxylin. Note the higher TUNEL-positive cells at 2 weeks after PAO (A) regarding 6 months in the PAO-group (B) and the control-group (C).

Figure 1

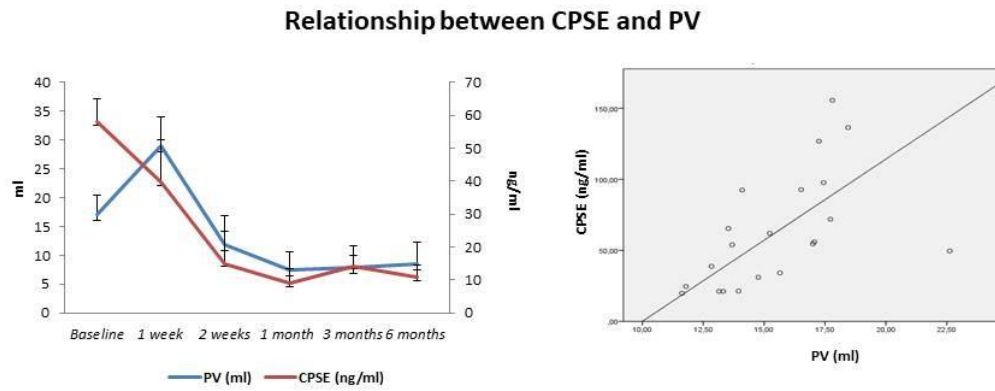
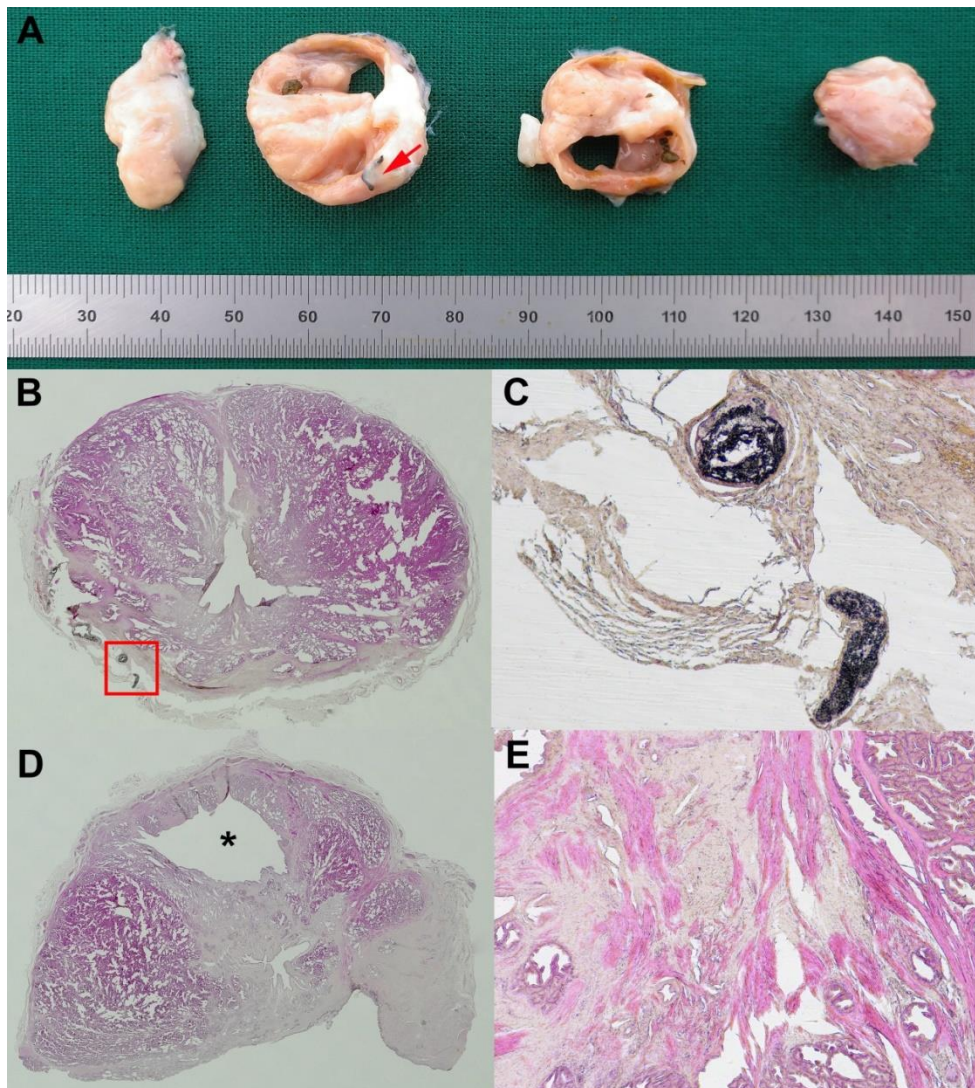
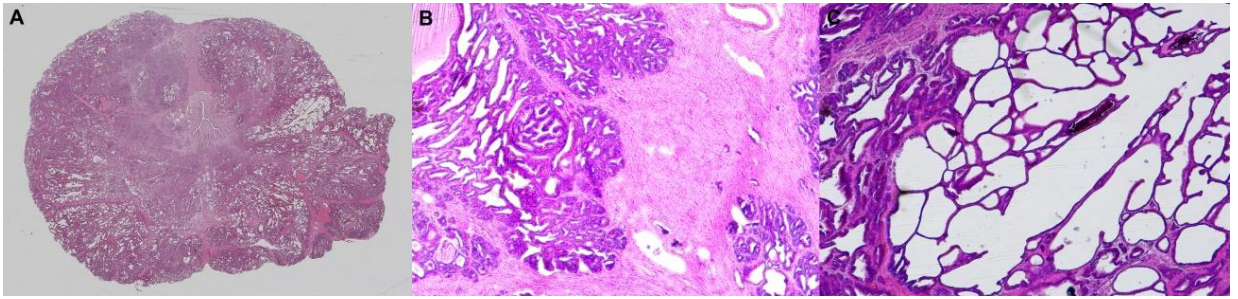


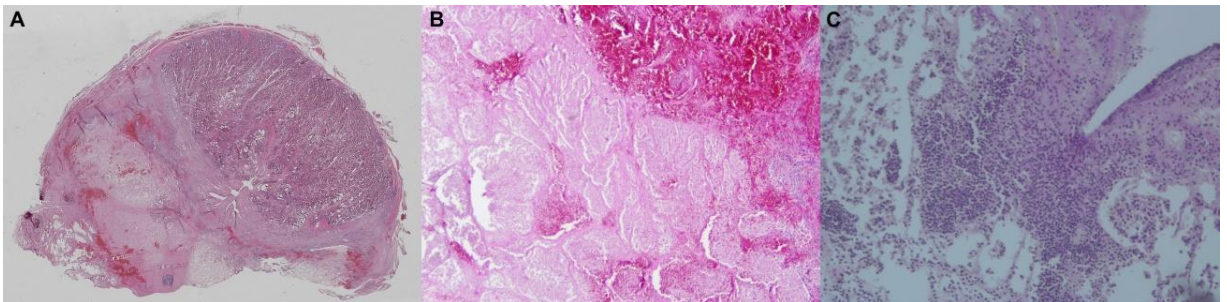
Figure 2



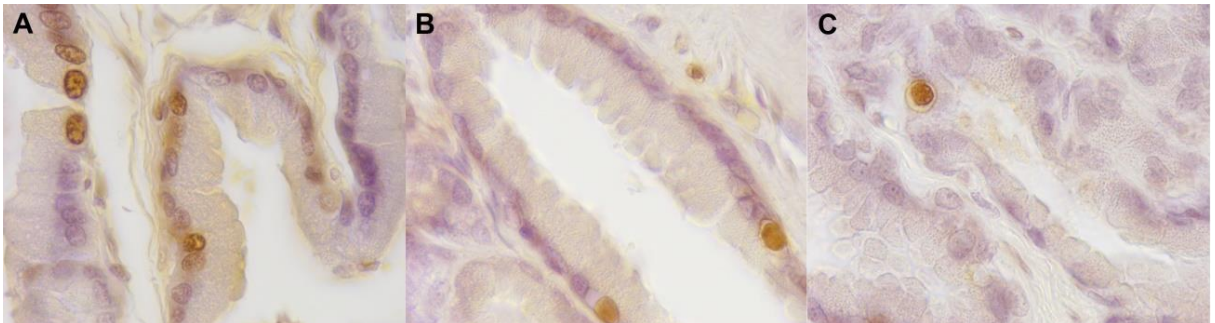
**Figure 3**



**Figure 4**



**Figure 5**



# DISCUSIÓN

La HPB es una patología muy frecuente que afecta a más del 50% de los hombres mayores de 50 años causando STUI en torno a un 40% de ellos, y cuya prevalencia y sintomatología aumenta con la edad, representando uno de los motivos más frecuentes en las consulta de urología. Aunque la primera línea de tratamiento es la terapia medica, muchos pacientes terminan siendo refractarios o no la toleran. En estos casos, se emplean técnicas quirúrgicas como la RTUP o la enucleación que consiguen aliviar de forma permanente la sintomatología asociada a la HPB. En la actualidad, nuevas técnicas mínimamente invasivas como la hidroablación prostática, la EAP o el LUP están ganando más popularidad para la práctica clínica debido a sus buenos resultados con baja tasa de complicaciones asociadas. Sin embargo, dichas técnicas permanecen aún bajo revisión por las guías de la EAU debido a los escasos estudios a largo plazo y RCTs comparados con otras técnicas.

En esta tesis se centra fundamentalmente en el estudio de la embolización de la arteria prostática como un tratamiento mínimamente invasivo para aliviar la sintomatología asociada a la HPB en hombres. La EAP se recomienda en pacientes con STUI moderados o severos que deseen preservar su función sexual y/o presenten comorbilidades que impliquen un riesgo. No obstante, la mejoría de los parámetros urológicos subjetivos (IPSS, QoL) y objetivos (Qmax, PVR) puede ser igual o inferior a la RTUP, aunque existen discrepancias según la bibliografía consultada, así como una falta de estudios de comparación directa con otras técnicas mínimamente invasivas. Por ello, se estimó oportuno llevar a cabo un meta-análisis donde se ha evaluado la EAP comparada con otras técnicas para obtener una evidencia científica en cuanto a su eficacia y seguridad.

A pesar de la ventaja de una menor tasa de complicaciones asociada a la EAP, aparecen otras complicaciones inherentes a la técnica, como es el riesgo de embolización no dirigida a órganos y estructuras pélvicas. Por ello, consideramos que se debería investigar modificaciones de la técnica convencional de la EAP, con el objetivo de mejorar posibles efectos adversos asociados a la misma. Abordamos el objetivo de desarrollar un nuevo concepto de oclusión de la arteria prostática en un modelo preclínico de HPB canina espontánea con una futura aplicación clínica para el tratamiento de los STUI secundarios a la HPB en pacientes.

A continuación, procedemos a presentar una discusión razonada de los resultados siguiendo el mismo esquema que hemos mantenido de bloques.

BLOQUE I: ACTUALIDAD DE LA EMBOLIZACIÓN DE LA ARTERIA PROSTÁTICA COMO TRATAMIENTO MÍNIMAMENTE INVASIVO PARA SÍNTOMAS DEL TRACTO URINARIO INFERIOR ASOCIADOS A LA HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA EN PACIENTES.

El artículo científico "*Comparative efficacy and safety of prostatic urethral lift vs prostatic artery embolization for benign prostatic hyperplasia: a systematic review and network meta-analysis*" (Lucas-Cava V et al. BJU International) es una revisión sistemática y meta-análisis basado en la metodología PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*, por sus siglas en inglés). Las revisiones sistemáticas y meta-análisis se han convertido en una herramienta fundamental para el desarrollo de guías clínicas y la toma de decisiones en el ámbito sanitario. Debido a la complejidad para su elaboración, la metodología PRISMA describe un protocolo con una serie de pasos que permite la estandarización y reproducibilidad de las revisiones sistemáticas y meta-análisis (150,151).

Evidenciamos que la EAP junto con otras técnicas mínimamente invasivas como es el LUP, se han incluido recientemente en las guías de la EAU como técnicas ablativas alternativas a las convencionales, la resección y enucleación prostáticas (26,34). Para obtener una evidencia científica respecto a la eficacia y seguridad de un tratamiento emergente comparado con el *gold standard* o placebo, se puede realizar una síntesis cuantitativa de los trabajos publicados mediante la técnica estadística del meta-análisis por pares. Recientemente ha surgido un creciente interés por el desarrollo de meta-análisis que comparan la EAP con la RTUP (152–157), así como el LUP con la RTUP (158,159), concluyendo a modo general que ambas técnicas no son tan efectivas como la RTUP en cuanto a la mejoría de los parámetros urológicos, entre los que destacan IPSS, QoL, Qmax, PVR, pero presentan menos complicaciones asociadas y mejor función eréctil. Sin embargo, el meta-análisis por pares presenta como principal inconveniente que solo permite analizar estudios que comparan directamente dos tratamientos. Para solventar esta situación, se ha desarrollado el meta-análisis en red (*network meta-analysis*, NMA, por sus siglas en inglés) que es una extensión de los principios del meta-análisis convencional donde se evalúan múltiples tratamientos en un simple análisis estadístico mediante la combinación directa e indirecta de los trabajos publicados, es decir, un NMA permite obtener evidencia científica respecto a múltiples tratamientos o intervenciones no comparados previamente entre sí. Su principal inconveniente es la complejidad del análisis



estadístico, ya que si no se realiza adecuadamente, puede conducir a un error en la interpretación de resultados (160,161).

En el NMA de esta tesis solo se ha utilizado RCTs que comparan las nuevas técnicas mínimamente invasivas objeto de estudio, como son la EAP y el LUP, respecto a la técnica *gold standard*, la RTUP (93,162–166). Debido a la escasez de RCTs disponibles en la literatura, se decidió incorporar ensayos que también comparasen con placebo u operación simulada (75,167). El objetivo fue obtener una evidencia científica sobre la efectividad y seguridad de ambas técnicas, la EAP y el LUP, comparándolas indirectamente a través de un NMA, además de una comparación directa con la RTUP. Los resultados mostraron que la EAP y el LUP tenían un efecto similar en cuanto a la mejoría de los parámetros urológicos (IPSS, QoL, Qmax, y PVR) a corto (hasta 12 meses) y largo plazo (hasta 24 meses), sin diferencias estadísticamente significativas entre ambas, excepto en el PVR a corto plazo donde la EAP logró una mayor reducción. De igual manera, no hubo diferencias significativas de las nuevas técnicas comparadas con la RTUP, menos en Qmax a largo plazo, donde la RTUP lo incrementó significativamente en comparación con el LUP. En general, no hubo diferencias significativas en la mejoría de los parámetros urológicos entre las diferentes técnicas, pero sí hubo pequeñas diferencias a favor de la RTUP, seguido de la EAP y el LUP en último caso (168). Esta clasificación fue obtenida por el análisis de superficie bajo la curva de clasificación acumulada (*Surface under the cumulative ranking curve*, SUCRA, por sus siglas en inglés) que trata de jerarquizar los distintos tratamientos con el fin de identificar su superioridad, es decir, el mayor valor de SUCRA indica el mejor tratamiento (169,170).

A pesar de que la RTUP ha mostrado ser más efectiva para aliviar los STUI en pacientes, también está asociada a una mayor tasa de complicaciones, siendo las más frecuentes la retención aguda urinaria (4,5%), retención de coágulos (4,9%), infección del tracto urinario (4,1%), hematuria (3,5%), o fiebre (4,1%); y otras complicaciones más tardías entre las que destacan la estenosis del cuello vesical (2%), estenosis uretral (4,1%), disfunción eréctil (12%), y eyaculación retrógrada (66,1%) (50,51). Generalmente, para la clasificación de las complicaciones posquirúrgicas se utiliza la clasificación Clavien-Dindo (171) definida por primera vez en 1992 y que inicialmente englobaba 4 grados de severidad. Esta primera clasificación se basa según la terapia utilizada para tratar la complicación, considerándose grado I aquellas complicaciones que no necesitan tratamiento médico; grado II cuando es necesario un tratamiento médico o quirúrgico; grado III en casos donde la complicación conlleva a una discapacidad o resección de un órgano; y el grado IV que implica la muerte del paciente a consecuencia de ello. Este enfoque permite identificar la mayoría de las

complicaciones posquirúrgicas. Sin embargo, posteriormente se realizó una modificación teniendo en cuenta el grado de amenaza para la vida y la discapacidad debido a la complicación, incrementado así el número de grados, además de añadir un subfijo “d” a aquellos pacientes que sufren una discapacidad en el momento del alta médica a consecuencia de la complicación (172). En esta nueva clasificación se considera grado I aquellas complicaciones que no requieren tratamiento (a excepción de analgésicos, antipiréticos, antieméticos, y antibióticos); grado II cuando requieren un tratamiento farmacológico; grado III si es necesario una intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica para su resolución; grado IV son las complicaciones que amenazan la vida del paciente y requieren cuidados intensivos; y grado V en casos de muerte del paciente. Los grados III y IV incluyen los subgrados “a” y “b” dependiendo de la necesidad de anestesia general, y si presenta una disfunción orgánica simple o múltiple, respectivamente. En general, se consideran complicaciones menores a las de grado I y II, y complicaciones mayores a las de grado III y IV. Basándonos en esta clasificación, se analizó estadísticamente la incidencia de complicaciones menores y mayores asociadas a cada técnica, mostrando que la EAP fue la técnica con menos complicaciones menores, y el LUP con menos complicaciones mayores respecto a la RTUP que fue la técnica con más complicaciones asociadas, aunque no se detectaron diferencias significativas entre ellas. Cabe destacar que en los resultados de los RCTs incluidos en el NMA, tanto la EAP como el LUP presentaron una menor incidencia de complicaciones menores y mayores en comparación con la RTUP, a excepción del estudio de Gao y colaboradores (162) donde la EAP indujo una mayor tasa de complicaciones con respecto a la RTUP, tanto menores (22 pacientes vs 13 pacientes) como mayores (8 pacientes vs 4 pacientes), respectivamente. Esta incongruencia es debido a una interpretación errónea de la clasificación modificada de Clavien-Dindo, al considerarse complicaciones mayores aquellos pacientes que presentaron fallo clínico y fallo en la técnica de la EAP (no se pudo realizar la embolización de al menos un lado prostático), ya que estos pacientes necesitaron ser reintervenidos con la RTUP para aliviar la sintomatología asociada a la HPB. Según esta clasificación, si un tratamiento quirúrgico no resulta curativo, no se debe considerar una complicación, por lo tanto, los fallos clínicos o técnicos no deben ser clasificados como tales (172). Esta asociación incorrecta ya ha sido criticada, junto con la alta tasa de síndrome posembolización (11.1%) y retención aguda urinaria (25.9%) descrita tras la EAP, además de por no describir ninguna de las complicaciones frecuentemente asociadas a la RTUP, como son la eyaculación retrógrada o incontinencia (73). Por ello, en el estudio de Gao (162) puede haber una sobrestimación de las complicaciones asociadas a la EAP, con el riesgo de introducir un sesgo en los resultados finales del NMA.

Las nuevas intervenciones, la EAP y el LUP, están asociadas con menos complicaciones y una mejor función eréctil posoperatoria respecto a la RTUP debido a su naturaleza mínimamente invasiva (152,154,155,158). La preservación de la función eréctil es un asunto de gran importancia para muchos pacientes con HPB que se debe tener en cuenta a la hora de iniciar un tratamiento, ya que una de las principales complicaciones asociadas a la RTUP es la eyaculación retrógrada y la disfunción eréctil a causa de una resección del esfínter interno del cuello de la vejiga. También se ha visto una estrecha relación con la integridad de la cápsula prostática a nivel del ápex, donde se localiza el paquete neurovascular. Cualquier daño a este nivel por una resección extensa puede afectar al sistema vascular y/o nervioso, con el consiguiente problema en la eyaculación y erección (51,173). Por ello, técnicas como la EAP o el LUP tienen el beneficio de preservar y mejorar la función sexual en pacientes al no implicar resección del tejido prostático. Con ambas técnicas se ha visto que además de mejorar los STUI, se preservó la función eréctil y eyaculatoria (72,174,175), e incluso pacientes con LUP presentaron una leve pero significativa mejoría al año de seguimiento comparado con el basal (176). En el NMA, la función eréctil medida por IIEF-5 mostró similitud con los datos publicados, siendo el LUP la mejor técnica para la preservación de la función eréctil, seguido de la RTUP y finalmente la EAP (168). Esta nueva incongruencia puede ser por el trabajo de Carnevale y colaboradores (93) donde la EAP presentó un menor valor del IIEF-5 a los 12 meses de seguimiento comparado con la RTUP (12.6 puntos vs 16.1 puntos), respectivamente. Debido al bajo número de RCTs incluidos en el NMA, cualquier variación en los resultados de uno de ellos puede afectar al resultado final y, en consecuencia, introducir un sesgo en las conclusiones.

Aunque la RTUP presenta los inconvenientes anteriormente citados, también tiene como ventaja una menor tasa de retratamiento en pacientes, con un rango del 0% al 5%, gracias a su naturaleza resectiva que elimina el tejido prostático logrando una menor resistencia a la micción y, consecuentemente, un alivio permanente de los STUI (50,93,177). A pesar de que las técnicas mínimamente invasivas han mejorado tanto la morbilidad como las complicaciones posquirúrgicas, cabe destacar que presentan una mejoría menos acusada de los STUI, así como una mayor incidencia de fallo clínico, siendo necesaria una segunda intervención en los pacientes. En el caso de la EAP, existen diferentes tasas de retratamientos publicadas, pudiendo llegar a alcanzar desde el 5% hasta el 21% tras el primer año (71,93,164,177), mientras que con el LUP pueden aparecer tasas de reintervención en torno a un 6% al año, aumentando hasta el 10% en dos años, y un 13.6 % después de 5 años (76,175,178). Los resultados del NMA (168) concuerdan con lo publicado, donde según los valores de SUCRA, la

RTUP resultó la técnica con menor incidencia de reoperación, seguido de la EAP y el LUP, pero prácticamente sin diferencias entre ambas. Sin embargo, hay una escasez de datos publicados a largo plazo (hasta 24 meses), solo descritos en dos RCTs (164,166). Por ello, se debería investigar con mayor profundidad la durabilidad de estas técnicas mínimamente invasivas.

Como se viene mencionando, debido al limitado número de RCTs publicados para la elaboración del NMA, los resultados obtenidos se deben interpretar con precaución, ya que una pequeña variación en alguno de ellos puede sesgar los resultados finales. Por ello, previo al análisis estadístico se realizó un estudio del riesgo de sesgo de cada ensayo individualmente mediante la herramienta RoB2 recomendada por Cochrane para la evaluación de del riesgo de sesgo en RCTs (179). En resumen, para cada ensayo se evalúan 5 dominios que podrían introducir un sesgo, como son: el proceso de aleatorización de las intervenciones (dominio 1), desviaciones de la intervención prevista (dominio 2), pérdida de datos de resultados (dominio 3), medidas de los resultados (dominio 4), y selección de los resultados informados (dominio 5). A través de una serie de preguntas en cada dominio cuya respuesta puede ser “sí”, “probablemente sí”, “probablemente no” o “no”, se obtiene un riesgo de sesgo final para cada dominio y del ensayo en global, que puede ser “bajo”, “cierta preocupación” o “alto riesgo”. Del total de los 8 RCTs incluidos en nuestro NMA, solo el de Roehrborn (75) presentó bajo riesgo de sesgo, mientras que tres de ellos (93,162,163) tenían un alto riesgo debido a un alto riesgo en el dominio 3 (93,163) por una falta de información en el estudio de posibles bajas de pacientes durante el seguimiento, ya que la pérdida de alguno de ellos podría afectar a los resultados finales; y en el dominio 4 en el estudio de Gao (162) por una incorrecta medida de las complicaciones posquirúrgicas. El resto de estudios (164–167) mostraron cierta preocupación de sesgo principalmente en los dominios 1 y 2. Sin embargo, el 75% de los RCTs presentaron un bajo o moderado riesgo de riesgo, por lo que se pudo llevar a caso el análisis estadístico de los mismos con cierta validez.

Otro de los problemas asociados al bajo número de RCTS incluidos fue que no se pudo evaluar la asimetría de los resultados del NMA, ya que según las recomendaciones de Cochrane, se necesita al menos 10 estudios para que se puedan obtener resultados fiables (180). La evaluación de la asimetría se realiza mediante un gráfico de dispersión en embudo que consiste en un triángulo que alberga una serie de puntos correspondientes al efecto que tiene cada estudio sobre un resultado o medida a analizar en el meta-análisis, respecto a un eje vertical que representa “no efecto”, es decir, cuando el estudio no afecta a los resultados finales de esa medida. Cuando la nube de puntos no es simétrica a ambos lados de la línea

vertical, se debe sospechar de sesgo de publicación (170,180). Sin embargo, la presencia de asimetría no siempre es sinónimo de sesgo, sino que puede existir una alta heterogeneidad entre los estudios analizados en el NMA, y por lo tanto se debe investigar, ya que una alta heterogeneidad afecta a la fiabilidad de los resultados obtenidos en un meta-análisis. Una de las maneras es mediante un meta-análisis de subgrupos basado en diferentes variables que puedan ocasionar una desviación de los resultados, es decir, identificar si hay una variable que pueda causar una importante heterogeneidad (160,180). Tras realizar nuestro meta-análisis en pares, observamos que en general existía una alta heterogeneidad en los parámetros analizados evaluado por el estadístico  $I^2$  ( $I^2 > 50\%$ ). La causa principal fue la variabilidad de las características basales de los estudios incluidos, destacando diferencias en el número de pacientes, criterios de inclusión, tipos de procedimiento (EAP, LUP, RTUP o placebo) y tiempo de seguimiento. Se sabe que existen variables que pueden afectar a los resultados finales, como son la edad de los pacientes (menor de 65 años vs mayor de 65 años), el volumen prostático basal (próstatas pequeñas  $\leq 40$  mL vs  $\geq$  próstatas grandes 40 mL), la severidad de los STUI evaluada por IPSS (síntomas moderados  $\leq 19$  vs síntomas severos  $\geq 20$ ), y la técnica de la RTUP (bipolar vs monopolar) o de la EAP (bilateral vs unilateral) (97,181,182). Sin embargo, no se pudo realizar un análisis de subgrupos basándonos en las variables anteriormente indicadas por la escasez de estudios, ya que según las recomendaciones de Cochrane se necesitan al menos 10 estudios para que se puedan obtener resultados fiables en un análisis de subgrupos (180).

Aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas en las características basales de ningún RCTs incluidos en el meta-análisis, hubiera sido interesante evaluar si el volumen prostático basal tuvo alguna relación con el grado de mejoría en los parámetros urológicos, ya que un mayor tamaño prostático está asociado con una mejoría más pronunciada del IPSS y Qmax en pacientes sometidos a la EAP (182). En una observación visual de los parámetros basales de los pacientes, se puede comprobar que los estudios con LUP presentaban un menor volumen prostático comparado con la EAP, en algunos de ellos mayor a 80 mL (168). Según las últimas recomendaciones de la EAU (26,34), el LUP debería aplicarse en pacientes con próstatas  $< 70$  mL sin lóbulo medio obstructivo mientras que la EAP puede realizarse en pacientes con próstatas de gran tamaño, obteniendo buenos resultados clínicos. La EAP ha demostrado ser un tratamiento efectivo en pacientes con próstatas  $\geq 100$  mL, logrando una mejoría clínica durante los dos primeros años, y que se mantuvo estable con un 72.4% de éxito clínico hasta los 5 años (68–70). Aunque sería recomendable tener más datos publicados al respecto, existe una evidencia inicial y aceptada por la EAU sobre el beneficio de la EAP para

pacientes con próstatas de gran tamaño, pudiendo ser un tratamiento opcional a la enucleación prostática.

En resumen, la EAP ha demostrado ser una técnica alternativa para el tratamiento de los STUI secundarios a la HPB en pacientes, con una eficacia clínica en cuanto a la mejoría de los parámetros urológicos similar al LUP y a la RTUP, aunque fue superior la primera e inferior a la segunda, pero sin diferencias estadísticamente significativas con ambas. Igualmente, la EAP está relacionada con una menor tasa de complicaciones menores mientras que el LUP se asoció con mejores resultados en la función eréctil y complicaciones mayores, también sin ser significativas dichas diferencias. Para conseguir una mayor evidencia científica con resultados significativos, es necesario más ensayos clínicos que nos permitan evaluar las diferentes técnicas, así como estudios que comparen directamente las técnicas mínimamente invasivas entre sí.

## BLOQUE II: DESARROLLO DE UN MODELO PRECLÍNICO CANINO PARA EL ESTUDIO DE TÉCNICAS MÍNIMAMENTE INVASIVAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA.

En este bloque se presenta de manera conjunta la discusión de 3 trabajos *“Prostatic artery embolization with polyethylene glycol microspheres: evaluation in a canine spontaneous benign prostatic hyperplasia model”* (Lucas-Cava V et al. CVIR Endovascular), *“Prostatic artery embolization: magnetic resonance image (MRI) findings in the early detection of prostate infarction in a canine spontaneous benign prostatic hyperplasia model”* (Lucas-Cava V et al. Transl Androl Urol) y *“Prostatic Artery Occlusion versus Prostatic Artery Embolization for the Management of Benign Prostatic Hyperplasia: Early Results in a Canine Model”* (Lucas-Cava V et al. Br J Radiol). De manera general, el primer artículo incluye una descripción de la técnica de la EAP con microesferas en un modelo canino de HPB espontánea. Posteriormente, se estudió mediante RMN los cambios prostáticos inducidos por la EAP y el uso de factores predictivos para determinar de manera precoz la efectividad terapéutica de la EAP en el mismo modelo. Finalmente, el último artículo es un análisis comparativo de la efectividad y seguridad de la EAP con microesferas y el desarrollo de una nueva modificación técnica basada en la oclusión de la arteria prostática mediante un agente embolizante líquido en un modelo canino.

El estudio de la viabilidad de la técnica de la EAP ha sido descrito previamente en un modelo canino de HPB (144,145). En ambos casos la HPB fue inducida hormonalmente, ya que es un modelo estandarizado y sencillo de crear mediante la terapia combinada de andrógenos y

estrógenos durante al menos 3 meses. Con ello se genera una hiperplasia glandular idéntica a nivel histopatológico a la que ocurre de manera fisiológica en perros no castrados de edad avanzada. Sin embargo, este modelo tiene el inconveniente de que no es capaz de reproducir la hiperplasia cística que se da de manera espontánea en perros, cuyas características histopatológicas son más similares a la HPB humana, con una mayor concentración de tejido estromal mezclado con una hiperplasia glandular epitelial (137).

Aunque la HPB inducida mediante hormonas es fácilmente reproducible en perros, hay que tener en cuenta que se debe mantener la terapia hormonal durante todo el estudio, ya que la interrupción del tratamiento ocasiona la desaparición de la hiperplasia glandular prostática con la consecuente involución de la próstata (183). Este fue un error de diseño en el estudio de Jeon (145), donde se detuvo el tratamiento hormonal en uno de los grupos, observando una disminución del tamaño prostático tanto en perros embolizados como los no embolizados (81.04% y 67,74%, respectivamente). Asimismo, la continuación de la terapia hormonal permite que la próstata siga creciendo, incluso después de la EAP, tal y como ocurrió en dicho estudio, donde hubo un aumento del tamaño prostático tras 3 meses de la EAP (40.79% en próstatas embolizadas vs 75.15% en próstatas no embolizadas). En un estudio publicado por Sun et al. (144), pasado un mes de la EAP mostró que 3 de 7 animales presentaron un aumento del volumen prostático ( $157.0\% \pm 18.1\%$ ), mientras que en los 4 animales restantes, la próstata disminuyó de tamaño ( $48.6\% \pm 17.4\%$ ). Hay que destacar que dicho aumento no se relaciona a la continuidad de la terapia hormonal, sino a la presencia de grandes cavidades intraprostáticas que ocupaban prácticamente la próstata, mientras que las que encogieron solo tenían pequeñas o medianas cavidades intraprostáticas con glándula residual parcial. Estos hallazgos se identificaron tanto por RMN como en el estudio macroscópico. La EAP produce una desvascularización intraprostática que induce una necrosis isquémica con una reacción inflamatoria asociada, con edema e infiltrado leucocitario. Con el tiempo, la inflamación desaparece y el tejido necrótico se organiza en tejido conectivo, provocando un encogimiento de la próstata (110). Cuando se produce una necrosis extensa en la próstata, dicha área se desprende gradualmente y se forma la cavidad intraprostática. Esta es la causa del aumento prostático encontrado en algunos de los animales tras la EAP, al resultar en una necrosis isquémica masiva con la destrucción de casi todo el tejido glandular, formándose una gran cavidad intraprostática (144). La formación de estas cavidades es una lesión común de la próstata canina después de la EAP (144–147), ya que presenta una gran cantidad de tejido glandular donde se produce y almacena fluido prostático. Igualmente, en el artículo de esta tesis (184) también se detectó la presencia dichas cavidades intraprostáticas, pero solo en 3 de

los 5 animales sometidos a la EAP, en contraste con todos los animales del estudio de Sun et al. (144). Estas diferencias se deben principalmente a las características histopatológicas de la HPB espontánea frente a la inducida hormonalmente, ya que esta última presenta una hiperplasia glandular masiva, siendo más sensible a la necrosis isquémica y, por consiguiente, a la formación de grandes cavidades intraprostáticas. Por el contrario, la aparición de este tipo de lesiones en hombres tras la EAP es más inusual, debido a las diferencias histopatológicas de la HPB con respecto a la canina, con más cantidad de tejido estromal y por lo tanto menos sensible a la formación de cavidades, siendo un hallazgo ocasional en pacientes sometidos a la EAP (96). Por todo ello, el modelo de HPB espontánea canina es más recomendable y equiparable para el estudio de los efectos terapéuticos de la EAP en pacientes con HPB.

Sin embargo, la principal limitación del modelo canino es la falta de STUI asociados a la HPB, no permitiendo valorar la mejoría clínica asociada a la EAP, quedando la reducción del tamaño prostático y la isquemia prostática como los dos únicos parámetros que permiten evaluar la eficacia de la EAP en perros. Para ello se utilizan técnicas de imagen como son la ecografía y la RMN. Aunque la ecografía ha demostrado ser una herramienta accesible y sensible para el seguimiento de pacientes sometidos a la EAP (185); la RMN sigue siendo la técnica por excelencia para detectar cambios estructurales y de perfusión en próstatas tras la EAP, tanto a nivel clínico como experimental (95,96,144,145,147,149,186). A la hora de evaluar un examen de próstata por RMN, se debe tener en cuenta sus características anatómicas y las distintas densidades de los tejidos blandos que emiten una intensidad de señal diferente. En la HPB humana aparecen nódulos de hiperplasia localizados en la glándula central que engloba la zona periuretral, la zona de transición y la zona central, separada de la zona periférica por un anillo negro que corresponde a la pseudocápsula. Estos nódulos tienen diferentes patrones de intensidad de señal en imágenes de T2 dependiendo de su composición. Cuando predomina una hiperplasia epitelial con un mayor contenido de elementos ductuales y acinares, los nódulos emiten una señal hiperintensa, mientras que cuando la hiperplasia es más estromal con un mayor contenido en elementos fibrosos y musculares, la intensidad de señal es menor (7,95). Sin embargo, tal y como está descrito en el artículo de esta tesis (187), la HPB espontánea en perros presenta un aumento homogéneo de toda la glándula, a diferencia de los nódulos hiperplásicos en hombres, con una intensidad de señal heterogénea e hiperintensa comparado con la musculatura glútea (intensidad de referencia) acompañado de áreas hiperintensas de aspecto estriado y con orientación radial hacia la uretra en secuencia de T2 (188).



La EAP provoca una isquemia prostática en la glándula central en pacientes que puede ser identificada en imágenes de T1 como zonas hiperintensas, mientras que en T2 aparecen hipointensas con o sin focos hiperintensos. En ambos casos tienden a disminuir y convertirse en isointensas con el tiempo. Sin embargo, la secuencia de T1 con realce de contraste es la técnica de referencia para la detección y evaluación de los infartos intraprostáticos, ya que aparecen como áreas no realzadas sobre un parénquima prostático levemente hiperintenso tanto en humanos como en perros (95,96,186,188). Esto es debido a que en las zonas isquémicas hay un fallo en la captación del medio de contraste debido a una obstrucción microvascular por la necrosis, resultando en una zona avascular, que en algunos casos está rodeada por un anillo hiperintenso a causa de una reacción inflamatoria que va acompañada de un aumento de la permeabilidad vascular y, por consiguiente, con una mayor captación de contraste. El momento de evaluación de la isquemia prostática por RMN es crucial, ya que esta tiende a desaparecer después del primer mes de la EAP en pacientes (97). Para conocer la evolución de la isquemia prostática y los cambios morfológicos asociados a la EAP, llevamos a cabo un estudio de RMN a diferentes tiempos de seguimiento, 1 semana, 2 semanas y 1 mes tras la EAP en un modelo canino de HPB espontánea (187). La isquemia prostática se detectó en todos los animales (n=10) una semana después de la EAP en imágenes de T1 como áreas focales levemente hiperintensas correspondiente a la presencia de hemorragia intraprostática que estaban rodeando o en el interior de la necrosis de aspecto isointenso, mientras que en imágenes de T2 todos los infartos fueron hiperintensos. Con el tiempo, los infartos disminuyeron en tamaño y se convirtieron en isointensos, al igual que los infartos intraprostáticos descritos en la clínica humana (95,96,186,189). Sin embargo, aquellos animales con cavidades intraprostáticas tenían una alta señal hiperintensa en imágenes de T2 que no cambió con el tiempo. Para la cuantificación de los infartos intraprostáticos inducidos por la EAP se utilizaron imágenes de T1 con realce de contraste al ser más precisas ya que, en las primeras etapas, la isquemia va acompañada de una reacción inflamatoria con incremento de la permeabilidad y edema que aumenta la intensidad de señal en imágenes de T2, pudiendo sobrestimar el tamaño del infarto, por lo que no se recomienda la secuencia T2 para su medición (190). La medición del volumen de infarto se efectuó manualmente mediante el software OsiriX en ambos lados prostáticos. Si bien pudimos advertir que en algunos animales no fue posible el cálculo de volumen ya que presentaban múltiples y focales infartos intraprostáticos. Por ello, se decidió definir un nuevo concepto de tamaño de isquemia llamado SUMIA (*sum of infarct areas*, por sus siglas en inglés) como parámetro sustitutivo del volumen de isquemia para aquellos casos donde existen múltiples focos y resulte tedioso el cálculo de volumen. A tenor de nuestros resultados (187), el mejor momento para la detección

de isquemia prostática fue una semana después de la EAP, ya que es cuando presenta un mayor tamaño ( $18.16 \pm 16.95$  %) para luego disminuir significativamente a las 2 semanas ( $7.79 \pm 11.30$  %,  $p= 0.002$ ) y al mes ( $2.30 \pm 3.42$  %,  $p=0.002$ ). Esta disminución de la isquemia fue acompañada de una reducción estadísticamente significativa del volumen prostático a partir de las 2 semanas (38.49%) y un mes (55.42%) después de la EAP. Este hallazgo se justifica por el proceso de curación y reparación del infarto intraprostático que basado en nuestros resultados comienza a partir de la primera semana. Por ello, sería recomendable realizar una RMN de seguimiento en pacientes antes al primer mes tras la EAP con el fin de identificar la presencia de infartos intraprostáticos.

La isquemia prostática tiene un papel importante en el mecanismo terapéutico de la EAP, al demostrarse que su presencia está asociada significativamente con el éxito clínico en pacientes basado en una mayor disminución del IPSS (97) y reducción del VP tras la EAP, ya que pacientes con infartos intraprostáticos tuvieron una reducción significativa del VP al mes de la EAP comparado el basal ( $47.5 \pm 9.8$  mL vs  $66.6 \pm 14.1$  mL,  $p< 0.001$ ), frente aquellos sin infartos, donde la reducción fue menor y no significativa ( $55.5 \pm 22.9$  mL vs  $61.0 \pm 21.7$  mL,  $p= 0.169$ ), respectivamente (96). En este mismo estudio, a pesar de que solo un 70.6% de los pacientes presentaron infartos prostáticos, todos ellos mostraron éxito clínico, indicando que la eficacia de la EAP no se basa únicamente en la presencia de infartos pero sí está estrechamente relacionada. En otro estudio (94), un 15% de los pacientes mejoraron clínicamente sin cambios en el tamaño prostático frente a un 13% cuyos síntomas persistieron a pesar de una reducción significativa del VP. Pisco y colaboradores (71), tras realizar el seguimiento a 238 pacientes sometidos a la EAP describen que un 21.85% (52 pacientes) presentaron fallo clínico con persistencia de la sintomatología, de los cuales 23 pacientes (44.2%) presentaron una disminución de más el 15% del VP, mientras que 12 pacientes con éxito clínico tuvieron un aumento significativo de la próstata. En definitiva, no todos los pacientes que presenten una reducción del tamaño prostático tras la EAP muestran una mejoría clínica significativa. De ahí, la importancia en la detección de factores predictivos que permitan conocer previamente si un paciente con STUI secundarios a la HPB se beneficiará de la EAP. En la bibliografía se describen diferentes predictores, como son la edad, el volumen prostático basal, la reducción del volumen prostático, el IPSS basal, el Qmax basal, el PSA, la presencia de retención urinaria e incluso la composición histológica de los nódulos de HPB (95–97,138,182,191–193). Sin embargo, muchos de los resultados son contradictorios en cuanto a la eficacia del valor predictivo, principalmente a causa de la heterogeneidad de los estudios, con diferencias en el número de pacientes, criterios de selección, definición de éxito

clínico, resultados analizados, etc. En resumen, han mostrado tener potencial para la predicción de resultados clínicos favorables la edad de los pacientes (jóvenes de 65 años), la EAP bilateral, un menor IPSS basal, la reducción del volumen prostático, la isquemia prostática, la presencia de retención urinaria y la HPB de tipo adenomatosa (95–97,138,192).

Debido a la importancia clínica en la detección de la isquemia prostática en pacientes sometidos a la EAP, se decidió evaluar el tamaño de la isquemia prostática y su correlación con respecto a la reducción del VP, con el fin de evaluar el papel predictivo de la misma. Los resultados mostraron una fuerte correlación entre el porcentaje de infarto a la semana ( $r=0.880$ ,  $p= 0.001$ ) y a las dos semanas ( $r=0.733$ ,  $p= 0.016$ ), con respecto a la reducción del VP al mes de la EAP en perros (187). Según estos resultados, la predictibilidad de la isquemia prostática para inducir reducción del tamaño prostático es superior a la semana de la EAP, ya que presenta un coeficiente de correlación mayor. Finalmente, se puede concluir que la isquemia prostática es un factor predictivo que puede pronosticar la evolución clínica de los pacientes sometidos a la EAP, y su detección precoz mediante RMN a la semana es un tiempo ideal y fiable para predecir una futura reducción de la próstata en pacientes con HPB.

La EAP ha demostrado ser un tratamiento efectivo y seguro para el alivio de los STUI secundarios a la HPB en pacientes con pocos efectos adversos y sin afectar a la función sexual (71,72,74,177). La mejoría clínica de los pacientes ocurre principalmente dentro del primer mes tras la EAP, y se mantiene estable durante más de un año, proporcionando un efecto a medio y largo plazo (68,82,97). Sin embargo, la recaída de los pacientes es un asunto de creciente interés, ya que puede alcanzar tasas de reintervención desde el 5% hasta el 21% después del primer año (71,93,164,177). A pesar de realizar la EAP satisfactoriamente, existe un porcentaje de pacientes en torno al 20-36% que continuarán con STUI moderados a severos. Estos pacientes se deben considerar como fallos clínicos, de los cuales hasta un 80% no responden al tratamiento, mientras que el 20% restantes son pacientes que mejoran inicialmente tras la EAP pero luego los síntomas reaparecen dentro del primer año (97). Para lograr un mayor éxito clínico, se deberían investigar posibles modificaciones en la técnica de la convencional EAP. Una de ellas es la técnica PErFecTED, consistente primero en la embolización proximal de la arteria prostática antes de su bifurcación, para luego realizar una segunda embolización más profunda de la vasculatura intraprostática. Esta técnica ha demostrado inducir una mayor isquemia prostática debido a una mejor distribución del agente embolizante dentro de la vasculatura intraprostática, con el posible efecto beneficioso sobre la reducción del tamaño prostático (92). La técnica PErFecTED ha mejorado los síntomas en

pacientes con HPB sin complicaciones mayores (93,94), e incluso ha mostrado una mejoría significativa en cuanto a la disminución del IPSS ( $p < 0.001$ ) y el Qmax ( $p=0.022$ ), respecto a la técnica original de la EAP, además de una reducción en la recurrencia de STUI en pacientes (5.3% vs 22.0%) (93,194). Otra de las modificaciones técnicas que se han estudiado es el tipo de agente embolizante, principalmente el tipo y tamaño de las micropartículas. En primera instancia existía la teoría de que las partículas más pequeñas pueden inducir una mayor isquemia debido a una penetración más distal en el interior de la próstata, con una mayor mejoría clínica (104,113). Sin embargo, este concepto no ha sido totalmente demostrado. En un estudio comparativo del uso de PVA 100  $\mu\text{m}$  versus 200  $\mu\text{m}$ , los pacientes presentaron una mayor mejoría clínica en los parámetros urológicos subjetivos (IPSS y QoL) con las partículas de PVA de mayor tamaño, mientras que los parámetros urológicos objetivos (Qmax y PVR) fueron mejores con las de menor tamaño, pero sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, al igual que no hubo cambios en la incidencia de complicaciones asociadas (104). Al igual que con el uso de microesferas, no hubo cambios significativos en cuanto a la mejoría clínica evaluada por IPSS, QoL, Qmax y VP en pacientes tras la EAP con microesferas de distinto tamaño (100-300  $\mu\text{m}$  versus 300-500 $\mu\text{m}$ ). Sin embargo, el uso de microesferas más pequeñas (100-300  $\mu\text{m}$ ) está relacionada con una mayor incidencia de complicaciones menores, debido posiblemente a una penetración intraprostática más distal pudiendo alcanzar otros territorios adyacentes por la presencia de anastomosis vasculares (105,106). También se ha estudiado si el uso combinado de diferentes tamaño de micropartículas puede lograr una mayor mejoría clínica, con resultados contradictorios, ya que la combinación de micropartículas de PVA (50  $\mu\text{m}$  + 100  $\mu\text{m}$ ) resultó en una mejoría significativa de todos los parámetros urológicos evaluados (IPSS, QoL, Qmax, y PVR) con una mayor reducción del VP desde los 3 meses hasta los dos años de la EAP (112); mientras que la combinación de microesferas de 100-300  $\mu\text{m}$  seguido de 300-500  $\mu\text{m}$  no resultó en una mayor mejoría clínica (106). En general, no se ha podido establecer una relación significativa entre el tamaño de las micropartículas con la mejoría clínica y la tasa de complicaciones asociadas, principalmente debido a las discrepancias en cuanto a los resultados y al escaso número de artículos publicados al respecto (113). Por ello, es interesante seguir investigando tanto a nivel clínico como preclínico en la efectividad y seguridad de nuevos agentes embolizantes para la EAP.

Recientemente, un nuevo tipo microesferas (HydroPearl®, Terumo) está disponible para su uso en la EAP en pacientes. Se trata de micropartículas de polietilenglicol esféricas, no reabsorbibles y biocompatibles. Entre sus principales ventajas está que presentan una calibración muy precisa, con al menos el 90% de las partículas dentro del rango del tamaño

indicado en su presentación, esto hace que se compacten de manera más uniforme dentro de los vasos, logrando una embolización más precisa en la zona de interés. Otras microesferas como Embosphere® o Embozene® son más rígidas y penetran menos distalmente; sin embargo HydroPearl® presentan una alta deformidad que conduce a una oclusión más distal dentro de la red de capilares, logrando una mayor necrosis, además de mantener su forma esférica incluso después de ser empujadas a través de un microcatéter (195). Estas características hace que sea un agente embolizante con una alta capacidad para inducir isquemia y así potenciar los efectos terapéuticos de la EAP. Actualmente, solo existe un estudio publicado de su uso en 81 pacientes, en el cual quedó demostrado la efectividad y seguridad de HydroPearl® para el tratamiento de la HPB, con una mejoría significativa en los parámetros urológicos subjetivos (IPSS – 86.6%, QoL – 68.5%) y objetivos (Qmax + 114%, PVR -58%) a los 12 meses de la EAP, sin complicaciones mayores asociadas y solo un 13.6% de pacientes presentaron complicaciones menores; además se consiguió la retirada de un catéter urinario permanente en un 75% de ellos (196). También está publicado el uso de HydroPearl® para el tratamiento del fibroma uterino en mujeres, a las cuales se les realizó la embolización de la arteria uterina y se logró mejorar la menorragia y la sintomatología relacionada al aumento de volumen en un 81.3% y un 92.3 % de los casos, respectivamente (197).

En esta tesis se presenta los primeros resultados en cuanto a la eficacia y seguridad de este tipo de microesferas para la EAP en un modelo canino de HPB espontánea (184), donde se demostró su eficacia para inducir un encogimiento prostático con una disminución estadísticamente significativa el VP a las 2 semanas ( $13.14 \pm 2.33$  mL,  $p= 0.000$ ) y al mes ( $9.35 \pm 2.69$  mL,  $p= 0.000$ ) después de la EAP comparado con los datos basales ( $19.95 \pm 1.88$  mL), así como su seguridad. Ninguno de los animales presentó complicaciones mayores asociadas a embolización y solo dos animales mostraron complicaciones leves, uno de ellos por un hematoma en la ingle debido a la punción femoral y otro mostró fiebre a causa del síndrome posembolización que se resolvió con tratamiento médico.

La EAP con microesferas ha demostrado ser un tratamiento efectivo y seguro para aliviar la sintomatología asociada a la HPB en hombres (71,93,94,105,106,164,177). Sin embargo, conlleva dos principales inconvenientes, como son la embolización no dirigida y la recanalización de la arteria prostática. La primera de ellas es una embolización de los territorios adyacentes a la próstata como pueden ser el pene, el recto o la vejiga a consecuencia de un reflujo de las microesferas durante la EAP por un posicionamiento del microcatéter demasiado proximal en la arteria prostática (86,88), o también por la presencia

de anastomosis vasculares entre la próstata y dichos territorios (90,98). Para evitar esta embolización no dirigida, el uso de otros agentes embolizantes como los coils han demostrado ser un tratamiento efectivo y seguro para ocluir la presencia de anastomosis (198). También se ha descrito recientemente su uso como coadyuvante durante la EAP, colocando un coil previo a la bifurcación de la arteria prostática una vez embolizada, con resultados similares a la técnica convencional en cuanto a la mejoría clínica y efectos adversos asociados a corto plazo (199). En este caso, el uso de coils como coadyuvante tiene como objetivo minimizar la recanalización de la arteria prostática, logrando un efecto más duradero que la EAP. Sin embargo, se necesitan estudios a largo plazo para demostrar su verdadera efectividad y durabilidad.

La recanalización de las arterias prostáticas embolizadas es otro de los aspectos importantes relacionados a la EAP con especial interés clínico, ya que puede ser la causa de la recaída de los pacientes previamente tratados con la EAP. Se ha visto que pacientes con recurrencia de los STUI tras la EAP presenta una menor reducción del VP comparado con aquellos que no recayeron ( $5 \pm 15.7\%$  vs  $28.3 \pm 17.3\%$ ,  $p= 0.0013$ ) respectivamente, además sin cambios significativos respecto al VP basal en el primer año de seguimiento (194). Esto puede ser debido a una revascularización de la próstata por recanalización de las arterias prostáticas que hace que entre sangre de nuevo a la próstata con su consiguiente crecimiento y reaparición de la sintomatología (200–202). Pacientes con STUI tras la EAP mostraron revascularización del 95% de sus hemipróstatas con recanalización de la arteria prostática principal y su rama posteriolateral como el patrón principal de revascularización prostática (89.5%). Estos pacientes fueron sometidos a una segunda EAP que resultó ser efectiva y logró mejorar significativamente todos los parámetros urológicos (IPSS, QoL, Qmax, y PVR) (202). Costa y colaboradores (200) encontraron que los pacientes que inicialmente respondieron a la EAP pero luego recayeron presentaban un mayor éxito clínico ( $p < 0.001$ ) al repetir la EAP con respecto aquellos que nunca respondieron, con una tasa de éxito clínico del 84.1% vs 46.2% al mes, 56.7% vs 28.2% a los 12 meses, y 51.9% vs 16.9% a los 2-3 años, respectivamente; igualmente con recanalización de la arteria prostática, en el 75% de los casos, como la principal responsable de la revascularización prostática, el otro 25% correspondía a ramas colaterales procedentes de la arteria pudenda interna, arteria obturatriz, arteria vesical superior, y ramas del pene, entre las más destacadas. En base a estas investigaciones, Insauti y Martínez comentaron la necesidad de mejorar la técnica de la EAP para reducir la tasa de recanalización y, consecuentemente, aumentar el número de pacientes con alivio de la sintomatología asociada a la HPB, sugiriendo el uso de coils o agentes embolizantes líquidos como una opción para hacer más duradera y extensa la embolización de la arteria prostática principal (203).

En esta tesis se presenta una modificación de la convencional EAP que consiste en la oclusión del tronco de la AP y sus ramas principales mediante el uso del agente embolizante líquido EVOH (Onyx®). Este nuevo concepto de OAP puede tener potencial en la práctica clínica para el manejo de los STUI en pacientes secundarios a la HPB. Los efectos terapéuticos de la OAP se desconocen pero pueden guardar relación con la EAP al compartir la obstrucción del flujo sanguíneo que entra en la próstata. Por ello, se llevó a cabo un estudio de la eficacia y seguridad de la OAP con EVOH comparado con la EAP con microesferas en un modelo canino, con el objetivo de estudiar los mecanismos de acción de ambas técnicas. Respecto a las características técnicas, la OAP resultó ser un procedimiento con menor exposición a radiación comparado con la EAP, según el tiempo de fluoroscopia ( $23.80 \pm 7.33$  min vs  $36.24 \pm 11.46$  min,  $p=0.014$ ) y dosis de radiación ( $68.19 \pm 23.43$  mGy vs  $125.26 \pm 52.97$  mGy,  $p= 0.003$ ), respectivamente. Estas diferencias se deben posiblemente a la administración del agente embolizante, donde el vial de microesferas (2mL) se diluye con suero salido (0.9% cloruro sódico) y medio de contraste en una proporción 50:50 resultando en un mayor volumen final, mientras que Onyx está preparado para su uso. Además el éxito técnico es distinto, en la EAP se alcanza cuando se logra el estasis de la vasculatura intraprostática, mientras que en la OAP solo es necesario la oclusión del tronco y ramas principales de la AP, sin necesidad de profundizar en el lecho vascular. Por todo ello, en la EAP se administra una mayor cantidad de volumen de microesferas, haciendo que sea un procedimiento que conlleve más tiempo de fluoroscopia y radiación que la OAP, con los inherentes inconvenientes que implica.

En cuanto a la efectividad de la EAP con microesferas, ha quedado demostrada para inducir un encogimiento prostático en un modelo canino de HPB espontánea, con una reducción significativa del VP a partir de las 2 semanas (-38%) que continuó hasta el mes (-55%) comparado con los datos basales (184,187). La OAP también disminuyó significativamente el tamaño prostático a las 2 semanas (-30%) y al mes (-56%) postratamiento; sin observar cambios significativos entre ambas técnicas a ningún tiempo de seguimiento (204). Estos resultados indican que los efectos terapéuticos de la OAP y la EAP son similares en cuanto a la disminución del volumen prostático. Sin embargo, la OAP provocó un aumento significativo de la próstata a la semana (+70.71%,  $p=0.000$ ) comparado con la EAP donde apreciamos una leve disminución (-2.39%,  $p=0.717$ ) respecto a los datos basales. Consideramos que la OAP indujo una isquemia prostática global que ocupaba gran parte de la glándula con una reacción inflamatoria severa mientras que la EAP solo causó una isquemia local. Esta diferencia significativa del porcentaje de isquemia una semana posprocedimiento (43.44% en la OAP vs 18.91% en la EAP,  $p=0.001$ ) fue la responsable de la diferencia de tamaño prostático

observado entre ambas técnicas. Posteriormente, la isquemia disminuyó significativamente a las 2 semanas y 1 mes después de ambos procedimientos, indicando su proceso de curación. A pesar de que la OAP y la EAP provocan el mismo efecto terapéutico de encogimiento prostático, los mecanismos de acción subyacentes son diferentes, demostrado por las diferencias en la isquemia intraprostática. En la OAP, el infarto fue homogéneo y generalizado debido a la oclusión proximal de la AP que obstruye masivamente el aporte sanguíneo a la próstata; mientras que en la EAP el infarto es focalizado y a veces múltiple debido a una distribución más irregular de las microesferas dentro de la vasculatura intraprostática. Con estos resultados se debería reconsiderar la idea de que las más micropartículas más pequeñas pueden inducir una mayor isquemia debido a una penetración más distal en el lecho vascular (113,205), ya que con una oclusión más proximal de la vasculatura prostática se ha logrado inducir una mayor isquemia gracias al uso de un agente embolizante líquido.

Los resultados en cuanto a la eficacia y seguridad de Onyx® u otros agentes embolizantes líquidos para el tratamiento de la HPB en pacientes son limitados. Únicamente se ha descrito el uso de EVOH en la EAP para el tratamiento de la retención urinaria secundaria a la HPB en 3 pacientes. Los resultados iniciales mostraron que el procedimiento es factible con una reducción del VP del 38% y 80% en dos de los pacientes a los 11 meses y 6 meses, respectivamente. Sin embargo, la retirada del el catéter urinario solo se completó en un paciente, representando una tasa de éxito clínico del 33.3%, posiblemente atribuible a la alta edad media de los pacientes (90 años) (102). En un estudio retrospectivo, en pacientes (n=50) sometidos a la EAP con cianocrilato, se mostró una disminución significativa del IPSS (-10.6%), del QoL (-2.7%) y el VP (-21%) a los 3 meses de seguimiento, sin complicaciones mayores asociadas a la técnica, si bien aparecieron complicaciones menores en 11 pacientes (22% de los casos), principalmente hematoma en la ingle (5 pacientes), disfunción eréctil transitoria (4 pacientes), infección urinaria (1 paciente), y un caso de necrosis de la mucosa del pene debido a una embolización no dirigida por penetración muy distal del cianocrilato. Esto puede ser posible al alto ratio de cianocrilato/lipiodol (1:8) que se usó con el fin de hacerlo más fluido y ralentizar su polimerización (103). Sin embargo, cabe destacar que aunque hubo reflujo de EVOH en la arteria obturatriz en un paciente, no se produjo ninguna complicación asociada. En este caso, cuando se observó esta embolización no dirigida, se detuvo la administración de EVOH y, posteriormente, se retomó más distal para terminar de ocluir los vasos prostáticos (102). Esta es una de las ventajas de EVOH (Onyx®), ya que gracias a su lenta polimerización permite parar la administración en caso de reflujo, recolocar el microcatéter con una posición más distal, y reanudar su administración para lograr una embolización completa (99,107,108).



Estos primeros resultados del uso de agentes embolizantes líquidos en la EAP indican su aplicabilidad y eficacia a corto plazo para el alivio de la sintomatología asociadas a la HPB en pacientes. Sin embargo, debido al escaso número de pacientes y al corto tiempo de seguimiento, se necesitan futuros estudios que investiguen más sobre sus beneficios, así como su comparación con el uso de microesferas en la EAP. Recientemente, se ha publicado un estudio comparativo del uso de microesferas y el cianocrilato en la EAP (206). Los resultados muestran una mejoría clínica similar a los 3 meses de seguimiento en el grupo de microesferas comparado con el de cianocrilato, con una disminución significativa en el IPSS (-10.2 puntos vs -9.25 puntos), en el QoL (-2.9 puntos vs -2.4 puntos) y el volumen prostático (-18.1 mL vs -15.4 mL), respectivamente. Sin embargo, el uso de cianocrilato en la EAP resultó ser un procedimiento significativamente más rápido y con menos exposición a la radiación que con microesferas. En nuestro estudio (204), tal y como se ha mencionado anteriormente, ambas técnicas mostraron efectos similares en cuanto a la reducción del tamaño prostático a las 2 semanas y un mes de seguimiento, pero el uso de EVOH también redujo el tiempo de fluoroscopia y la dosis de radiación al igual que con el cianocrilato, debido sus características en su preparación y administración.

En relación a la seguridad de la EAP con microesferas y con cianocrilato (206), no se observaron diferencias en la tasa de complicaciones asociadas, todas de ellas menores, representando un 12.5% en la EAP con microesferas (4 de 32 pacientes) y un 23.3% en la EAP con cianocrilato (7 de 30 pacientes), siendo la más destacada un caso de la necrosis de la mucosa de pene en ambos grupos, posiblemente porque este estudio retrospectivo engloba pacientes procedentes del estudio de Loffroy (103). La EAP con microesferas ha demostrado ser una técnica mínimamente invasiva segura con una baja tasa de complicaciones asociadas (71,93,94,105,106,164,177). Sin embargo, está asociada con eventos adversos principalmente menores y similares a otras técnicas de embolización endovasculares. El más frecuente es el síndrome posembolización que aparece los primeros días después de la EAP y está relacionado al proceso inflamatorio y de necrosis que ocurre en la próstata, ocasionando dolor pélvico, micción dolorosa, disuria, hipertermia, náuseas, vómitos, hematuria y hematoquecia. Las principales complicaciones relacionadas a la EAP son disuria (9%), infección urinaria (7.6%), hematuria macroscópica (5.6%), hematospermia (0.5%), retención aguda urinaria (2.5%) y sangrado rectal (2.5%); normalmente se deben más a los efectos iniciales de la necrosis inducida por la EAP que a consecuencia de una embolización no dirigida. Entre las complicaciones mayores descritas están la sepsis urinaria severa e isquemia de la vejiga u otros órganos adyacentes (86,98). En nuestro estudio comparativo de la EAP con microesferas y la

OAP con EVOH (204), no apreciamos complicaciones mayores en ningún perro, aunque describimos una complicación menor de retención urinaria en un animal a causa del reflujo de EVOH en la arteria vesical caudal derecha durante la OAP. Este caso se trató con una cateterización urinaria y volvió a la micción espontánea después de tres días. También advertimos reflujo de EVOH en la parte proximal de la arteria pudenda interna en dos animales, y un pequeño fragmento de EVOH en la parte distal de dicha arteria en otros dos, visualizados gracias a las imágenes de TC posprocedimiento, aunque podemos concluir que todos los casos fueron asintomáticos. Otras complicaciones menores fueron hematoma en la ingle en ambos grupos, e inapetencia y fiebre en un perro con EAP que se resolvió con tratamiento conservador. Ambas técnicas de la EAP con microesferas y OAP con Onyx® resultaron factibles y seguras en un modelo canino.

La próstata es el lugar de acción de la EAP, por lo tanto los eventos adversos están relacionados con ella y órganos o estructuras periprostáticas como son la vejiga, el recto, el pene, las vesículas seminales, la pelvis e incluso la piel pueden verse afectados por la EAP debido a una embolización no dirigida, especialmente por una mala interpretación de la anatomía vascular de la pelvis, de gran complejidad y variación en humanos, por anastomosis de alto flujo entre el lecho vascular prostático y territorios periprostáticos, o por el mal posicionamiento del microcatéter, produciendo un reflujo del agente embolizante durante la EAP (86,98). Como ya se ha comentado, las anastomosis entre la arteria prostática y territorios adyacentes son muy frecuentes, identificándose mediante TC y angiografía hasta aproximadamente en un 60% de los pacientes sometidos a la EAP, involucrando la arteria pudenda interna (43.3%), ramas prostáticas contralateral (17.6%) e ipsilateral (13.4%), arteria rectal (14.4%) y arteria vesical (11.3%) (91). Esta marcada interconexión de la vasculatura pélvica con la arteria prostática a través de anastomosis se caracteriza por ser muchas de ellas de bajo flujo, solo identificables con angiogramas con una alta presión de inyección del medio de contraste o mediante *cone beam CT*. En algunos casos estas anastomosis, especialmente en las de alto flujo, pueden comunicar con la vejiga, recto o pene, siendo necesaria su protección mediante coils o navegando con el microcatéter más distal para evitar el reflujo del material embolizante (86). Frente a esta problemática, la técnica de la OAP propuesta en esta tesis podría presentar como beneficio disminuir el riesgo de embolización no dirigida al ocluir únicamente el tronco y ramas principales de la arteria prostática, evitando embolizaciones distales con la circulación colateral. En los estudios de TC tras la OPA, se ha visto que EVOH solo penetra a nivel de la bifurcación de la arteria prostática, sin llegar a profundizar, y mantiene su posición a lo largo del seguimiento, evitando posibles anastomosis distales.

Otra de las ventajas del uso de EVOH en la OAP es su efecto permanente, ofreciendo una oclusión a largo plazo. La recanalización de los vasos embolizados con micropartículas de PVA y microesferas es un fenómeno conocido a pesar de ser material embolizante no absorbibles. En el lumen de los vasos, las partículas de PVA en contacto con la sangre tienden a formar agregados debido a su forma irregular, esto hace que la oclusión de los vasos sea más a nivel proximal y con una distribución menos homogénea, favoreciendo la formación de trombos que tras su reabsorción puede dar lugar a la recanalización de los vasos. Por el contrario, las partículas de PVA esféricas y las microesferas tienen un tamaño y forma uniforme, además de una alta deformidad que permite un mayor ajuste dentro del lumen vascular, permitiendo una penetración más distal en la vasculatura, también con el inconveniente añadido que tienen mayor facilidad para migrar a otros territorios vasculares (207,208). En un modelo porcino se estudió la recanalización del polo renal inferior embolizado con 4 diferentes tipos de micropartículas, dos de ellas microesferas (Embozene® y Embosphere®), y otras dos partículas de PVA esféricas (Bead Block®) y no esféricas (Contour SE®). En las angiografías de seguimiento al mes, la recanalización fue evidente con todos los agentes embolizantes pero más pronunciado con partículas de PVA no esféricas comparado con el resto de micropartículas esféricas, con un rango de porcentaje del 66.7% (Contour SE® 100-300 µm) al 100% (Contour SE® 500-900 µm) (205). La alta tasa de recanalización con partículas irregulares de PVA es debido a su falta de compresibilidad, haciéndolas más susceptible a la agregación y dejando espacios vacíos dentro de los vasos embolizados que favorecen su revascularización. Sin embargo, con las partículas esféricas también es común encontrar recanalización vascular a pesar de presentar una mejor redistribución dentro de los vasos, posiblemente porque el flujo pulsátil arterial proximal a la embolización hace que las partículas se redistribuyan con el tiempo, pudiendo desencadenar el fenómeno de recanalización.

Por otra parte, en un estudio comparativo de la embolización de las arterias renales de conejo con PVA esférico y microesferas (Embosphere®), se describe recanalización de todas las arterias embolizadas con microesferas (n=6) a partir del día 10 postembolización, mientras que la recanalización con PVA solo estuvo presente en 2 de las 6 arterias renales. Al mes, todas las arterias embolizadas estaban permeables en ambos grupos menos una del grupo de PVA. Ambas micropartículas comparten la característica de su forma esférica y mismo tamaño (100-300 µm), por lo tanto sus diferencias no se deben a su morfología, sino que puede deberse a la cantidad de parénquima preservado, ya que las partículas de PVA esférico indujeron una mayor necrosis con respecto a las microesferas (p=0.027) debido a una mayor oclusión vascular (209). Esta podría ser una de las causas de nuestro menor porcentaje de

recanalización de las arterias prostáticas embolizadas con EVOH (60%) en comparación con las microesferas (80%) al mes de seguimiento (204), donde la isquemia inducida por la OAP fue mayor que en la EAP, con menor cantidad de parénquima prostático sano. Sin embargo, no hay que obviar que una de las principales causas puede relacionarse con las propiedades físico-químicas de EVOH, ya que es un producto no degradable con un efecto permanente que le confiere una mayor durabilidad a la oclusión.

Aunque la recanalización de vasos embolizados con EVOH es un fenómeno poco común, hay descrito algunos casos en fístulas y malformaciones arteriovenosas embolizadas con Onyx® (210,211). Una de las causas de dicha recanalización puede ser por una oclusión parcial del vaso que conduce a una hipoxia, inflamación y cambios hemodinámicos del flujo sanguíneo dentro de los vasos que inducen la sobreexpresión de factores proangiogénicos como el VEGF que incrementa la angiogénesis y, por lo tanto, la revascularización de vaso ocluido (212). En un estudio histopatológico de vasos embolizados con Onyx®, se observó recanalización en aquellos que no estaban totalmente ocluidos y aparecían espacios vacíos o lagunas en el interior del lumen vascular ocupados por eritrocitos, indicativo de un proceso de revascularización sanguínea. Además Onyx® indujo una reacción inflamatoria vascular y perivascular con células gigantes de cuerpo extraño (213). La justificación puede relacionarse con puede ser uno de los mecanismos subyacentes a la recanalización observada en las arterias prostáticas embolizadas con EVOH en las angiografías de seguimiento, donde posiblemente la oclusión del vaso no fue total debido a posibles causas como el pequeño calibre de la arteria prostática canina que pudo sufrir un espasmo durante su cateterización o por una posible fragmentación de Onyx® por inyecciones discontinuas o el flujo pulsátil arterial.

La OAP con Onyx® puede ser una opción terapéutica en la práctica clínica para el tratamiento de la HPB en pacientes que quisieran beneficiarse de la EAP pero puedan tener ciertas contraindicaciones, como puede ser un alto riesgo de embolización no dirigida por anastomosis de la próstata y territorios pélvicos adyacentes, o incluso en pacientes con recurrencia de STUI que serán sometidos a una segunda EAP a causa de revascularización prostática.

### BLOQUE III: ESTUDIO PATOFISIOLÓGICO DE LA OCLUSIÓN DE LA ARTERIA PROSTÁTICA EN LA PRÓSTATA CANINA

Para finalizar, el último artículo de la tesis titulado "*Prostatic artery occlusion: Initial findings on pathophysiological response in a canine prostate*" se encuentra en revisión durante la

redacción de la tesis en la revista *Translational Andrology and Urology*. En este artículo se presenta el estudio histopatológico de la próstata canina para evaluar los cambios *post mortem* asociados a la OAP, además de posibles cambios que puedan suceder en los niveles de biomarcadores y hormonas.

Como hemos mencionado en el apartado anterior, uno de los mecanismos de acción tanto de la EAP como de la OAP es la inducción de isquemia intraprostática con la consiguiente reducción del tamaño prostático, de tal manera que ha quedado demostrado su valor clínico para determinar los efectos terapéuticos de ambas técnicas endovasculares. A pesar de que existe una correlación significativa entre la presencia de isquemia y el éxito clínico; en un estudio retrospectivo de 32 pacientes sometidos a la EAP, se analizaron las RMN de seguimiento pre y postratamiento a los 3 meses en 25 de ellos. De los 21 pacientes que mostraron éxito clínico después de la EAP, 6 de ellos no presentaban infartos, mientras que de los 4 pacientes con fallo clínico, uno de ellos sí sufrió infartos intraprostáticos detectados por RMN (94). Por otro lado, se describen pacientes que sin presentar disminución del tamaño prostático, también consiguen una mejoría clínica (15% de los casos), mientras que otros no mejoran a pesar de mostrar dicha disminución (71,94). Por ello, se piensa que podrían existir otros mecanismos de acción en la EAP que puedan ser responsables de sus efectos terapéuticos, como podrían ser la apoptosis y la privación de andrógenos, entre otros (110). En esta tesis se ha estudiado dichos fenómenos para conocer si están involucrados en la efectividad de la OAP (Lucas-Cava V et al. *Transl Androl Urol*).

Para el estudio de la apoptosis inducida por la OAP se utilizó la técnica de TUNEL en muestras de tejido prostático. Con esta técnica se consigue marcar el ADN fragmentado de las células apoptóticas de un color marrón por la acción de la diaminobencidina. Además se realizó una contratinción con hematoxilina para el marcaje de células prostáticas vivas, con el fin de cuantificar la apoptosis mediante el índice de TUNEL calculado como el porcentaje de células TUNEL positivas respecto a las células prostáticas epiteliales vivas. El recuento fue manual en 10 imágenes aleatorias con una magnificación de 1000X. Se utilizaron dos grupos de animales, uno control (n=3) a los cuales solo se les practicó una angiografía de ambas arterias prostáticas, y otro experimental (n=7) a los que se le realizó la OAP bilateralmente con Onyx-18. Las muestras de próstata se recogieron pasados 6 meses, excepto en dos animales del grupo experimental cuyo fin de estudio fue a los 14 días de la OAP. Esta decisión fue tomada en base a que la próstata comienza a encoger entre los 7-14 días después de la castración por un fenómeno de apoptosis. Pudimos apreciar que los cambios morfológicos empiezan la

primera semana en el epitelio glandular con un cambio gradual de su forma columnar a cuboidal para finalmente ser plano a los 3 meses, logrando una atrofia completa de la próstata a los 3 meses poscastración (128). En cuanto a la determinación de células apoptóticas mediante ensayo de TUNEL, se detectó un 40% de células TUNEL positivas entre los días 7-14 poscastración, principalmente en el epitelio glandular, mientras que a partir del día 14 se localizaban en el tejido estromal pero en un cantidad mucho menor (125). En nuestro estudio se detectó apoptosis en todas las muestras de próstata, independientemente del tratamiento y tiempo de seguimiento, sin diferencias significativas entre ellos. Sin embargo, el índice de TUNEL fue mayor a los 14 días después de la OAP, con un 7.35% de células apoptóticas, comparado a los 6 meses de seguimiento con un 4.38% y 2.64% en el grupo experimental y control, respectivamente. Las células apoptóticas se encontraban principalmente en el epitelio de la zona glandular sana y no en la zona infartada. En un estudio de apoptosis en ratas con infarto de miocardio, se observó que las células TUNEL positivas se localizaban principalmente bordeando el infarto un día después (4.9%), mientras que en la zona infartada se localizó algunas células positivas (1.4%) que posiblemente fuesen miocitos necróticos (214). La fragmentación del ADN no solo ocurre en las células apoptóticas, sino también en otros procesos como la necrosis o autólisis. Por ello, la técnica de TUNEL tiene el principal inconveniente de causar falsos positivos marcando células positivas en procesos inflamatorios, necróticos, autolíticos y en reparación activa del ADN (118,121). En nuestro caso, las muestras de próstatas a los 14 días de la OAP presentaron amplias zonas necróticas teñidas con un fondo marrón junto con células necróticas e inflamatorias marcada con TUNEL. Sin embargo, a la hora de la cuantificación de las células propiamente apoptóticas, se pueden diferenciar del resto porque presentan un núcleo claramente marcado y bien delimitado, además de localizarse en las zonas de epitelio glandular sano contrateñido con hematoxilina y no en las zonas necróticas.

En el estudio histopatológico con hematoxilina-eosina (H&E), pudimos diferenciar dicha necrosis como una pérdida de la arquitectura glandular junto con áreas de hemorragia y un infiltrado leucocitario en las muestras de próstatas a los 14 días de la OAP. A los 6 meses tras la OAP, las próstatas presentaban una extensa fibrosis junto con áreas de epitelio glandular atrofiado y zonas de hiperplasia glandular sana. El tejido necrótico inducido por la OAP fue sustituido por tejido conectivo. Sin embargo, debido a la naturaleza glandular de la próstata, muy sensible a la isquemia, cuando la necrosis fue muy extensa, no se pudo reemplazar por tejido fibroso, desprendiéndose y dando lugar a cavidades intraprostáticas, como se pudo apreciar en las próstatas caninas sometidas a la OAP (Lucas-Cava V et al. *Transl Androl Urol*). Nuestro

hallazgos histopatológicos coinciden con trabajos previamente publicados de próstatas caninas sometidas a la EAP (144–147). Además, Onyx® se identificó en el interior de las arterias capsulares localizadas en la periferia de la próstata, indicando que se logró el éxito de la técnica de la OAP consistente en la oclusión solo de las ramas principales de arteria prostática sin llegar a penetrar en el interior del parénquima. A pesar de tratarse de resultados preliminares, con estos hallazgos histopatológicos y el bajo índice de células apoptóticas, se puede concluir que la reducción significativa del tamaño prostático observado en los animales tras la OAP se relaciona con un fenómeno de necrosis más que de apoptosis. Este mismo hecho fue demostrado en un estudio comparativo de la ligadura y embolización de la arteria uterina para el tratamiento de miomas uterinos, donde no se observaron células apoptóticas en miomas después de 6 meses de la embolización, y solo se identificaron unas células TUNEL positivas en miomas tratados con ligadura de la arteria uterina. Ambos tratamientos fueron eficaces para reducir el tamaño del mioma, y están asociados con un proceso isquémico que induce muerte celular por necrosis. Aunque los autores justifican la presencia de células apoptóticas en miomas tratados con ligadura de la arteria uterina debido a una isquemia más lenta y gradual que con la embolización, posiblemente este fenómeno sea debido a que hubo 4 de 17 pacientes a las que no se cauterizó la circulación colateral, pudiendo ser una vía de reoxigenación del mioma, con la consiguiente aparición de algunas células apoptóticas (215). Una reducción parcial del flujo sanguíneo al tejido prostático puede inducir muerte celular por apoptosis en contraste con la muerte celular por necrosis típica en tejidos donde ha existido una reducción severa de sangre, como en aquellos casos de oclusión vascular o embolización (127). Esto puede ser una de las causas que nos llevó a encontrar un mayor índice de células apoptóticas en las próstatas a los 6 meses de la OAP en comparación con el grupo control, ya que la presencia de recanalización de la arteria prostática observada en un 60% de los casos pudo generar una reperusión con un aporte parcial de sangre que desencadene la muerte celular por apoptosis.

La apoptosis es un fenómeno natural que ocurre de manera fisiológica para el mantenimiento de la homeostasis en el organismo, por ello es normal encontrarla en órganos o tejidos sin que represente una implicación patológica (114). En nuestro estudio (Lucas-Cava V et al. *Transl Androl Urol*), la presencia de células TUNEL positivas (2.64%) en las próstatas de los animales control no fue a causa de la simulación del procedimiento, ya que en el estudio histológico todas las muestras presentaron las características típicas de la HPB sin alteración en su arquitectura, como son una hiperplasia glandular con un incremento del epitelio acompañado de tejido conectivo. Además se identificaron áreas de atrofia epitelial e incluso formaciones

císticas típicos de la HPB cística en perros de edad avanzada. Aunque la apoptosis está presente en el organismo en una baja proporción, su incremento está asociado a alteraciones, como ocurre en la próstata cuando hay una depleción del suministro de andrógenos circulantes en el caso de la castración, o cuando se bloquea su acción por terapias antiandrogénicas; en ambos casos, las células prostáticas se someten a un proceso activo de muerte celular por apoptosis que contribuye a la involución de la glándula prostática. Los andrógenos estimulan la síntesis de factores de crecimiento, como por ejemplo el VEGF que está involucrado en la angiogénesis y supervivencia de las células prostáticas. En ausencia de andrógenos, no hay producción de estos factores que conduce a una pérdida de la red capilar que nutre a la próstata, con una disminución del flujo sanguíneo intraprostático. Esto implica que células prostáticas epiteliales por apoptosis se deba probablemente más a un efecto indirecto que resulta de un ambiente hipóxico en el tejido prostático por una pérdida del flujo sanguíneo, más que a un efecto primario de la depleción de andrógenos intraprostáticos (127). Estas condiciones de hipoxia fueron detectadas en un estudio en ratas donde se apreció que existía una sobreexpresión de biomarcadores de hipoxia en las próstatas tras la castración, apoyando esta teoría de la muerte celular prostática por apoptosis como resultado de una isquemia o hipoxia local a causa de una disminución del flujo sanguíneo al tejido prostático (123). Sin embargo, no se puede obviar que la disminución de andrógenos también tienen un efecto directo sobre la involución prostática. En un estudio sobre los cambios de perfusión asociados a la castración en perros, se observó que el aporte sanguíneo no cambió significativamente en su fase temprana (15 días poscastración) para luego disminuir significativamente a los 60 días junto con una reducción también significativa de la concentración de DHT intraprostática; concluyendo que la involución prostática tras la castración no se debe principalmente a una disminución del volumen sanguíneo, sino a una disminución de los niveles de DHT intraprostáticos a causa de una depleción abrupta de los niveles de testosterona sérica, prácticamente indetectable a los 15 días poscastración (216). Posiblemente la involución prostática tras la castración sea debido a un efecto sinérgico entre la disminución de la concentración de DHT intraprostática que conlleva a una desregulación en la síntesis de factores relacionados con la proliferación y muerte celular prostática a favor de esta última.

La apoptosis es un proceso biológico que se inicia rápidamente cuando un órgano o tejido es sometido a una alteración, por ello es importante su evaluación temprana. El ensayo de TUNEL detecta la fragmentación del ADN que es una de las fases finales de la apoptosis (114). En el caso de perros sometidos a castración, es recomendable su evaluación en próstata entre los 7



y 14 días, ya que se ha advertido que es cuando se alcanza el pico máximo de células TUNEL positivas en el epitelio glandular prostático, aproximadamente un 40%, para luego comenzar a localizarse en el tejido estromal pero en menor proporción (125,128). Esto indica que la apoptosis afecta principalmente en el epitelio glandular, donde se ha detectado principalmente la DHT con técnicas de inmunohistoquímica (216). Por lo tanto, parece existir una relación directa entre la apoptosis prostática y la disminución en la concentración de DHT intraprostática. En nuestro estudio (Lucas-Cava V et al. *Transl Androl Urol*) advertimos una leve pero no significativa disminución de la concentración de DHT intraprostática en el grupo de la OAP comparado al control (112.52 pg/mL vs 138.35 pg/mL,  $p= 0.144$ ) respectivamente. Aunque se observó una destrucción del epitelio glandular prostático con una intensa fibrosis tras la OAP, una de las posibles causas de no aparecer cambios significativos en la concentración de DHT pudo originarse por la revascularización prostática, ya que el nuevo aporte de sangre permite la entrada de testosterona sérica a la próstata para su posterior transformación en DHT, manteniendo sus niveles intraprostáticos. Sin embargo, hay que destacar que la concentración de testosterona intraprostática fue significativamente mayor en las próstatas con OAP que las control (19.70 ng/mL vs 4.87 ng/mL), posiblemente por una acumulación de testosterona en el interior de la próstata al no poder transformarse en su totalidad a DHT por una menor cantidad de tejido prostático, donde se localiza la enzima  $5\alpha$  reductasa tipo II, a causa de su destrucción inducida por la OAP. Este hecho es similar al que ocurre tras la administración de finasterida, aunque no existe una destrucción del epitelio glandular prostático, sí se muestra una inhibición competitiva con dicha enzima, provocando una disminución significativa de la concentración de DHT intraprostática con una acumulación de testosterona intraprostática (217). Por lo tanto, se puede concluir que el efecto terapéutico de encogimiento prostático ocasionado por la OAP es causado principalmente por la inducción de isquemia intraprostática que provoca una necrosis más que por un fenómeno de apoptosis o reducción de andrógenos intraprostáticos.

Otra de las herramientas para detectar la involución prostática puede ser mediante el uso de biomarcadores. En pacientes con HPB, el PSA ha resultado ser efectivo para monitorizar la eficacia de un tratamiento, como en el caso de la EAP. Se describe que pacientes sometidos a la EAP presentaron un aumento estadísticamente significativo del PSA a las 24 horas de hasta 20 veces respecto el basal, incluso pudiendo ser mayor en casos de próstatas gigantes (> 100mL), para luego disminuir significativamente a partir de los 3 meses postembolización, y mantenerse hasta los 2 años (69,70,83,105). Este incremento de PSA a las 24 horas es a consecuencia de la inflamación e isquemia prostática inducida por la EAP que ocasiona su

liberación masiva a sangre periférica, detectándose un aumento en sus niveles. Una vez que la inflamación remite y comienza el proceso de encogimiento prostático, los niveles de PSA séricos caen y se mantienen con el tiempo. Por lo tanto, el PSA resulta un marcador indirecto de necrosis, con una correlación positiva ( $r=0.64$ ;  $p= 0.014$ ) entre los niveles de PSA a las 24 horas posembolización y la isquemia prostática, correlacionando ambos a su vez con el éxito clínico (97). La importancia radica en disponer de una herramienta fácil de analizar y económica que permita una evaluación temprana de la eficacia de la EAP en pacientes con HPB sin necesidad de recurrir en primera instancia a estudios de imagen. En el caso del perro, el PSA no presenta utilidad ya que no es posible su detección en sangre o en fluido seminal, bien porque sus niveles se encuentran por debajo de la sensibilidad del ensayo o porque no se produce en la próstata (218). Recientemente, se ha podido detectar PSA sérico en perros, pero sus niveles son extremadamente bajos ( $0.0052 \pm 0.0003$  ng/dL) y sin relevancia para la práctica clínica (219). El biomarcador canino homólogo al PSA es la CPSE que sí ha demostrado tener utilidad para el diagnóstico de enfermedades prostáticas canina y la monitorización de tratamientos. Se ha visto que perros con HPB presentan un incremento significativo en los niveles de CPSE comparado a aquellos sin HPB (189.7 ng/mL vs 41.8 ng/mL), respectivamente, cuyo valor de corte para su diagnóstico es de 52.3 ng/mL, ya que animales asintomáticos con niveles de CPSE mayores o iguales presentaron alteraciones prostática por ecográfica compatibles con HPB (139,218). Según estos datos, todos los animales incluidos en nuestro estudio tuvieron una concentración de CPSE compatible con la presencia de HPB, sin diferencias significativas entre el grupo control y el experimental a nivel basal (73.86 ng/mL vs 57.90 ng/mL), respectivamente. Estos datos se corroboraron con la histología donde se encontraron hallazgos histopatológicos de HPB en todas las muestras de próstata canina. Además, tampoco se detectaron diferencias significativas entre grupos a diferentes tiempos de seguimiento (1 semana, 2 semanas, 1 mes, 3 meses y 6 meses) a pesar de existir diferencias notables en la concentración de CPSE, posiblemente por el bajo número de animales incluidos, 3 en el grupo control y 5 en el grupo experimental. Sin embargo, respecto a los datos basales, sí se apreció una disminución estadísticamente significativa en los niveles de CPSE a partir de las 2 semanas después de la OAP (14.96 ng/mL,  $p= 0.011$ ), y continuó hasta los 6 meses (10.87 ng/mL,  $p= 0.001$ ). Otros tratamientos que ocasionan involución prostática como el caso de la castración o tratamientos antiandrogénicos como la finasterida, también han demostrado reducir la producción de CPSE a causa de una depleción de andrógenos (139,220). En nuestro caso, la causa fue por una destrucción del epitelio glandular prostático inducido por la OAP que implica una menor producción y reducción de los niveles séricos de CPSE. Por el contrario, una proliferación del epitelio glandular prostático conlleva un aumento significativo en los

niveles séricos de CPSE, como ocurre en la HPB canina, donde se ha visto que existe una correlación positiva entre el VP y los niveles de CPSE ( $r=0.448$ ;  $p < 0.001$ ) (140). En nuestros resultados también se detectó una correlación moderada pero significativa entre el VP y los niveles de CPSE ( $r=0.542$ ,  $p=0.011$ ) (Lucas-Cava V et al. Transl Androl Urol).

La principal limitación en este estudio fue el pequeño tamaño muestral, lo que dificulta poder detectar diferencias estadísticamente significativas entre grupos. Futuras investigaciones son necesarias para consolidar los resultados preliminares obtenidos en este estudio, además de ampliar la determinación de otros marcadores relacionados con la isquemia o neoangiogénesis, mecanismos que juegan un papel fundamental en la embolización y oclusión de la arteria prostática.

Los resultados presentados en esta tesis doctoral abren paso a nuevas modificaciones de la convencional técnica de la EAP mediante el uso de otros tipos de agente embolizantes como Onyx® que pueden beneficiar a los pacientes para el manejo de la HPB. Futuras investigaciones en el empleo de otros agentes embolizantes en la EAP, solos o combinados, en un modelo canino de HPB espontánea que ha demostrado ser un modelo preclínico fiable y seguro con resultados extrapolables a la práctica clínica, sería interesante con el objetivo de mejorar la efectividad y la durabilidad de la EAP en pacientes, así como aminorar posibles inconvenientes o complicaciones asociados a la misma. Además, sería interesante investigar la aplicación clínica de la OAP como una opción terapéutica de quimioembolización para el cáncer de próstata avanzado.



# VERIFICACIÓN DE HIPÓTESIS

*H1: El modelo canino de HPB espontánea es un modelo preclínico reproducible, seguro y útil para el desarrollo de nuevas técnicas mínimamente invasivas con resultados extrapolables a la práctica clínica para el tratamiento de STUI secundarios a HPB en pacientes.*

## **Hipótesis confirmada**

En esta tesis se ha utilizado como modelo preclínico perros adultos de más de 3 años con un tamaño de próstata en torno a 18 ml. El objetivo de este criterio de inclusión fue asegurar una alta probabilidad de desarrollo de HPB espontánea en perros, cuyo diagnóstico se confirmó en el estudio histopatológico, observando los hallazgos típicos de la HPB canina como son la hiperplasia epitelial glandular con incremento del tejido estromal. Estas características histopatológicas se asemejan a la HPB humana. Además la próstata canina presenta características anatómicas parecidas a la humana, como son la irrigación vascular a través de la arteria prostática y englobar una porción de la uretra en su interior. Estas similitudes anatómicas e histopatológicas hacen que el modelo de HPB espontánea canina reproduzca unas condiciones semejantes a la de los pacientes, clínica como se pudo apreciar en el artículo publicado en la *CVIR Endovascular* "Prostatic artery embolization with polyethylene glycol microspheres: evaluation in a canine spontaneous benign prostatic hyperplasia model", permitiendo el desarrollo de técnicas endovasculares como la EAP y la OAP en un modelo canino para el estudio del tratamiento de la HPB sintomática con resultados translacionales a la práctica.

*H2: La EAP provoca una desvascularización intraprostática inducida por una isquemia permanente que conlleva a una necrosis del tejido prostático y, consecuentemente, a un encogimiento prostático.*

## **Hipótesis confirmada**

En los exámenes de seguimiento por RMN pudimos apreciar que la EAP mediante la administración de microesferas produjo una isquemia intraprostática en perros, identificada en imágenes de T1 con realce de contraste como áreas no realzadas, es decir, sin captación de contraste en el interior de parénquima glandular prostática levemente hiperintenso. Estas zonas isquémicas se detectaron una semana después de la EAP, y comenzaron a disminuir en

tamaño a las dos semanas y 1 mes. Esta disminución de la isquemia intraprostática se acompañó de una reducción significativa del volumen prostático también a las 2 semanas y 1 mes después de la EAP. Estos hallazgos están publicados en la revista *Transl Androl Urol* “*Prostatic artery embolization: magnetic resonance image (MRI) findings in the early detection of prostate infarction in a canine spontaneous benign prostatic hyperplasia model*”, e indican que la EAP tiene un efecto de reducción del componente estático de la HPB con la consiguiente reducción del tamaño prostático, cuyo efecto terapéutico tiene un alivio en los síntomas secundarios a la HPB en pacientes. Además, en el estudio histológico de las próstatas embolizadas se pudo observar que había zonas de necrosis con pérdida de la arquitectura del epitelio glandular prostático que fueron sustituidas por tejido conectivo, e incluso llegaron a desprenderse dando lugar a la formación de cavidades intraprostáticas.

**H3:** *La OAP induce un efecto de castración intraprostática que resulta directamente de dos principales mecanismos de acción, la isquemia prostática y la ablación de andrógenos intraprostáticos. Ambos efectos patológicos pueden actuar sinérgicamente e inducir una disminución del tamaño prostático.*

#### **Hipótesis parcialmente confirmada**

Uno de los objetivos de esta tesis fue desarrollar un nuevo concepto de oclusión de la arteria prostática en un modelo canino mediante la inyección de un agente embolizante con la intención de provocar una isquemia intraprostática y una privación de los andrógenos debido al bloqueo del aporte sanguíneo a la próstata. Todo ello tendría un efecto de castración intraprostática que finalmente daría lugar a la involución de la próstata. El modelo de OAP se pudo realizar con éxito en perros, consiguiendo la oclusión de ambas arterias prostáticas con EVOH en todos los animales, tal y como se ha publicado en *The British Journal of Radiology* “*Prostatic Artery Occlusion versus Prostatic Artery Embolization for the Management of Benign Prostatic Hyperplasia: Early Results in a Canine Model*”. En dicho artículo se encuentran las imágenes de resonancia de seguimiento donde se observó que la OAP indujo áreas no realizadas correspondientes a isquémica intraprostática que ocupaba gran parte de ambos lóbulos prostáticos. Esta isquemia se identificó una semana después de la OAP y se acompañó de un incremento significativo del volumen prostático debido a la inflamación y edema asociados a la misma. A partir de las 2 semanas, tanto la isquemia como la próstata disminuyeron en tamaño hasta el mes, para después dicha reducción mantenerse estable

hasta los 6 meses. Sin embargo, la determinación de las concentraciones de andrógenos intraprostáticos publicados en *Transl Androl Urol "Prostatic artery occlusion: Initial findings on pathophysiological response in a canine prostate"* mostró que la OAP no produjo una reducción conjunta de los niveles de testosterona y DHT en el interior de la próstata a pesar de la interrupción del flujo sanguíneo prostático. Los resultados sí mostraron una reducción de los niveles de DHT intraprostáticos tras la OAP pero sin cambios significativos con respecto a próstatas no tratadas. Por el contrario, apreciamos un incremento significativo de los niveles de testosterona a los 6 meses después de la OAP, posiblemente debido a la recanalización de las arterias prostáticas. El nuevo aporte de sangre llevó testosterona a la próstata quedando acumulada en su interior al no poder transformarse en DHT por una destrucción del tejido prostático inducido por la OAP. Se puede concluir que la OAP produce un encogimiento de la próstata en respuesta a la isquemia intraprostática inducida, pero no a causa de un bloqueo del efecto de andrógenos sobre la próstata.

**H4:** *Los mecanismos de acción de la OAP son similares a la E; inducir una isquemia prostática y, posteriormente, un encogimiento sustancial de la próstata. Sin embargo, la oclusión del riego sanguíneo prostático por la OAP puede resultar predominantemente en apoptosis en lugar de necrosis, como ocurre comúnmente en EAP.*

#### **Hipótesis parcialmente confirmada**

Como se ha mencionado en la hipótesis anterior, sí se ha confirmado que la OAP induce una isquemia intraprostática responsable del encogimiento de la próstata. Dicha isquemia produce una hipoxia que causa la muerte de las células prostática por diferentes vías, la necrosis o la apoptosis. Para ello, se analizó la muerte celular por apoptosis mediante la técnica de TUNEL, y se cuantificó con el índice de TUNEL para determinar el porcentaje de células apoptóticas respecto a las células epiteliales prostáticas vivas. Al comparar los datos obtenidos, se observó un aumento del índice de TUNEL a las dos semanas (7.35%) y a los 6 meses (4.38%) en las próstatas sometidas a la OAP respecto a las no tratadas o control (2.64%), sin embargo no apreciamos cambios significativos entre ellos. Además nuestros resultados son bastante inferiores a los publicados previamente en cuanto al nivel de apoptosis inducida en próstatas caninas tras la castración, en torno al 40% a los 15 días. Basados en nuestros resultados y como indicamos en el artículo de *Transl Androl Urol "Prostatic artery occlusion: Initial findings on pathophysiological response in a canine prostate"*, el encogimiento de la próstata inducida

por la OAP se debe más a un fenómeno de necrosis que de apoptosis, tal y como ocurre en la EAP.

**H5:** *La OAP con Onyx® puede presentar beneficios potenciales sobre la EAP, como puede ser disminuir el riesgo de embolización no dirigida a otros territorios orgánicos de alrededor por anastomosis existentes con la arteria prostática.*

### **Hipótesis confirmada**

Uno de los principales inconvenientes de la EAP es el riesgo de embolización no dirigida a otros territorios adyacentes a la próstata como son el recto, la vejiga y el pene. Una de las causas es la migración de microesferas a dichos territorios a través de anastomosis existentes. Actualmente, estas anastomosis se pueden ocluir mediante la colocación de coils; sin embargo muchas veces pueden pasar desapercibidas durante la angiografía, e incluso pueden ser demasiado pequeñas o de difícil acceso para la implantación de coils. Por ello, el uso de otros tipos de agentes embolizantes podría tener ciertas ventajas sobre las microesferas en la EAP. En nuestra tesis se ha desarrollado el uso de Onyx® para la oclusión de la arteria prostática en un modelo canino publicado en *The British Journal of Radiology "Prostatic Artery Occlusion versus Prostatic Artery Embolization for the Management of Benign Prostatic Hyperplasia: Early Results in a Canine Model"*, donde hemos demostrado que gracias a la viscosidad que ofrece Onyx-18, el agente embolizante queda únicamente en las ramas principales de la arteria prostática sin llegar a penetrar en el lecho vascular intraprostático. El éxito de la técnica de la OAP se comprobó mediante TC donde se observó que Onyx® solo se localizaba en las ramas principales de la arteria prostática. Además en las imágenes de TC de seguimiento se apreció que Onyx® permanecía en las arterias prostáticas durante 6 meses.

Por ello, proponemos el uso de Onyx® para evitar la embolización de posibles anastomosis existentes en la próstata al no alcanzarlas gracias a que el agente embolizante se queda en el lugar de administración, una posición más focalizada comparado con las microesferas, las cuales siguen el flujo sanguíneo penetrando en el interior de la vasculatura intraprostática. Además Onyx® permite parar su administración en caso de reflujo, esperar a su polimerización para que solidifique, y reanudar la embolización hasta lograr el estasis vascular. Todas estas ventajas hace que el uso de Onyx® tenga ciertos beneficios sobre las microesferas en la EAP, pudiendo ser una opción interesante en el caso de riesgo de embolización no dirigida en pacientes.



**H6:** *El uso de Onyx® puede reducir la probabilidad de recanalización de la arteria prostática previamente ocluida, aumentando la durabilidad de los efectos terapéuticos.*

#### **Hipótesis confirmada**

A pesar de que las microesferas son un agente embolizante no absorbible con un efecto permanente, está descrito la recanalización de los vasos tras su embolización en el artículo de *CVIR Endovascular "Prostatic artery embolization with polyethylene glycol microspheres: evaluation in a canine spontaneous benign prostatic hyperplasia model"*. Con el tiempo, hay una redistribución de las microesferas dentro de los vasos sanguíneos debido al efecto pulsátil del flujo sanguíneo arterial que crea espacios en el lumen vascular permitiendo la reentrada de sangre. En nuestro estudio se apreció una menor recanalización de las arterias prostáticas tratadas con Onyx® comparado con microesferas, tal y como mostramos en *The British Journal of Radiology "Prostatic Artery Occlusion versus Prostatic Artery Embolization for the Management of Benign Prostatic Hyperplasia: Early Results in a Canine Model"*. Creemos que puede ser debido a que la textura líquida de Onyx® permite un mejor relleno del lumen vascular, evitando espacios vacíos que puedan dar lugar a la recanalización, además de tener un efecto más permanente. Consideramos que puede beneficiar aquellos pacientes que hayan sufrido recanalización de la arteria prostática tras la EAP con la consiguiente reaparición de los STUI. Por ello, concluimos que el uso de Onyx® podría reducir los casos de revascularización prostática con una mejora en la tasa de recurrencia de STUI tras la EAP.



# CONCLUSIONES

A continuación, se exponen las conclusiones obtenidas en la presente tesis doctoral:

1. El modelo canino de HBP espontánea permite el estudio de la embolización y la oclusión de la arteria prostática para el tratamiento de la HPB en pacientes, ya que presenta similitudes anatómicas e histológicas con la HPB en hombres. Los resultados obtenidos en el modelo canino son útiles, fiables y extrapolables a la clínica humana.
2. La EAP induce una isquemia intraprostática y, consecuentemente, una reducción significativa del tamaño prostático a las 2 semanas y un mes después del procedimiento. Este encogimiento prostático puede permitir aliviar la sintomatología asociada a la HPB en pacientes.
3. La presencia de isquemia prostática se puede detectar una semana después de la EAP mediante RMN, demostrándose además ser un factor predictivo para determinar la reducción del volumen prostático.
4. El desarrollo de un nuevo concepto de OAP mediante el uso de un agente embolizante líquido (Onyx®), en un modelo canino de HPB espontánea, ha logrado una reducción significativa del tamaño prostático, observado a partir de las dos semanas tras su uso para alcanzar su menor tamaño al mes, y cuyos efectos se mantuvieron a lo largo de 6 meses.
5. Tanto la EAP como la OAP tienen el mismo efecto terapéutico de reducción del tamaño prostático. Sin embargo, la EAP induce una desvascularización intraprostática provocando una isquemia local, mientras que la OAP provoca un bloqueo completo del aporte sanguíneo a la próstata, induciendo una isquemia prostática global que afecta a toda la glándula.
6. El encogimiento prostático inducido por la OAP es a causa de una necrosis en respuesta a la isquemia más que un fenómeno de apoptosis y privación de andrógenos intraprostáticos.



# BIBLIOGRAFÍA

1. Yacoub JH, Oto A. MR Imaging of Prostate Zonal Anatomy. *Radiol Clin North Am.* 2018;56(2):197–209.
2. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *Magy Urol.* 1981;2(1):35–49.
3. Omar Franco, M.D. P. et al. Review of Prostate Anatomy and Embryology and the Etiology of BPH. *Urol Clin North Am.* 2016;43(3):279–88.
4. Manov JJ, Mohan PP, Kava B, Bhatia S. Benign Prostatic Hyperplasia: A Brief Overview of Pathogenesis, Diagnosis, and Current State of Therapy. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2020;23(3):100687.
5. Isaacson A, Bagla S, Raynar M, Yu H. Prostatic artery embolization. First. Isaacson A, Bagla S, Raynar M, Yu H, editors. Switzerland: Springer; 2020.
6. Lowsley OS. The development of the human prostate gland with reference to the development of other structures at the neck of the urinary bladder. *Am J Anat.* 1912;13(3):299–349.
7. Villeirs GM, Verstraete KL, De Neve WJ, De Meerleer GO. Magnetic resonance imaging anatomy of the prostate and periprostatic area: A guide for radiotherapists. *Radiother Oncol.* 2005;76(1):99–106.
8. Roehrborn CG. Pathology of benign prostatic hyperplasia. *Int J Impot Res.* 2008;20(SUPPL. 3):S11-18.
9. Lepor H. Pathophysiology of lower urinary tract symptoms in the aging male population. *Rev Urol.* 2005;7 Suppl 7:S3–11.
10. Egan KB. The Epidemiology of Benign Prostatic Hyperplasia Associated with Lower Urinary Tract Symptoms: Prevalence and Incident Rates. *Urol Clin North Am.* 2016;43(3):289–97.
11. Dornbier R, Pahouja G, Branch J, McVary KT. The New American Urological Association Benign Prostatic Hyperplasia Clinical Guidelines: 2019 Update. *Curr Urol Rep.* 2020;21(9):32.
12. Sun F, Crisóstomo V, Báez-Díaz C, Sánchez FM. Prostatic Artery Embolization (PAE) for Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia (BPH): Part 1, Pathological Background and Clinical Implications. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2016;39(1):1–7.

13. Roehrborn CG. Male lower urinary tract symptoms (LUTS) and benign prostatic hyperplasia (BPH). *Med Clin North Am.* 2011;95(1):87–100.
14. Powell T, Kellner D, Ayyagari R. Benign Prostatic Hyperplasia: Clinical Manifestations, Imaging, and Patient Selection for Prostate Artery Embolization. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2020;23(3):100688.
15. Roehrborn CG. Reducing the risk of benign prostatic hyperplasia progression. *Rev Urol.* 2002;4 Suppl 5:S29-38.
16. McNeal JE. Origin and evolution of benign prostatic enlargement. *Invest Urol.* 1978 Jan;15(4):340–5.
17. Foley SJ, Bailey DM. Microvessel density in prostatic hyperplasia. *BJU Int.* 2000;85(1):70–3.
18. Mirone V, Fusco F, Verze P, Schulman C, Debruyne F, Imbimbo C. Androgens and benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol Suppl.* 2006;5(4):410–7.
19. Angelucci C, Iacopino F, Lama G, Zelano G, Giancesini G, Sica G, et al. Reverse transcriptase-PCR analysis of apoptosis-regulating gene expression in human benign prostatic hyperplasia. *Anticancer Res.* 2005;25(6 B):3937–41.
20. Stefanou D, Batistatou A, Kamina S, Arkoumani E, Papachristou DJ, Agnantis NJ. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and association with microvessel density in benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *In Vivo (Brooklyn).* 2004;18(2):155–60.
21. Shapiro E, Becich MJ, Hartanto V, Lepor H. The relative proportion of stromal and epithelial hyperplasia is related to the development of symptomatic benign prostate hyperplasia. *J Urol.* 1992;147(5):1293–7.
22. Nasu K, Moriyama N, Kawabe K, Tsujimoto G, Murai M, Tanaka T, et al. Quantification and distribution of  $\alpha$ 1-adrenoceptor subtype mRNAs in human prostate: Comparison of benign hypertrophied tissue and non-hypertrophied tissue. *Br J Pharmacol.* 1996;119(5):797–803.
23. Furuya S, Kumamoto Y, Yokoyama E, Tsukamoto T, Izumi T AY. Alpha-andrenergic activity aqnd urethral pressure in prosattic zone in BPH. *J Urol.* 1982;128(4):836–9.
24. Roehrborn C. Pathology of Benign Prostatic Hyperplasia. *Int J Impot Res.* 2008;20 Suppl 3:S11-8.

25. A. Pereira J, Bilhim T, Duarte M, Rio Tinto H, Fernandes L, Martins Pisco J. Patient Selection and Counseling before Prostatic Arterial Embolization. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2012;15(4):270–5.
26. Gravas S, Cornu JN, Drake MJ, Gacci M, Gratzke C, Herrmann TRW, et al. EAU Guidelines on management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), inclu. Benign Prostatic Obstruction (BPO). *Eur Urol [Internet].* 2021; Available from: <https://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/>
27. Parsons JK, Dahm P, Köhler TS, Lerner LB WT. Surgical Management of Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: AUA Guideline Amendment 2020. *J Urol.* 2020;204(4):799–804.
28. Gomez C, Bhatia S, Carnevale FC, Narayanan G. Role of Urodynamic Studies in Management of Benign Prostatic Obstruction: A Guide for Interventional Radiologists. *J Vasc Interv Radiol.* 2017;28(1):126–33.
29. Kessler A, Sollie S, Challacombe B, Briggs K, Van Hemelrijck M. The global prevalence of erectile dysfunction: a review. *BJU Int.* 2019;124(4):587–99.
30. Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, Lipsky J, Peñ BM. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 1999;11(6):319–26.
31. Kardasevic A, Milicevic S. Correlation of Subjective Symptoms in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia and Erectile Dysfunction. *Med Arch.* 2017;71(1):32–6.
32. Barry MJ. Clinical practice. Prostate-specific-antigen testing for early diagnosis of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2001;334(18):1373–7.
33. Roehrborn CG, McConnell J, Bonilla J, Rosenblatt S, Hudson PB, Malek GH, et al. Serum prostate specific antigen is a strong predictor of future prostate growth in men with benign prostatic hyperplasia. PROSCAR long-term efficacy and safety study. *J Urol.* 2000 Jan;163(1):13–20.
34. S, Cornu JN, Drake MJ, Gacci M, Gratzke C, Herrmann TRW, et al. EAU: Guidelines on Male Lower Urinary Tract Symptoms ( LUTS ), including Benign Prostatic Obstruction ( BPO ). *Eur Assoc Urol [Internet].* 2022; Available from: Gravas <https://uroweb.org/guidelines/management-of-non-neurogenic-male-luts>
35. Netto NRJ, de Lima ML, Netto MR, D’Ancona CA. Evaluation of patients with bladder outlet obstruction and mild international prostate symptom score followed up by

- watchful waiting. *Urology*. 1999 Feb;53(2):314–6.
36. Brown CT, Yap T, Cromwell DA, Rixon L, Steed L, Mulligan K, et al. Self management for men with lower urinary tract symptoms: randomised controlled trial. *BMJ*. 2007 Jan;334(7583):25.
  37. Yap TL, Brown C, Cromwell DA, van der Meulen J, Emberton M. The impact of self-management of lower urinary tract symptoms on frequency-volume chart measures. *BJU Int*. 2009 Oct;104(8):1104–8.
  38. Roehrborn CG. Three months' treatment with the alpha1-blocker alfuzosin does not affect total or transition zone volume of the prostate. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2006;9(2):121–5.
  39. Gacci M, Ficarra V, Sebastianelli A, Corona G, Serni S, Shariat SF, et al. Impact of medical treatments for male lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia on ejaculatory function: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med*. 2014 Jun;11(6):1554–66.
  40. Naslund MJ, Miner M. A review of the clinical efficacy and safety of 5alpha-reductase inhibitors for the enlarged prostate. *Clin Ther*. 2007 Jan;29(1):17–25.
  41. Sutton, MT, Yingling M, Vyas A, Atiemo H, Borkowski A, Jacobs S, et al. Finasteride targets prostate vascularity by inducing apoptosis and inhibiting cell adhesion of benign and malignant prostate cells. *Prostate*. 2006;66(11):1194–202.
  42. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2002 Sep;60(3):434–41.
  43. McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, Andriole G, Lieber M, Holtgrewe HL, et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. *N Engl J Med*. 1998 Feb;338(9):557–63.
  44. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Morrill B, et al. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. *J Urol*. 2008 Feb;179(2):616–21.
  45. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GLJ, Dixon CM, Kusek JW, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical



- progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*. 2003 Dec;349(25):2387–98.
46. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Nandy I, et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol*. 2010 Jan;57(1):123–31.
  47. Christidis D, McGrath S, Perera M, Manning T, Bolton D, Lawrentschuk N. Minimally invasive surgical therapies for benign prostatic hypertrophy: The rise in minimally invasive surgical therapies. *Prostate Int*. 2017;5(2):41–6.
  48. Alexander CE, Scullion MMF, Omar MI, Yuan Y, Mamoulakis C, N'Dow JMO, et al. Bipolar vs. Monopolar transurethral resection of the prostate for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic obstruction: A Cochrane review. *Can Urol Assoc J*. 2020;14(12).
  49. Cornu J-N, Ahyai S, Bachmann A, de la Rosette J, Gilling P, Gratzke C, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Functional Outcomes and Complications Following Transurethral Procedures for Lower Urinary Tract Symptoms Resulting from Benign Prostatic Obstruction: An Update. *Eur Urol*. 2015 Jun;67(6):1066–96.
  50. Ahyai SA, Gilling P, Kaplan SA, Kuntz RM, Madersbacher S, Montorsi F, et al. Meta-analysis of functional outcomes and complications following transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic enlargement. *Eur Urol*. 2010;58(3):384–97.
  51. Poulakis V, Ferakis N, Witzsch U, de Vries R, Becht E. Erectile dysfunction after transurethral prostatectomy for lower urinary tract symptoms: Results from a center with over 500 patients. *Asian J Androl*. 2006;8(1):69–74.
  52. Lourenco T, Shaw M, Fraser C, MacLennan G, N'Dow J, Pickard R. The clinical effectiveness of transurethral incision of the prostate: A systematic review of randomised controlled trials. *World J Urol*. 2010;28(1):23–32.
  53. Cho JM, Moon KT, Lee JH, Choi JD, Kang JY, Yoo TK. Open simple prostatectomy and robotic simple prostatectomy for large benign prostatic hyperplasia: Comparison of safety and efficacy. *Prostate Int*. 2021 Jun;9(2):101–6.
  54. Porpiglia F, Checucci E, Amparore D, Niculescu G, Volpi G, Piramide F, et al. Urethral-sparing Robot-assisted Simple Prostatectomy: An Innovative Technique to Preserve Ejaculatory Function Overcoming the Limitation of the Standard Millin Approach. *Eur*

- Urol. 2021 Aug;80(2):222–33.
55. Varkarakis I, Kyriakakis Z, Delis A, Protogerou V, Deliveliotis C. Long-term results of open transvesical prostatectomy from a contemporary series of patients. *Urology*. 2004;64(2):306–10.
  56. Gratzke C, Schlenker B, Seitz M, Karl A, Hermanek P, Lack N, et al. Complications and early postoperative outcome after open prostatectomy in patients with benign prostatic enlargement: results of a prospective multicenter study. *J Urol*. 2007 Apr;177(4):1419–22.
  57. Sioleiman M, Hosseini SY, Aliasgari M, Dadkhah F, Lashay A, Amini E. Erectile dysfunction after prostatectomy: an evaluation of the risk factors. *Scand J Urol Nephrol*. 2009;43(4):277–81.
  58. Trotsenko P, Wetterauer C, Grimsehl P, Möltgen T, Meierhans S, Manka L, et al. Efficacy, safety, and perioperative outcomes of holmium laser enucleation of the prostate—a comparison of patients with lower urinary tract symptoms and urinary retention. *Lasers Med Sci*. 2021 Sep;36(7):1397–402.
  59. Zhang Y, Yuan P, Ma D, Gao X, Wei C, Liu Z, et al. Efficacy and safety of enucleation vs. resection of prostate for treatment of benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2019 Dec;22(4):493–508.
  60. Elshal AM, El-Assmy A, Mekkawy R, Taha D-E, El-Nahas AR, Laymon M, et al. Prospective controlled assessment of men’s sexual function changes following Holmium laser enucleation of the prostate for treatment of benign prostate hyperplasia. *Int Urol Nephrol*. 2017 Oct;49(10):1741–9.
  61. Yang Z, Liu T, Wang X. Comparison of thulium laser enucleation and plasmakinetic resection of the prostate in a randomized prospective trial with 5-year follow-up. *Lasers Med Sci*. 2016 Dec;31(9):1797–802.
  62. Pirola GM, Saredi G, Cudas Duarte R, Bernard L, Pacchetti A, Berti L, et al. Holmium laser versus thulium laser enucleation of the prostate: a matched-pair analysis from two centers. *Ther Adv Urol*. 2018 Aug;10(8):223–33.
  63. Hartung FO, Kowalewski K-F, von Hardenberg J, Worst TS, Kriegmair MC, Nuhn P, et al. Holmium Versus Thulium Laser Enucleation of the Prostate: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Eur Urol Focus*. 2021 Apr;
  64. Thomas JA, Tubaro A, Barber N, D’Ancona F, Muir G, Witzsch U, et al. A Multicenter

- Randomized Noninferiority Trial Comparing GreenLight-XPS Laser Vaporization of the Prostate and Transurethral Resection of the Prostate for the Treatment of Benign Prostatic Obstruction: Two-yr Outcomes of the GOLIATH Study. *Eur Urol.* 2016;69(1):94–102.
65. Gilling P, Barber N, Bidair M, Anderson P, Sutton M, Aho T, et al. WATER: A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial of Aquablation<sup>®</sup> vs Transurethral Resection of the Prostate in Benign Prostatic Hyperplasia. *J Urol.* 2018 May;199(5):1252–61.
  66. McVary KT, Gange SN, Gittelman MC, Goldberg KA, Patel K, Shore ND, et al. Minimally Invasive Prostate Convective Water Vapor Energy Ablation: A Multicenter, Randomized, Controlled Study for the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia. *J Urol.* 2016 May;195(5):1529–38.
  67. McVary KT, Rogers T, Roehrborn CG. Rezūm Water Vapor Thermal Therapy for Lower Urinary Tract Symptoms Associated With Benign Prostatic Hyperplasia: 4-Year Results From Randomized Controlled Study. *Urology.* 2019;126:171–9.
  68. Pisco J, Bilhim T, Pinheiro LC, Fernandes L, Pereira J, Costa N V., et al. Prostate Embolization as an Alternative to Open Surgery in Patients with Large Prostate and Moderate to Severe Lower Urinary Tract Symptoms. *J Vasc Interv Radiol.* 2016;27(5):700–8.
  69. Wang M, Guo L, Duan F, Yuan K, Zhang G, Li K, et al. Prostatic arterial embolization for the treatment of lower urinary tract symptoms caused by benign prostatic hyperplasia: A comparative study of medium- and large-volume prostates. *BJU Int.* 2016;117(1):155–64.
  70. Somwaru AS, Metting S, Flisnik LM, Nellamattathil MG, Sharma A, Katabathina VS. Prostate artery embolization has long term efficacy for treatment of severe lower urinary tract symptoms from giant prostatic hyperplasia. *BMC Urol.* 2020;20(1):1–9.
  71. Pisco JM, Rio Tinto H, Campos Pinheiro L, Bilhim T, Duarte M, Fernandes L, et al. Embolisation of prostatic arteries as treatment of moderate to severe lower urinary symptoms (LUTS) secondary to benign hyperplasia: Results of short- and mid-term follow-up. *Eur Radiol.* 2013;23(9):2561–72.
  72. Marzano L, Thiounn N, Pereira H, Pellerin O, Dariane C, Del Giudice C, et al. Prostatic Artery Embolization Allows to Maintain Full Sexual Activity in Patients Suffering from Bothersome Lower Urinary Tracts Symptoms related to Benign Prostatic Hyperplasia.

- Cardiovasc Intervent Radiol. 2020;43(8):1202–7.
73. Bilhim T, Bagla S, Sapoval M, Carnevale FC, Salem R, Golzarian J. Prostatic Arterial Embolization versus Transurethral Resection of the Prostate for Benign Prostatic Hyperplasia. *Radiology*. 2015;276(1):310–2.
  74. McWilliams JP, Bilhim TA, Carnevale FC, Bhatia S, Isaacson AJ, Bagla S, et al. Society of Interventional Radiology Multisociety Consensus Position Statement on Prostatic Artery Embolization for Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: From the Society of Interventional Radiology, the Card. *J Vasc Interv Radiol*. 2019;30(5):627-637.e1.
  75. Roehrborn CG, Gange SN, Shore ND, Giddens JL, Bolton DM, Cowan BE, et al. The prostatic urethral lift for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with prostate enlargement due to benign prostatic hyperplasia: The L.I.F.T. study. *J Urol*. 2013;190(6):2161–7.
  76. Roehrborn CG, Barkin J, Gange SN, Shore ND, Giddens JL, Bolton DM, et al. Five year results of the prospective randomized controlled prostatic urethral L.I.F.T. study. *Can J Urol*. 2017;24(3):8802–13.
  77. Sønksen J, Barber NJ, Speakman MJ, Berges R, Wetterauer U, Greene D, et al. Prospective, randomized, multinational study of prostatic urethral lift versus transurethral resection of the prostate: 12-month results from the BPH6 study. *Eur Urol*. 2015;68(4):643–52.
  78. Porpiglia F, Fiori C, Bertolo R, Garrou D, Cattaneo G, Amparore D. Temporary implantable nitinol device (TIND): a novel, minimally invasive treatment for relief of lower urinary tract symptoms (LUTS) related to benign prostatic hyperplasia (BPH): feasibility, safety and functional results at 1 year of follow-up. *BJU Int*. 2015 Aug;116(2):278–87.
  79. Porpiglia F, Fiori C, Bertolo R, Giordano A, Checcucci E, Garrou D, et al. 3-Year follow-up of temporary implantable nitinol device implantation for the treatment of benign prostatic obstruction. *BJU Int*. 2018 Jul;122(1):106–12.
  80. DeMeritt JS, Elmasri FF, Esposito MP, Rosenberg GS. Relief of Benign Prostatic Hyperplasia-related Bladder Outlet Obstruction after Transarterial Polyvinyl Alcohol Prostate Embolization. *J Vasc Interv Radiol*. 2000;11(6):767–70.
  81. Carnevale FC, Antunes AA, Da Motta Leal Filho JM, De Oliveira Cerri LM, Baroni RH,

- Marcelino ASZ, et al. Prostatic artery embolization as a primary treatment for benign prostatic hyperplasia: Preliminary results in two patients. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2010;33(2):355–61.
82. Pisco JM, Bilhim T, Pinheiro LC, Fernandes L, Pereira J, Costa N V., et al. Medium- and Long-Term Outcome of Prostate Artery Embolization for Patients with Benign Prostatic Hyperplasia: Results in 630 Patients. *J Vasc Interv Radiol.* 2016;27(8):1115–22.
  83. Antunes AA, Carnevale FC, Da Motta Leal Filho JM, Yoshinaga EM, Cerri LMO, Baroni RH, et al. Clinical, laboratorial, and urodynamic findings of prostatic artery embolization for the treatment of urinary retention related to benign prostatic hyperplasia. A prospective single-center pilot study. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013;36(4):978–86.
  84. Carnevale FC, Da Motta-Leal-Filho JM, Antunes AA, Baroni RH, Marcelino ASZ, Cerri LMO, et al. Quality of life and clinical symptom improvement support prostatic artery embolization for patients with acute urinary retention caused by benign prostatic hyperplasia. *J Vasc Interv Radiol.* 2013;24(4):535–42.
  85. Excellence C. NICE Guidance - Prostate artery embolisation for lower urinary tract symptoms caused by benign prostatic hyperplasia: © NICE (2018) Prostate artery embolisation for lower urinary tract symptoms caused by benign prostatic hyperplasia. *BJU Int.* 2018;122(1):11–2.
  86. Cornelis FH, Bilhim T, Hacking N, Sapoval M, Tapping CR, Carnevale FC. CIRSE Standards of Practice on Prostatic Artery Embolisation. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2020;43(2):176–85.
  87. Young S, Golzarian J. Prostate embolization: patient selection, clinical management and results. *CVIR Endovasc.* 2019;2(1):1–7.
  88. Carnevale FC, Antunes AA. Prostatic artery embolization for enlarged prostates due to benign prostatic hyperplasia. How i do it. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013;36(6):1452–63.
  89. de Assis AM, Moreira AM, de Paula Rodrigues VC, Harward SH, Antunes AA, Srougi M, et al. Pelvic Arterial Anatomy Relevant to Prostatic Artery Embolisation and Proposal for Angiographic Classification. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2015;38(4):855–61.
  90. Carnevale FC, Soares GR, de Assis AM, Moreira AM, Harward SH, Cerri GG. Anatomical Variants in Prostate Artery Embolization: A Pictorial Essay. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2017;40(9):1321–37.

91. Bilhim T, Pisco JM, Rio Tinto H, Fernandes L, Pinheiro LC, Furtado A, et al. Prostatic arterial supply: Anatomic and imaging findings relevant for selective arterial embolization. *J Vasc Interv Radiol*. 2012;23(11):1403–15.
92. Carnevale FC, Moreira AM, Antunes AA. The “PErFecTED Technique”: Proximal Embolization First, Then Embolize Distal for Benign Prostatic Hyperplasia. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2014;37(6):1602–5.
93. Carnevale FC, Iscaife A, Yoshinaga EM, Moreira AM, Antunes AA, Srougi M. Transurethral Resection of the Prostate (TURP) Versus Original and PErFecTED Prostate Artery Embolization (PAE) Due to Benign Prostatic Hyperplasia (BPH): Preliminary Results of a Single Center, Prospective, Urodynamic-Controlled Analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2016;39(1):44–52.
94. Amouyal G, Thiounn N, Pellerin O, Yen-Ting L, Del Giudice C, Dean C, et al. Clinical Results After Prostatic Artery Embolization Using the PErFecTED Technique: A Single-Center Study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2016;39(3):367–75.
95. Kisilevzky N, Faintuch S. MRI assessment of prostatic ischaemia: best predictor of clinical success after prostatic artery embolisation for benign prostatic hyperplasia. *Clin Radiol*. 2016;71(9):876–82.
96. Frenk NE, Baroni RH, Carnevale FC, Gonçalves OMG, Antunes AA, Srougi M, et al. MRI findings after prostatic artery embolization for treatment of benign hyperplasia. *Am J Roentgenol*. 2014;203(4):813–21.
97. Bilhim T, Pisco J, Pereira JA, Costa NV, Fernandes L, Pinheiro LC, et al. Predictors of clinical outcome after prostate artery embolization with spherical and nonspherical polyvinyl alcohol particles in patients with benign prostatic hyperplasia. *Radiology*. 2016;281(1):289–300.
98. Moreira AM, de Assis AM, Carnevale FC, Antunes AA, Srougi M, Cerri GG. A Review of Adverse Events Related to Prostatic Artery Embolization for Treatment of Bladder Outlet Obstruction Due to BPH. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2017;40(10):1490–500.
99. Brassel F, Meila D. Evolution of Embolic Agents in Interventional Neuroradiology. *Clin Neuroradiol*. 2015;25:333–9.
100. Medsinghe A, Zajko A, Orons P, Amesur N, Santos E. A case-based approach to common embolization agents used in vascular interventional radiology. *Am J Roentgenol*. 2014;203(4):700–8.

101. Senkichi J. Embolic agents. *Intervencionismo*. 2016;16(1):16–26.
102. Chau Y, Rambaud-Collet C, Durand M, Léna P, Raffaelli C, Brunner P, et al. Prostatic Artery Embolization with Ethylene Vinyl Alcohol Copolymer: A 3-Patient Series. *J Vasc Interv Radiol*. 2018;29(9):1333–6.
103. Loffroy R, Guillen K, Salet E, Marcelin C, Comby P-O, Midulla M, et al. Prostate Artery Embolization Using N-Butyl Cyanoacrylate Glue for Urinary Tract Symptoms Due to Benign Prostatic Hyperplasia: A Valid Alternative to Microparticles? *J Clin Med*. 2021;10(14):3161.
104. Bilhim T, Pisco J, Campos Pinheiro L, Rio Tinto H, Fernandes L, Pereira JA, et al. Does polyvinyl alcohol particle size change the outcome of prostatic arterial embolization for benign prostatic hyperplasia? Results from a single-center randomized prospective study. *J Vasc Interv Radiol*. 2013;24(11):1595–602.
105. Gonçalves OM, Carnevale FC, Moreira AM, Antunes AA, Rodrigues VC, Srougi M. Comparative Study Using 100–300 Versus 300–500  $\mu\text{m}$  Microspheres for Symptomatic Patients Due to Enlarged-BPH Prostates. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2016;39(10):1372–8.
106. Torres D, Costa N V., Pisco J, Pinheiro LC, Oliveira AG, Bilhim T. Prostatic Artery Embolization for Benign Prostatic Hyperplasia: Prospective Randomized Trial of 100–300  $\mu\text{m}$  versus 300–500  $\mu\text{m}$  versus 100- to 300- $\mu\text{m}$  + 300- to 500- $\mu\text{m}$  Embospheres. *J Vasc Interv Radiol*. 2019;30(5):638–44.
107. Guimaraes M, Wooster M. Onyx (Ethylene-vinyl alcohol copolymer) in peripheral applications. *Semin Intervent Radiol*. 2011;28(3):350–6.
108. Saeed Kilani M, Izaaryene J, Cohen F, Varoquaux A, Gaubert JY, Louis G, et al. Ethylene vinyl alcohol copolymer (Onyx<sup>®</sup>) in peripheral interventional radiology: Indications, advantages and limitations. *Diagn Interv Imaging*. 2015;96(4):319–26.
109. Mahdjoub E, Serhal A, Males L, Tligui M, Hermieu JF, Khalil A. Ethylene vinyl alcohol copolymer embolization for acute renal hemorrhage: Initial experience in 24 cases. *Am J Roentgenol*. 2020;214(2):465–71.
110. Sun F, Crisóstomo V, Báez-Díaz C, Sánchez FM. Prostatic Artery Embolization (PAE) for Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia (BPH): Part 2, Insights into the Technical Rationale. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2016;39(2):161–9.
111. Camara-Lopes G, Mattedi R, Antunes AA, Carnevale FC, Cerri GG, Srougi M, et al. The

- histology of prostate tissue following prostatic artery embolization for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Int Braz J Urol.* 2013;39(2):222–7.
112. Wang MQ, Zhang JL, Xin HN, Yuan K, Yan J, Wang Y, et al. Comparison of Clinical Outcomes of Prostatic Artery Embolization with 50- $\mu$ m Plus 100- $\mu$ m Polyvinyl Alcohol (PVA) Particles versus 100- $\mu$ m PVA Particles Alone: A Prospective Randomized Trial. *J Vasc Interv Radiol.* 2018;29(12):1694–702.
  113. Geevarghese R, Harding J, Parsons N, Hutchinson C, Parsons C. The relationship of embolic particle size to patient outcomes in prostate artery embolisation for benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-regression. *Clin Radiol.* 2020;75(5):366–74.
  114. Kumar V, Abbas A, Aster J. Cell Injury, Cell Death, and Adaptations. In: Kumar V, Abbas A, Aster J, editors. *Robbins Basic Pathology*. 10th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier; 2018. p. 31–56.
  115. Green DR, Llamby F. Cell death signaling. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015;7(12):1–24.
  116. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Apoptosis. In: Anderson M, Granum S, editors. *Molecular biology of the cell*. Fifth. New York: Garland Science; 2008. p. 1115–29.
  117. Banfalvi G. Methods to detect apoptotic cell death. *Apoptosis.* 2017;22(2):306–23.
  118. Majtnerová P, Roušar T. An overview of apoptosis assays detecting DNA fragmentation. *Mol Biol Rep.* 2018;45(5):1469–78.
  119. Gorczyca W, Bruno S, Darzynkiewicz R, Gong J, Darzynkiewicz Z. DNA strand breaks occurring during apoptosis - their early insitu detection by the terminal deoxynucleotidyl transferase and nick translation assays and prevention by serine protease inhibitors. *Int J Oncol.* 1992;1(6):639–48.
  120. Gavrieli Y, Sherman Y, Ben-Sasson SA. Identification of programmed cell death in situ via specific labeling of nuclear DNA fragmentation. *J Cell Biol.* 1992 Nov;119(3):493–501.
  121. Grasl-Kraupp B, Ruttkay-Nedecky B, Koudelka H, Bukowska K, Bursch W S-HR. In situ detection of fragmented DNA (TUNEL assay) fails to discriminate among apoptosis, necrosis, and autolytic cell death: a cautionary note. *Hepatology.* 1995;21(5):1465–8.



122. Banerjee S, Banerjee PP, Brown TR. Castration-induced apoptotic cell death in the Brown Norway rat prostate decreases as a function of age. *Endocrinology*. 2000;141(2):821–32.
123. Shabsigh A, Ghafar MA, de la Taille A, Burchardt M, Kaplan SA, Anastasiadis AG, et al. Biomarker analysis demonstrates a hypoxic environment in the castrated rat ventral prostate gland. *J Cell Biochem*. 2001;81(3):437–44.
124. Gonzaga ACR, Campolina-Silva GH, Werneck-Gomes H, Moura-Cordeiro JD, Santos LC, Mahecha GAB, et al. Profile of cell proliferation and apoptosis activated by the intrinsic and extrinsic pathways in the prostate of aging rats. *Prostate*. 2017;77(9):937–48.
125. Niu YJ, Ma TX, Zhang J, Xu Y, Han RF, Sun G. Androgen and prostatic stroma. *Asian J Androl*. 2003;5(1):19–26.
126. Niu Y, Xu Y, Zhang J, Bai J, Yang H, Ma T. Proliferation and differentiation of prostatic stromal cells. *BJU Int*. 2001;87(4):386–93.
127. Buttyan R, Ghafar MA, Shabsigh A. The effects of androgen deprivation on the prostate gland: Cell death mediated by vascular regression. *Curr Opin Urol*. 2000;10(5):415–20.
128. Smith J. Canine prostatic disease: A review of anatomy, pathology, diagnosis, and treatment. *Theriogenology*. 2008;70(3):375–83.
129. Kedia GT, Ückert S, Jonas U, Kuczyk MA, Burchardt M. The nitric oxide pathway in the human prostate: Clinical implications in men with lower urinary tract symptoms. *World J Urol*. 2008;26(6):603–9.
130. Bloch W, Klotz T, Loch C, Schmidt G, Engelmann U, Addicks K. Distribution of nitric oxide synthase implies a regulation of circulation, smooth muscle tone, and secretory function in the human prostate by nitric oxide. *Prostate*. 1997;33(1):1–8.
131. Depré C, Fiérain L, Hue L. Activation of nitric oxide synthase by ischaemia in the perfused heart. *Cardiovasc Res*. 1997 Jan;33(1):82–7.
132. Malinski T, Bailey F, Zhang ZG, Chopp M. Nitric oxide measured by a porphyrinic microsensor in rat brain after transient middle cerebral artery occlusion. *J Cereb blood flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. 1993 May;13(3):355–8.
133. Mahapokai W, Van Sluijs FJ, Schalken JA. Models for studying benign prostatic hyperplasia. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2000;3(1):28–33.
134. Sun F, Báez-Díaz C, Sánchez-Margallo FM. Canine prostate models in preclinical studies

- of minimally invasive interventions: Part II, benign prostatic hyperplasia models. *Transl Androl Urol.* 2017;6(3):547–55.
135. Sun F, Báez-Díaz C, Sánchez-Margallo FM. Canine prostate models in preclinical studies of minimally invasive interventions: Part I, canine prostate anatomy and prostate cancer models. *Transl Androl Urol.* 2017;6(3):538–46.
136. Gobello C CY. Noninfectious prostatic disease in dogs. *Compend Contin Educ Vet.* 2002;24(2):99–107.
137. DeKlerk DP, Coffey DS, Ewing LL, McDermott IR, Reiner WG, Robinson CH, et al. Comparison of spontaneous and experimentally induced canine prostatic hyperplasia. *J Clin Invest.* 1979;64(3):842–9.
138. Sun F, Lucas-Cava V, Sánchez-Margallo FM. Clinical predictive factors in prostatic artery embolization for symptomatic benign prostatic hyperplasia : a comprehensive review. *Transl Androl Urol.* 2020;9(17):1754–68.
139. Alonge S, Melandri M, Aiudi G, Lacalandra GM. Advances in Prostatic Diagnostics in Dogs: The Role of Canine Prostatic Specific Esterase in the Early Diagnosis of Prostatic Disorders. *Top Companion Anim Med.* 2018;33(4):105–8.
140. Pinheiro D, Machado J, Viegas C, Baptista C, Bastos E, Magalhães J, et al. Evaluation of biomarker canine-prostate specific arginine esterase (CPSE) for the diagnosis of benign prostatic hyperplasia. *BMC Vet Res.* 2017;13(1):76.
141. Holst BS, Carlin S, Fouriez-Lablée V, Hanås S, Ödling S, Langborg LM, et al. Concentrations of canine prostate specific esterase, CPSE, at baseline are associated with the relative size of the prostate at three-year follow-up. *BMC Vet Res.* 2021;17(1):1–10.
142. Jacobi GH, Moore RJ, Wilson JD. Studies on the mechanism of 3 $\alpha$ -androstane-diol-induced growth of the dog prostate. *Endocrinology.* 1978;102(6):1748–55.
143. Walsh PC, Wilson JD. The induction of prostatic hypertrophy in the dog with androstane-diol. *J Clin Invest.* 1976;57(4):1093–7.
144. Sun F, Sánchez FM, Crisóstomo V, Díaz-Güemes I, López-Sánchez C, Usón J, et al. Transarterial prostatic embolization: Initial experience in a canine model. *Am J Roentgenol.* 2011;197(2):495–501.
145. Jeon GS, Won JH, Lee BM, Kim JH, Ahn HS, Lee EJ, et al. The Effect of Transarterial

- Prostate Embolization in Hormone-induced Benign Prostatic Hyperplasia in Dogs: A Pilot Study. *J Vasc Interv Radiol.* 2009;20(3):384–90.
146. Li B, Xu A, Wang N, Min X, Feng Z, Deng M, et al. Benign prostatic hyperplasia after prostatic arterial embolization in a canine model: A 3T multiparametric MRI and whole-mount step-section pathology correlated longitudinal study. *J Magn Reson Imaging.* 2017;46(4):1220–9.
  147. Zhang JL, Yuan B, Wang MQ, Fu JX, Duan F, Wang T, et al. Prostatic Artery Embolization for Benign Prostatic Hyperplasia: Bleomycin-Eluting versus Bland Microspheres in a Canine Model. *J Vasc Interv Radiol.* 2020;31(5):820–30.
  148. Sun F, Sánchez FM, Crisóstomo V, Lima JR, Luis L, García-Martínez V, et al. Benign Prostatic Hyperplasia: Transcatheter Arterial Embolization as Potential Treatment—Preliminary Study in Pigs. *Radiology.* 2008;246(3):783–9.
  149. Brook OR, Faintuch S, Brook A, Goldberg SN, Rofsky NM, Lenkinski RE. Embolization therapy for benign prostatic hyperplasia: Influence of embolization particle size on gland perfusion. *J Magn Reson Imaging.* 2013;38(2):380–7.
  150. Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, Chaimani A, Schmid CH, Cameron C, et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: Checklist and explanations. *Ann Intern Med.* 2015;162(11):777–84.
  151. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P S LA. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (prisma-p) 2015 statement. *Syst Rev.* 2015;4(1):1.
  152. Zumstein V, Betschart P, Vetterlein MW, Kluth LA, Hechelhammer L, Mordasini L, et al. Prostatic Artery Embolization versus Standard Surgical Treatment for Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus.* 2019;5(6):1091–100.
  153. Xiang P, Guan D, Du Z, Hao Y, Yan W, Wang Y, et al. Efficacy and safety of prostatic artery embolization for benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Radiol.* 2021;31(7):4929–46.
  154. Xu X jian, Li J, Huang X zhong, Liu Q. An updated meta-analysis of prostatic arterial embolization versus transurethral resection of the prostate in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *World J Urol.* 2020;38(10):2455–68.

155. Jung JH, McCutcheon KAnn, Borofsky M, Young S, Golzarian J, Reddy B, Shin TY, Kim MH, Narayan V DP. Prostatic arterial embolization for the treatment of lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;12(12):CD012867.
156. Knight GM, Talwar A, Salem R, Mouli S. Systematic Review and Meta-analysis Comparing Prostatic Artery Embolization to Gold-Standard Transurethral Resection of the Prostate for Benign Prostatic Hyperplasia. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2021;44(2):183–93.
157. Jiang YL, Qian LJ. Transurethral resection of the prostate versus prostatic artery embolization in the treatment of benign prostatic hyperplasia: A meta-analysis. *BMC Urol.* 2019;19(1):1–8.
158. Jung JH, Reddy B, McCutcheon KA, Borofsky M, Narayan V, Kim MH DP. Prostatic urethral lift for the treatment of lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;5(5):CD012867.
159. Jing J, Wu Y, Du M, Zhang N, Wang M, Xu B, et al. Urethral Lift as a Safe and Effective Procedure for Prostatic Hyplasia Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Surg.* 2020;8(7):598728.
160. Rouse B, Chaimani A LT. Network meta-analysis: an introduction for clinicians. *Intern Emerg Med.* 2017;12(1):103–11.
161. Kiefer C, Sturtz S, Bender R. Indirect comparisons and network meta-analyses: Estimation of effects in the absence of head-to-head trials-part 22 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int.* 2015;112(47):803–8.
162. Gao Y, Huang Y, Zhang R, Yang Y, Zhang Q, Hou M, et al. Benign Prostatic Hyperplasia: Prostatic Arterial Embolization versus Transurethral Resection of the Prostate—A Prospective, Randomized, and Controlled Clinical Trial. *Radiology.* 2014;270(3):920–8.
163. Zhu, C. and Lin, W. and Huang, Z. and Cai J. Prostate artery embolization and transurethral resection of prostate for benign prostatic hyperplasia: A prospective randomized controlled trial. *Chinese J Interv Imaging Ther.* 2018;15:134–8.
164. Abt D, Müllhaupt G, Hechelhammer L, Markart S, Güsewell S, Schmid HP, et al. Prostatic Artery Embolisation Versus Transurethral Resection of the Prostate for Benign Prostatic Hyperplasia: 2-yr Outcomes of a Randomised, Open-label, Single-centre Trial. *Eur Urol.* 2021;80(1):43–5.

165. Insausti I, Sáez de Ocáriz A, Galbete A, Capdevila F, Solchaga S, Giral P, et al. Randomized Comparison of Prostatic Artery Embolization versus Transurethral Resection of the Prostate for Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia. *J Vasc Interv Radiol*. 2020;31(6):882–90.
166. Gratzke C, Barber N, Speakman MJ, Berges R, Wetterauer U, Greene D, et al. Prostatic urethral lift vs transurethral resection of the prostate: 2-year results of the BPH6 prospective, multicentre, randomized study. *BJU Int*. 2017;119(5):767–75.
167. Pisco JM, Bilhim T, Costa N V., Torres D, Pisco J, Pinheiro LC, et al. Randomised Clinical Trial of Prostatic Artery Embolisation Versus a Sham Procedure for Benign Prostatic Hyperplasia. *Eur Urol*. 2020;77(3):354–62.
168. Lucas-Cava V, Sánchez-Margallo FM, Insausti-Gorbea I, Sun F. Comparative efficacy and safety of prostatic urethral lift versus prostatic artery embolisation for benign prostatic hyperplasia: a systematic review and network meta-analysis. *BJU Int*. 2022;
169. Shim SR, Kim SJ, Lee J, Rücker G. Network meta-analysis: application and practice using Stata. *Epidemiol Health*. 2019;41:e2019013.
170. Chaimani A, Higgins JPT, Mavridis D, Spyridonos P, Salanti G. Graphical Tools for Network Meta-Analysis in STATA. *PLoS One*. 2013;8(10).
171. Clavien PA, Sanabria JR, Strasberg SM. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery*. 1992 May;111(5):518–26.
172. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240(2):205–13.
173. Ronzoni G, De Vecchis M. Preservation of anterograde ejaculation after transurethral resection of both the prostate and bladder neck. *Br J Urol*. 1998 Jun;81(6):830–3.
174. Uflacker A, Haskal ZJ, Bilhim T, Patrie J, Huber T, Pisco JM. Meta-Analysis of Prostatic Artery Embolization for Benign Prostatic Hyperplasia. *J Vasc Interv Radiol*. 2016;27(11):1686-1697.e8.
175. Rukstalis D, Rashid P, Bogache WK, Tutrone RF, Barkin J, Chin PT, et al. 24-Month Durability After Crossover To the Prostatic Urethral Lift From Randomised, Blinded Sham. *BJU Int*. 2016;118:14–22.
176. Mcvary KT, Gange SN, Shore ND, Bolton DM, Cowan BE, Brown BT, et al. Treatment of

- LUTS Secondary to BPH While Preserving Sexual Function: Randomized Controlled Study of Prostatic Urethral Lift. *J Sex Med.* 2014;11(1):279–87.
177. Ray AF, Powell J, Speakman MJ, Longford NT, DasGupta R, Bryant T, et al. Efficacy and safety of prostate artery embolization for benign prostatic hyperplasia: an observational study and propensity-matched comparison with transurethral resection of the prostate (the UK-ROPE study). *BJU Int.* 2018;122(2):270–82.
178. Miller LE, Chughtai B, Dornbier RA, McVary KT. Surgical Reintervention Rate after Prostatic Urethral Lift: Systematic Review and Meta-Analysis Involving over 2,000 Patients. *J Urol.* 2020;204(5):1019–26.
179. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019;366:1–8.
180. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ WV (editors). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* [Internet]. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.2 (updated February 2021). Cochrane. 2021. Available from: [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook)
181. Franco JVA, Jung JH, Imamura M, Borofsky M, Omar MI, Escobar Liquitay CM, Young S, Golzarian J, Veroniki AA, Garegnani L DP. Minimally invasive treatments for lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;(7):CD013656.
182. Abt D, Müllhaupt G, Mordasini L, Güsewell S, Markart S, Zumstein V, et al. Outcome prediction of prostatic artery embolization: post hoc analysis of a randomized, open-label, non-inferiority trial. *BJU Int.* 2019;124(1):134–44.
183. Crisóstomo Ayala V, Maynar Moliner M, Sun F, Usón Gargallo J, Sánchez Margallo FM. [Ultrasonographic histological study on the evolution of a canine model of hormone-induced benign prostatic hyperplasia]. *Actas Urol españolas.* 2009;33(8):895–901.
184. Lucas Cava V, Sánchez Margallo FM, Báez Díaz C, Dávila Gómez L, Lima Rodríguez JR, Sun F. Prostatic artery embolization with polyethylene glycol microspheres: evaluation in a canine spontaneous benign prostatic hyperplasia model. *CVIR Endovasc.* 2020;3(1).
185. Moschouris H, Stamatiou K, Malagari K, Marmaridou K K-KK, Kiltenis M, Papadogeorgopoulos N, Tsavari A MK. The value of contrast-enhanced ultrasonography in detection of prostatic infarction after prostatic artery embolization for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Diagnostic Interv Radiol.* 2019;25(2):134–

- 43.
186. Zhang H, Shen Y, Pan J, Wang H, Zhong Y, Wang Y, et al. MRI features after prostatic artery embolization for the treatment of medium- and large-volume benign hyperplasia. *Radiol Medica*. 2018;123(10):727–34.
  187. Lucas-Cava V, Sánchez-Margallo FM, García-Martínez V, López-Sánchez C, Báez-Díaz C, Dávila-Gómez L, et al. Prostatic artery embolization: Magnetic resonance image (MRI) findings in the early detection of prostate infarction in a canine spontaneous benign prostatic hyperplasia model. *Transl Androl Urol*. 2021;10(2):869–78.
  188. Willmitzer F, Del Chicca F, Kircher PR, Wang-Leandro A, Kronen PW, Verdino D, et al. Diffusion-weighted and perfusion-weighted magnetic resonance imaging of the prostate gland of healthy adult dogs. *Am J Vet Res*. 2019;80(9):832–9.
  189. Ali R, Gabr A, Mouli SK, Kallini JR, Riaz A, Mora R, et al. MR imaging findings of the prostate gland following prostate artery embolization: results from a prospective phase 2 study. *Abdom Radiol*. 2019;44(2):713–22.
  190. Huang Z, Haider M, Kraft S, Chen Q, Blanc D, Wilson B, et al. Magnetic resonance imaging correlated with the histopathological effect of Pd-bacteriopheophorbide (Tookad) photodynamic therapy on the normal canine prostate gland. *Lasers Surg Med*. 2006;38(7):672–81.
  191. de Assis AM, Maciel MS, Moreira AM, de Paula Rodrigues VC, Antunes AA, Srougi M, et al. Prostate Zonal Volumetry as a Predictor of Clinical Outcomes for Prostate Artery Embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2017;40(2):245–51.
  192. Little MW, Boardman P, Macdonald AC, Taylor N, Macpherson R, Crew J, et al. Adenomatous-Dominant Benign Prostatic Hyperplasia (AdBPH) as a Predictor for Clinical Success Following Prostate Artery Embolization: An Age-Matched Case–Control Study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2017;40(5):682–9.
  193. Maclean D, Harris M, Drake T, Maher B, Modi S, Dyer J, et al. Factors Predicting a Good Symptomatic Outcome After Prostate Artery Embolisation (PAE). *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2018 Aug;41(8):1152–9.
  194. Carnevale FC, Moreira AM, Harward SH, Bhatia S, de Assis AM, Srougi M, et al. Recurrence of Lower Urinary Tract Symptoms Following Prostate Artery Embolization for Benign Hyperplasia: Single Center Experience Comparing Two Techniques. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2017;40(3):366–74.

195. Bilhim TA. Prostatic artery embolization for benign prostatic hyperplasia: A 10-year update. *Endovasc Today*. 2020;19(4):40–5.
196. Insausti I, Galbete A, Lucas-Cava V, de Ocariz AS, Solchaga S, Monreal R, et al. Prostatic Artery Embolization (PAE) Using Polyethylene Glycol Microspheres: Safety and Efficacy in 81 Patients. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2022 Jun;
197. Patetta MA, Isaacson AJ, Stewart JK. Initial experience with HydroPearl microspheres for uterine artery embolization for the treatment of symptomatic uterine fibroids. *CVIR Endovasc*. 2021;4(1).
198. Bhatia S, Sinha V, Bordegaray M, Kably I, Harward S, Narayanan G. Role of Coil Embolization during Prostatic Artery Embolization: Incidence, Indications, and Safety Profile. *J Vasc Interv Radiol*. 2017;28(5):656-664.e3.
199. Galla N, Maron SZ, Voutsinas N, Sher A, Tangel M, Jue JS, et al. Adjunctive Coil Embolization of the Prostatic Arteries After Particle Embolization for Prostatic Artery Embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2021;44(12):1994–8.
200. Costa N V., Torres D, Pisco J, Pinheiro LC, Martins FE, Oliveira AG, et al. Repeat Prostatic Artery Embolization for Patients with Benign Prostatic Hyperplasia. *J Vasc Interv Radiol*. 2020;31(8):1272–80.
201. Kearns DJ, Boardman P, Tapping CR. Patterns of Reperfusion and Clinical Findings in Repeat Prostate Artery Embolisation for Recurrent Lower Urinary Tract Symptoms in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2021;44(1):95–101.
202. de Assis AM, Moreira AM, Carnevale FC. Angiographic Findings during Repeat Prostatic Artery Embolization. *J Vasc Interv Radiol*. 2019;30(5):645–51.
203. Insausti I, Martinez A. More Evidence for Repeat PAE and Different Patterns of Vascular Reperfusion of the Prostate. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2021;44(3):518–9.
204. Lucas-Cava V, Sánchez-Margallo FM, Dávila-Gómez L, Lima-Rodríguez JR, Sun F. Prostatic artery occlusion versus prostatic artery embolization for the management of benign prostatic Hyperplasia: Early results in a canine model. *Br J Radiol*. 2022 Jun 28;20220243.
205. Stampfl S, Bellemann N, Stampfl U, Radeleff B, Lopez-Benitez R, Sommer CM, et al. Inflammation and Recanalization of Four Different Spherical Embolization Agents in the Porcine Kidney Model. *J Vasc Interv Radiol*. 2008;19(4):577–86.



206. Salet E, Crombé A, Grenier N, Marcelin C, Lebras Y, Jambon E, et al. Prostatic Artery Embolization for Benign Prostatic Obstruction: Single-Centre Retrospective Study Comparing Microspheres Versus n-Butyl Cyanoacrylate. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2022 Mar;
207. Laurent A, Wassef M, Namur J, Martal J, Labarre D, Pelage JP. Recanalization and particle exclusion after embolization of uterine arteries in sheep: a long-term study. *Fertil Steril*. 2009;91(3):884–92.
208. Sun F, Uson J, Crisostomo V, Maynar M. Interventional cardiovascular techniques in small animal practice: embolotherapy and chemoembolization. *J Am Vet Med Assoc*. 2005;227(3):402–9.
209. Barbosa L de A, Caldas JGMP, Conti ML, Malheiros DMAC, Ramos Jr. FF. Effect of renal embolization with trisacryl and PAVc. *Clinics*. 2009;64(11):1105–12.
210. Adamczyk P, Amar AP, Mack WJ, Larsen DW. Recurrence of “cured” dural arteriovenous fistulas after Onyx embolization. *Neurosurg Focus*. 2012 May;32(5):E12.
211. Bauer AM, Bain MD, Rasmussen PA. Onyx resorbtion with AVM recanalization after complete AVM obliteration. *Interv Neuroradiol*. 2015;21(3):351–6.
212. Buell TJ, Ding D, Starke RM, Webster Crowley R, Liu KC. Embolization-induced angiogenesis in cerebral arteriovenous malformations. *J Clin Neurosci*. 2014;21(11):1866–71.
213. Natarajan SK, Born D, Ghodke B, Britz GW, Sekhar LN. Histopathological changes in brain arteriovenous malformations after embolization using Onyx or N-butyl cyanoacrylate: Laboratory investigation. *J Neurosurg*. 2009;111(1):105–13.
214. Palojoki E, Saraste A, Eriksson A, Pulkki K, Kallajoki M, Voipio-Pulkki LM, et al. Cardiomyocyte apoptosis and ventricular remodeling after myocardial infarction in rats. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2001;280(6 49-6):2726–31.
215. Park KH, Kim JY, Shin JS, Kwon JY, Koo JS, Jeong KA, Cho NH, Bai SW LB. Treatment outcomes of uterine artery embolization and laparoscopic uterine artery ligation for uterine myoma. *Yonsei Med J*. 2003;44(4):694–702.
216. Yoon S, Alfajaro MM, Cho KO, Choi US, Je H, Jung J, et al. Perfusion change in benign prostatic hyperplasia before and after castration in a canine model: Contrast enhanced ultrasonography and CT perfusion study. *Theriogenology*. 2020;156:97–106.

217. Zhao XF, Yang Y, Wang W, Qiu Z, Zhang P, Wang B. Effects of competitive and noncompetitive 5 $\alpha$ -reductase inhibitors on serum and intra-prostatic androgens in beagle dogs. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126(4):711–5.
218. Bell FW, Klausner JS, Hayden DW, Lund EM, Liebenstein BB, Feeney DA, et al. Evaluation of Serum and Seminal Plasma Markers in the Diagnosis of Canine Prostatic Disorders. *J Vet Intern Med*. 1995;9(3):149–53.
219. Golchin-Rad K, Mogheiseh A, Nazifi S, Ahrari Khafi MS, Derakhshandeh N, Abbaszadeh-Hasiri M. Changes in specific serum biomarkers during the induction of prostatic hyperplasia in dogs. *BMC Vet Res*. 2019;15(1):1–11.
220. Golchin-Rad K, Mogheiseh A, Nazifi S, Ahrari Khafi MS, Derakhshandeh N, Abbaszadeh-Hasiri M. Changes in the Serum Prostatic Biomarkers During the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia with a 5 $\alpha$ -reductase Inhibitor: Finasteride. *Top Companion Anim Med*. 2020;38.

# ANEXO I: INFORME DE PUBLICACIONES Y DERECHOS DE AUTOR

## INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

Dr. Francisco Miguel Sánchez Margallo, como director de la tesis titulada “Estudio comparativo de la embolización y oclusión de la arteria prostática para el manejo de la hiperplasia prostática benigna en un modelo canino”, de la que es autora la Doctoranda y Licenciada en Veterinaria, Vanesa Lucas Cava, emite el siguiente informe sobre el factor de impacto y la categorización de las siguientes publicaciones incluidas en la tesis doctoral, así como la contribución de la Doctoranda.

1. Lucas-Cava V, Sánchez-Margallo FM, Insausti-Gorbea I, Sun F. **Comparative efficacy and safety of prostatic urethral lift versus prostatic artery embolisation for benign prostatic hyperplasia: a systematic review and network meta-analysis.**

BJU International. 2022 Apr 13. Epub ahead of print

doi: 10.1111/bju.15748. PMID:35417622

Impact Factor (Journal Citation Reports 2020): 5.588 (Q1). Puesto 15/89 en la categoría de UROLOGY & NEPHROLOGY.

Contribución de la doctoranda: Desarrollo experimental, análisis y discusión de los resultados, elaboración y escritura del manuscrito.

2. Lucas Cava V, Sánchez Margallo FM, Báez Díaz C, Dávila Gómez L, Lima Rodríguez JR, Sun F. **Prostatic artery embolization with polyethylene glycol microspheres: evaluation in a canine spontaneous benign prostatic hyperplasia model.**

CVIR Endovascular. 2020 Sep 6;3(1):44.

doi: 10.1186/s42155-020-00130-5. PMID: 32886265. PMCID: PMC7474033.

Contribución de la doctoranda: Desarrollo experimental, análisis y discusión de los resultados, elaboración y escritura del manuscrito.

3. Lucas-Cava V, Sánchez-Margallo FM, García-Martínez V, López-Sánchez C, Báez-Díaz C, Dávila-Gómez L, Lima-Rodríguez JR, Sun F. **Prostatic artery embolization: magnetic resonance image (MRI) findings in the early detection of prostate infarction in a canine spontaneous benign prostatic hyperplasia model.**

Transl Androl Urol. 2021 Feb;10(2):869-878.

doi: 10.21037/tau-20-1320. PMID: 33718088. PMCID: PMC7947470.

Impact Factor (Journal Citation Reports 2020): 3.15 (Q2). Puesto 48/89 en la categoría de UROLOGY & NEPHROLOGY. Puesto 4/8 en la categoría de ANDROLOGY.

Contribución de la doctoranda: Desarrollo experimental, análisis y discusión de los resultados, elaboración y escritura del manuscrito.

4. Lucas-Cava V, Sánchez-Margallo FM, Dávila-Gómez L, Lima-Rodríguez JR, Sun F. **Prostatic Artery Occlusion versus Prostatic Artery Embolization for the Management of Benign Prostatic Hyperplasia: Early Results in a Canine Model.**

The British Journal of Radiology. 2022 Jun 28. Ahead of print

doi: 10.1259/bjr.20220243.

Impact Factor (Journal Citation Reports 2020): 3.039 (Q2). Puesto 61/133 en la categoría de RADIOLOGY, NUCLEAR MEDICINE & MEDICAL IMAGING.

Contribución de la doctoranda: Desarrollo experimental, análisis y discusión de los resultados, elaboración y escritura del manuscrito.

5. Lucas-Cava V, Sánchez-Margallo FM, Moreno-Lobato B, Dávila-Gómez L, Lima-Rodríguez JR, García-Martínez V, López-Sánchez C, Sun F. **Prostatic artery occlusion: Initial findings on pathophysiological response in a canine prostate.**

Transl Androl Urol. In review, 2022.

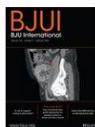
Impact Factor (Journal Citation Reports 2020): 3.15 (Q2). Puesto 48/89 en la categoría de UROLOGY & NEPHROLOGY. Puesto 4/8 en la categoría de ANDROLOGY.

Contribución de la doctoranda: Desarrollo experimental, análisis y discusión de los resultados, elaboración y escritura del manuscrito.

Todos los coautores de los artículos mencionados aprueban su uso para la realización de esta tesis doctoral. Además todos ellos son susceptibles de ser publicados de forma íntegra, ya que disponen de los permisos necesarios para ello. Las revistas elegidas para la publicación de los artículos son todas relevantes en sus categorías, y los artículos son accesibles para la comunidad científica. Por lo tanto, se considera que la presente tesis doctoral cumple las condiciones exigidas para optar al grado de doctora.

Firmado por el director de la tesis

Dr. Francisco Miguel Sánchez Margallo



**Comparative efficacy and safety of prostatic urethral lift vs prostatic artery embolization for benign prostatic hyperplasia: a systematic review and network meta-analysis**

Author: Fei Sun, Iñigo Insausti-Gorbea, Francisco Miguel Sánchez-Margallo, et al  
 Publication: BJU International  
 Publisher: John Wiley and Sons  
 Date: May 11, 2022

© 2022 BJU International.

**Order Completed**

Thank you for your order.

This Agreement between Mrs. Vanesa Lucas-Cava ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.

Your confirmation email will contain your order number for future reference.

License Number: 5323100111674 [Printable Details](#)

License date: Jun 06, 2022

**Licensed Content**

Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	BJU International
Licensed Content Title	Comparative efficacy and safety of prostatic urethral lift vs prostatic artery embolization for benign prostatic hyperplasia: a systematic review and network meta-analysis
Licensed Content Author	Fei Sun, Iñigo Insausti-Gorbea, Francisco Miguel Sánchez-Margallo, et al
Licensed Content Date	May 11, 2022
Licensed Content Volume	0
Licensed Content Issue	0
Licensed Content Pages	14

**Order Details**

Type of use	Dissertation/Thesis
Requestor type	Author of this Wiley article
Format	Print and electronic
Portion	Full article
Will you be translating?	No

**About Your Work**

Title	Comparative efficacy and safety of prostatic urethral lift vs prostatic artery embolization for benign prostatic hyperplasia: a systematic review and network meta-analysis
Institution name	Jesús Usón Minimally Invasive Surgery Centre
Expected presentation date	Oct 2022

**Additional Data**

Requestor Location		Tax Details	
	Mrs. Vanesa Lucas-Cava Ctra N-521, Km 48.1	Publisher Tax ID	EU826007151
<b>Requestor Location</b>			
Cáceres, 10071 Spain Attn: Mrs. Vanesa Lucas-Cava			
<b>\$ Price</b>			
Total	0.00 EUR		

Would you like to purchase the full text of this article? If so, please continue on to the content ordering system located here: [Purchase PDF](#)  
If you click on the buttons below or close this window, you will not be able to return to the content ordering system.

**Total: 0.00 EUR**

[CLOSE WINDOW](#) [ORDER MORE](#)

JOHN WILEY AND SONS LICENSE  
TERMS AND CONDITIONS

Jun 06, 2022

---

This Agreement between Mrs. Vanesa Lucas-Cava ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.

License Number 5323100111674

License date Jun 06, 2022

Licensed Content Publisher John Wiley and Sons

Licensed Content Publication BJU International

Licensed Content Title Comparative efficacy and safety of prostatic urethral lift vs prostatic artery embolization for benign prostatic hyperplasia: a systematic review and network meta-analysis

Licensed Content Author Fei Sun, Iñigo Insausti-Gorbea, Francisco Miguel Sánchez-Margallo, et al

Licensed Content Date May 11, 2022

Licensed Content Volume 0

Licensed Content Issue 0

Licensed 14



Content  
Pages

Type of use Dissertation/Thesis

Requestor type Author of this Wiley article

Format Print and electronic

Portion Full article

Will you be translating? No

Title Comparative efficacy and safety of prostatic urethral lift vs prostatic artery embolization for benign prostatic hyperplasia: a systematic review and network meta-analysis

Institution name Jesús Usón Minimally Invasive Surgery Centre

Expected presentation date Oct 2022

Requestor Location Mrs. Vanesa Lucas-Cava  
Ctra N-521, Km 48.1  
Cáceres, 10071  
Spain  
Attn: Mrs. Vanesa Lucas-Cava

Publisher Tax ID EU826007151

Total 0.00 EUR

Terms and Conditions

#### TERMS AND CONDITIONS

This copyrighted material is owned by or exclusively licensed to John Wiley & Sons, Inc. or one of its group companies (each a "Wiley Company") or handled on behalf of a society with

which a Wiley Company has exclusive publishing rights in relation to a particular work (collectively "WILEY"). By clicking "accept" in connection with completing this licensing transaction, you agree that the following terms and conditions apply to this transaction (along with the billing and payment terms and conditions established by the Copyright Clearance Center Inc., ("CCC's Billing and Payment terms and conditions"), at the time that you opened your RightsLink account (these are available at any time at <http://myaccount.copyright.com>).

### Terms and Conditions

- The materials you have requested permission to reproduce or reuse (the "Wiley Materials") are protected by copyright.
- You are hereby granted a personal, non-exclusive, non-sub licensable (on a stand-alone basis), non-transferable, worldwide, limited license to reproduce the Wiley Materials for the purpose specified in the licensing process. This license, **and any CONTENT (PDF or image file) purchased as part of your order**, is for a one-time use only and limited to any maximum distribution number specified in the license. The first instance of republication or reuse granted by this license must be completed within two years of the date of the grant of this license (although copies prepared before the end date may be distributed thereafter). The Wiley Materials shall not be used in any other manner or for any other purpose, beyond what is granted in the license. Permission is granted subject to an appropriate acknowledgement given to the author, title of the material/book/journal and the publisher. You shall also duplicate the copyright notice that appears in the Wiley publication in your use of the Wiley Material. Permission is also granted on the understanding that nowhere in the text is a previously published source acknowledged for all or part of this Wiley Material. Any third party content is expressly excluded from this permission.
- With respect to the Wiley Materials, all rights are reserved. Except as expressly granted by the terms of the license, no part of the Wiley Materials may be copied, modified, adapted (except for minor reformatting required by the new Publication), translated, reproduced, transferred or distributed, in any form or by any means, and no derivative works may be made based on the Wiley Materials without the prior permission of the respective copyright owner. **For STM Signatory Publishers clearing permission under the terms of the STM Permissions Guidelines only, the terms of the license are extended to include subsequent editions and for editions in other languages, provided such editions are for the work as a whole in situ and does not involve the separate exploitation of the permitted figures or extracts**, You may not alter, remove or suppress in any manner any copyright, trademark or other notices displayed by the Wiley Materials. You may not license, rent, sell, loan, lease, pledge, offer as security, transfer or assign the Wiley Materials on a stand-alone basis, or any of the rights granted to you hereunder to any other person.
- The Wiley Materials and all of the intellectual property rights therein shall at all times remain the exclusive property of John Wiley & Sons Inc, the Wiley Companies, or their respective licensors, and your interest therein is only that of having possession of and the right to reproduce the Wiley Materials pursuant to Section 2 herein during the continuance of this Agreement. You agree that you own no right, title or interest in or to the Wiley Materials or any of the intellectual property rights therein. You shall have no rights hereunder other than the license as provided for above in Section 2. No right, license or interest to any trademark, trade name, service mark or other branding ("Marks") of WILEY or its licensors is granted hereunder, and you agree that you shall not assert any such right, license or interest with respect thereto
- NEITHER WILEY NOR ITS LICENSORS MAKES ANY WARRANTY OR REPRESENTATION OF ANY KIND TO YOU OR ANY THIRD PARTY,

EXPRESS, IMPLIED OR STATUTORY, WITH RESPECT TO THE MATERIALS OR THE ACCURACY OF ANY INFORMATION CONTAINED IN THE MATERIALS, INCLUDING, WITHOUT LIMITATION, ANY IMPLIED WARRANTY OF MERCHANTABILITY, ACCURACY, SATISFACTORY QUALITY, FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE, USABILITY, INTEGRATION OR NON-INFRINGEMENT AND ALL SUCH WARRANTIES ARE HEREBY EXCLUDED BY WILEY AND ITS LICENSORS AND WAIVED BY YOU.

- WILEY shall have the right to terminate this Agreement immediately upon breach of this Agreement by you.
- You shall indemnify, defend and hold harmless WILEY, its Licensors and their respective directors, officers, agents and employees, from and against any actual or threatened claims, demands, causes of action or proceedings arising from any breach of this Agreement by you.
- IN NO EVENT SHALL WILEY OR ITS LICENSORS BE LIABLE TO YOU OR ANY OTHER PARTY OR ANY OTHER PERSON OR ENTITY FOR ANY SPECIAL, CONSEQUENTIAL, INCIDENTAL, INDIRECT, EXEMPLARY OR PUNITIVE DAMAGES, HOWEVER CAUSED, ARISING OUT OF OR IN CONNECTION WITH THE DOWNLOADING, PROVISIONING, VIEWING OR USE OF THE MATERIALS REGARDLESS OF THE FORM OF ACTION, WHETHER FOR BREACH OF CONTRACT, BREACH OF WARRANTY, TORT, NEGLIGENCE, INFRINGEMENT OR OTHERWISE (INCLUDING, WITHOUT LIMITATION, DAMAGES BASED ON LOSS OF PROFITS, DATA, FILES, USE, BUSINESS OPPORTUNITY OR CLAIMS OF THIRD PARTIES), AND WHETHER OR NOT THE PARTY HAS BEEN ADVISED OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES. THIS LIMITATION SHALL APPLY NOTWITHSTANDING ANY FAILURE OF ESSENTIAL PURPOSE OF ANY LIMITED REMEDY PROVIDED HEREIN.
- Should any provision of this Agreement be held by a court of competent jurisdiction to be illegal, invalid, or unenforceable, that provision shall be deemed amended to achieve as nearly as possible the same economic effect as the original provision, and the legality, validity and enforceability of the remaining provisions of this Agreement shall not be affected or impaired thereby.
- The failure of either party to enforce any term or condition of this Agreement shall not constitute a waiver of either party's right to enforce each and every term and condition of this Agreement. No breach under this agreement shall be deemed waived or excused by either party unless such waiver or consent is in writing signed by the party granting such waiver or consent. The waiver by or consent of a party to a breach of any provision of this Agreement shall not operate or be construed as a waiver of or consent to any other or subsequent breach by such other party.
- This Agreement may not be assigned (including by operation of law or otherwise) by you without WILEY's prior written consent.
- Any fee required for this permission shall be non-refundable after thirty (30) days from receipt by the CCC.
- These terms and conditions together with CCC's Billing and Payment terms and conditions (which are incorporated herein) form the entire agreement between you and WILEY concerning this licensing transaction and (in the absence of fraud) supersedes all prior agreements and representations of the parties, oral or written. This Agreement may not be amended except in writing signed by both parties. This Agreement shall be binding upon and inure to the benefit of the parties' successors, legal representatives,

and authorized assigns.

- In the event of any conflict between your obligations established by these terms and conditions and those established by CCC's Billing and Payment terms and conditions, these terms and conditions shall prevail.
- WILEY expressly reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details provided by you and accepted in the course of this licensing transaction, (ii) these terms and conditions and (iii) CCC's Billing and Payment terms and conditions.
- This Agreement will be void if the Type of Use, Format, Circulation, or Requestor Type was misrepresented during the licensing process.
- This Agreement shall be governed by and construed in accordance with the laws of the State of New York, USA, without regards to such state's conflict of law rules. Any legal action, suit or proceeding arising out of or relating to these Terms and Conditions or the breach thereof shall be instituted in a court of competent jurisdiction in New York County in the State of New York in the United States of America and each party hereby consents and submits to the personal jurisdiction of such court, waives any objection to venue in such court and consents to service of process by registered or certified mail, return receipt requested, at the last known address of such party.

## WILEY OPEN ACCESS TERMS AND CONDITIONS

Wiley Publishes Open Access Articles in fully Open Access Journals and in Subscription journals offering Online Open. Although most of the fully Open Access journals publish open access articles under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY) License only, the subscription journals and a few of the Open Access Journals offer a choice of Creative Commons Licenses. The license type is clearly identified on the article.

### The Creative Commons Attribution License

The [Creative Commons Attribution License \(CC-BY\)](#) allows users to copy, distribute and transmit an article, adapt the article and make commercial use of the article. The CC-BY license permits commercial and non-

### Creative Commons Attribution Non-Commercial License

The [Creative Commons Attribution Non-Commercial \(CC-BY-NC\) License](#) permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.(see below)

### Creative Commons Attribution-Non-Commercial-NoDerivs License

The [Creative Commons Attribution Non-Commercial-NoDerivs License \(CC-BY-NC-ND\)](#) permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, is not used for commercial purposes and no modifications or adaptations are made. (see below)

### Use by commercial "for-profit" organizations

Use of Wiley Open Access articles for commercial, promotional, or marketing purposes requires further explicit permission from Wiley and will be subject to a fee.

Further details can be found on Wiley Online Library  
<http://olabout.wiley.com/WileyCDA/Section/id-410895.html>

**Other Terms and Conditions:**

**v1.10 Last updated September 2015**

**Questions? [customercare@copyright.com](mailto:customercare@copyright.com) or +1-855-239-3415 (toll free in the US) or +1-978-646-2777.**



**Prostatic artery embolization with polyethylene glycol microspheres: evaluation in a canine spontaneous benign prostatic hyperplasia model**

**SPRINGER NATURE**

**Author:** Vanesa Lucas Cava et al

**Publication:** CVIR Endovascular

**Publisher:** Springer Nature

**Date:** Sep 6, 2020

*Copyright © 2020, The Author(s)*

**Creative Commons**

This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons CC BY](#) license, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

You are not required to obtain permission to reuse this article.

To request permission for a type of use not listed, please contact [Springer Nature](#)



This is a License Agreement between Vanesa Lucas-Cava ("User") and Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC") on behalf of the Rightsholder identified in the order details below. The license consists of the order details, the CCC Terms and Conditions below, and any Rightsholder Terms and Conditions which are included below.

All payments must be made in full to CCC in accordance with the CCC Terms and Conditions below.

Order Date	10-Jun-2022	Type of Use	Republish in a thesis/dissertation
Order License ID	1231233-1	Publisher Portion	AME Publishing Company Chapter/article
ISSN	2223-4683		

## LICENSED CONTENT

Publication Title	Translational andrology and urology	Country	China
Date	01/01/2012	Rightsholder	Nancy International Ltd Subsidiary AME Publishing Company
Language	English	Publication Type	Journal

## REQUEST DETAILS

Portion Type	Chapter/article	Distribution	Other territories and/or countries
Page range(s)	869-878	Enter territories/countries	Spain
Total number of pages	9	Translation	Original language of publication
Format (select all that apply)	Print, Electronic	Copies for the disabled?	No
Who will republish the content?	Author of requested content	Minor editing privileges?	No
Duration of Use	Life of current edition	Incidental promotional use?	No
Lifetime Unit Quantity	Up to 499	Currency	EUR
Rights Requested	Main product		

## NEW WORK DETAILS

Title	Prostatic artery embolization: magnetic resonance image (MRI) findings in the early detection of prostate infarction in a canine spontaneous benign prostatic hyperplasia model	Institution name	Jesús Usón Minimally Invasive Surgery Centre
Instructor name	Vanesa Lucas Cava	Expected presentation date	2022-10-20

## ADDITIONAL DETAILS

Order reference number	N/A	The requesting person / organization to appear on the license	Vanesa Lucas-Cava
------------------------	-----	---	-------------------

## REUSE CONTENT DETAILS

Title, description or numeric reference of the portion(s)	Prostatic artery embolization: magnetic resonance image (MRI) findings in the early detection of prostate infarction in a canine spontaneous benign prostatic hyperplasia model	Title of the article/chapter the portion is from	N/A
		Author of portion(s)	N/A
		Issue, if republishing an article from a serial	N/A
		Publication date of portion	2012-01-01
Editor of portion(s)	N/A		
Volume of serial or monograph	N/A		
Page or page range of portion	869-878		

## RIGHTSHOLDER TERMS AND CONDITIONS

It is the responsibility of the users' to identify the copyright holder of any materials. If the user has any doubts, please contact the publisher at [permissions@amegrouops.com](mailto:permissions@amegrouops.com). For illustrations owned by Ms. Croce, please contact [beth@bioperspective.com](mailto:beth@bioperspective.com).

### CCC Terms and Conditions

1. Description of Service; Defined Terms. This Republication License enables the User to obtain licenses for republication of one or more copyrighted works as described in detail on the relevant Order Confirmation (the "Work(s)"). Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC") grants licenses through the Service on behalf of the rightsholder identified on the Order Confirmation (the "Rightsholder"). "Republication", as used herein, generally means the inclusion of a Work, in whole or in part, in a new work or works, also as described on the Order Confirmation. "User", as used herein, means the person or entity making such republication.
2. The terms set forth in the relevant Order Confirmation, and any terms set by the Rightsholder with respect to a particular Work, govern the terms of use of Works in connection with the Service. By using the Service, the person transacting for a republication license on behalf of the User represents and warrants that he/she/it (a) has been duly authorized by the User to accept, and hereby does accept, all such terms and conditions on behalf of User, and (b) shall inform User of all such terms and conditions. In the event such person is a "freelancer" or other third party independent of User and CCC, such party shall be deemed jointly a "User" for purposes of these terms and conditions. In any event, User shall be deemed to have accepted and agreed to all such terms and conditions if User republishes the Work in any fashion.
3. Scope of License; Limitations and Obligations.
  - 3.1. All Works and all rights therein, including copyright rights, remain the sole and exclusive property of the Rightsholder. The license created by the exchange of an Order Confirmation (and/or any invoice) and payment by User of the full amount set forth on that document includes only those rights expressly set forth in the Order Confirmation and in these terms and conditions, and conveys no other rights in the Work(s) to User. All rights not expressly granted are hereby reserved.
  - 3.2. General Payment Terms: You may pay by credit card or through an account with us payable at the end of the month. If you and we agree that you may establish a standing account with CCC, then the following terms apply: Remit Payment to: Copyright Clearance Center, 29118 Network Place, Chicago, IL 60673-1291. Payments Due: Invoices are payable upon their delivery to you (or upon our notice to you that they are available to you for downloading). After 30 days, outstanding amounts will be subject to a service charge of 1-1/2% per month or, if less, the maximum rate allowed by applicable law. Unless otherwise specifically set forth in the Order Confirmation or in a separate written agreement signed by CCC, invoices are due and payable on "net 30" terms. While User may exercise the rights licensed immediately upon issuance of the Order Confirmation, the license is automatically revoked and is null and void, as if it had never been issued, if complete payment for the license is not received on a timely basis either from User directly or through a payment agent, such as a credit card company.
  - 3.3. Unless otherwise provided in the Order Confirmation, any grant of rights to User (i) is "one-time" (including the editions and product family specified in the license), (ii) is non-exclusive and non-transferable and (iii) is subject to any and all limitations and restrictions (such as, but not limited to, limitations on duration of



use or circulation) included in the Order Confirmation or invoice and/or in these terms and conditions. Upon completion of the licensed use, User shall either secure a new permission for further use of the Work(s) or immediately cease any new use of the Work(s) and shall render inaccessible (such as by deleting or by removing or severing links or other locators) any further copies of the Work (except for copies printed on paper in accordance with this license and still in User's stock at the end of such period).

- 3.4. In the event that the material for which a republication license is sought includes third party materials (such as photographs, illustrations, graphs, inserts and similar materials) which are identified in such material as having been used by permission, User is responsible for identifying, and seeking separate licenses (under this Service or otherwise) for, any of such third party materials; without a separate license, such third party materials may not be used.
  - 3.5. Use of proper copyright notice for a Work is required as a condition of any license granted under the Service. Unless otherwise provided in the Order Confirmation, a proper copyright notice will read substantially as follows: "Republished with permission of [Rightsholder's name], from [Work's title, author, volume, edition number and year of copyright]; permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc. " Such notice must be provided in a reasonably legible font size and must be placed either immediately adjacent to the Work as used (for example, as part of a by-line or footnote but not as a separate electronic link) or in the place where substantially all other credits or notices for the new work containing the republished Work are located. Failure to include the required notice results in loss to the Rightsholder and CCC, and the User shall be liable to pay liquidated damages for each such failure equal to twice the use fee specified in the Order Confirmation, in addition to the use fee itself and any other fees and charges specified.
  - 3.6. User may only make alterations to the Work if and as expressly set forth in the Order Confirmation. No Work may be used in any way that is defamatory, violates the rights of third parties (including such third parties' rights of copyright, privacy, publicity, or other tangible or intangible property), or is otherwise illegal, sexually explicit or obscene. In addition, User may not conjoin a Work with any other material that may result in damage to the reputation of the Rightsholder. User agrees to inform CCC if it becomes aware of any infringement of any rights in a Work and to cooperate with any reasonable request of CCC or the Rightsholder in connection therewith.
4. Indemnity. User hereby indemnifies and agrees to defend the Rightsholder and CCC, and their respective employees and directors, against all claims, liability, damages, costs and expenses, including legal fees and expenses, arising out of any use of a Work beyond the scope of the rights granted herein, or any use of a Work which has been altered in any unauthorized way by User, including claims of defamation or infringement of rights of copyright, publicity, privacy or other tangible or intangible property.
  5. Limitation of Liability. UNDER NO CIRCUMSTANCES WILL CCC OR THE RIGHTSHOLDER BE LIABLE FOR ANY DIRECT, INDIRECT, CONSEQUENTIAL OR INCIDENTAL DAMAGES (INCLUDING WITHOUT LIMITATION DAMAGES FOR LOSS OF BUSINESS PROFITS OR INFORMATION, OR FOR BUSINESS INTERRUPTION) ARISING OUT OF THE USE OR INABILITY TO USE A WORK, EVEN IF ONE OF THEM HAS BEEN ADVISED OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES. In any event, the total liability of the Rightsholder and CCC (including their respective employees and directors) shall not exceed the total amount actually paid by User for this license. User assumes full liability for the actions and omissions of its principals, employees, agents, affiliates, successors and assigns.
  6. Limited Warranties. THE WORK(S) AND RIGHT(S) ARE PROVIDED "AS IS". CCC HAS THE RIGHT TO GRANT TO USER THE RIGHTS GRANTED IN THE ORDER CONFIRMATION DOCUMENT. CCC AND THE RIGHTSHOLDER DISCLAIM ALL OTHER WARRANTIES RELATING TO THE WORK(S) AND RIGHT(S), EITHER EXPRESS OR IMPLIED, INCLUDING WITHOUT LIMITATION IMPLIED WARRANTIES OF MERCHANTABILITY OR FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE. ADDITIONAL RIGHTS MAY BE REQUIRED TO USE ILLUSTRATIONS, GRAPHS, PHOTOGRAPHS, ABSTRACTS, INSERTS OR OTHER PORTIONS OF THE WORK (AS OPPOSED TO THE ENTIRE WORK) IN A MANNER CONTEMPLATED BY USER; USER UNDERSTANDS AND AGREES THAT NEITHER CCC NOR THE RIGHTSHOLDER MAY HAVE SUCH ADDITIONAL RIGHTS TO GRANT.
  7. Effect of Breach. Any failure by User to pay any amount when due, or any use by User of a Work beyond the scope of the license set forth in the Order Confirmation and/or these terms and conditions, shall be a material breach of the license created by the Order Confirmation and these terms and conditions. Any breach not cured within 30 days of written notice thereof shall result in immediate termination of such license without further notice. Any unauthorized (but licensable) use of a Work that is terminated immediately upon notice thereof may be liquidated by payment of the Rightsholder's ordinary license price therefor; any unauthorized (and unlicensable) use that is

not terminated immediately for any reason (including, for example, because materials containing the Work cannot reasonably be recalled) will be subject to all remedies available at law or in equity, but in no event to a payment of less than three times the Rightsholder's ordinary license price for the most closely analogous licensable use plus Rightsholder's and/or CCC's costs and expenses incurred in collecting such payment.

8. Miscellaneous.

8.1. User acknowledges that CCC may, from time to time, make changes or additions to the Service or to these terms and conditions, and CCC reserves the right to send notice to the User by electronic mail or otherwise for the purposes of notifying User of such changes or additions; provided that any such changes or additions shall not apply to permissions already secured and paid for.

8.2. Use of User-related information collected through the Service is governed by CCC's privacy policy, available online here:<https://marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/privacy-policy>

8.3. The licensing transaction described in the Order Confirmation is personal to User. Therefore, User may not assign or transfer to any other person (whether a natural person or an organization of any kind) the license created by the Order Confirmation and these terms and conditions or any rights granted hereunder; provided, however, that User may assign such license in its entirety on written notice to CCC in the event of a transfer of all or substantially all of User's rights in the new material which includes the Work(s) licensed under this Service.

8.4. No amendment or waiver of any terms is binding unless set forth in writing and signed by the parties. The Rightsholder and CCC hereby object to any terms contained in any writing prepared by the User or its principals, employees, agents or affiliates and purporting to govern or otherwise relate to the licensing transaction described in the Order Confirmation, which terms are in any way inconsistent with any terms set forth in the Order Confirmation and/or in these terms and conditions or CCC's standard operating procedures, whether such writing is prepared prior to, simultaneously with or subsequent to the Order Confirmation, and whether such writing appears on a copy of the Order Confirmation or in a separate instrument.

8.5. The licensing transaction described in the Order Confirmation document shall be governed by and construed under the law of the State of New York, USA, without regard to the principles thereof of conflicts of law. Any case, controversy, suit, action, or proceeding arising out of, in connection with, or related to such licensing transaction shall be brought, at CCC's sole discretion, in any federal or state court located in the County of New York, State of New York, USA, or in any federal or state court whose geographical jurisdiction covers the location of the Rightsholder set forth in the Order Confirmation. The parties expressly submit to the personal jurisdiction and venue of each such federal or state court. If you have any comments or questions about the Service or Copyright Clearance Center, please contact us at 978-750-8400 or send an e-mail to [support@copyright.com](mailto:support@copyright.com).

v 1.1



This is a License Agreement between Vanesa Lucas-Cava ("User") and Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC") on behalf of the Rightsholder identified in the order details below. The license consists of the order details, the Marketplace Order General Terms and Conditions below, and any Rightsholder Terms and Conditions which are included below.

All payments must be made in full to CCC in accordance with the Marketplace Order General Terms and Conditions below.

<b>Order Date</b>	01-Jul-2022	<b>Type of Use</b>	Republish in a thesis/dissertation
<b>Order License ID</b>	1243235-1	<b>Publisher</b>	BRITISH INSTITUTE OF RADIOLOGY
<b>ISSN</b>	1748-880X	<b>Portion</b>	Chapter/article

## LICENSED CONTENT

<b>Publication Title</b>	The British journal of radiology : BJR	<b>Country</b>	United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
<b>Article Title</b>	Prostatic artery occlusion versus prostatic artery embolization for the management of benign prostatic Hyperplasia: Early results in a canine model.	<b>Rightsholder</b>	British Institute of Radiology
<b>Author/Editor</b>	British Institute of Radiology.	<b>Publication Type</b>	e-Journal
<b>Date</b>	01/01/2001	<b>Start Page</b>	20220243
<b>Language</b>	English	<b>URL</b>	<a href="http://bjr.birjournals.org/">http://bjr.birjournals.org/</a>

## REQUEST DETAILS

<b>Portion Type</b>	Chapter/article	<b>Rights Requested</b>	Main product
<b>Page range(s)</b>	20220243	<b>Distribution</b>	Worldwide
<b>Total number of pages</b>	7	<b>Translation</b>	Original language of publication
<b>Format (select all that apply)</b>	Print, Electronic	<b>Copies for the disabled?</b>	No
<b>Who will republish the content?</b>	Author of requested content	<b>Minor editing privileges?</b>	No
<b>Duration of Use</b>	Life of current edition	<b>Incidental promotional use?</b>	No
<b>Lifetime Unit Quantity</b>	Up to 499	<b>Currency</b>	EUR

## NEW WORK DETAILS

<b>Title</b>	Prostatic artery occlusion versus prostatic artery embolization for the management of benign prostatic Hyperplasia: Early results in a canine model	<b>Institution name</b>	Jesús Usón Minimally Invasive Surgery Centre
<b>Instructor name</b>	Vanesa Lucas-Cava	<b>Expected presentation date</b>	2022-10-20

## ADDITIONAL DETAILS

Order reference number	N/A	The requesting person / organization to appear on the license	Vanesa Lucas-Cava
------------------------	-----	---	-------------------

## REUSE CONTENT DETAILS

Title, description or numeric reference of the portion(s)	Prostatic artery occlusion versus prostatic artery embolization for the management of benign prostatic Hyperplasia: Early results in a canine model	Title of the article/chapter the portion is from	Prostatic artery occlusion versus prostatic artery embolization for the management of benign prostatic Hyperplasia: Early results in a canine model.
Editor of portion(s)	Lucas-Cava, Vanesa; Sánchez-Margallo, Francisco Miguel; Dávila-Gómez, Luis; Lima-Rodríguez, Juan Rafael; Sun, Fei	Author of portion(s)	Lucas-Cava, Vanesa; Sánchez-Margallo, Francisco Miguel; Dávila-Gómez, Luis; Lima-Rodríguez, Juan Rafael; Sun, Fei
Volume of serial or monograph	N/A	Issue, if republishing an article from a serial	N/A
Page or page range of portion	20220243	Publication date of portion	2022-06-28

## RIGHTSHOLDER TERMS AND CONDITIONS

BJR and DMFR are hybrid open access titles. Please check the original article for open access status, as these require different permissions

### Marketplace Order General Terms and Conditions

The following terms and conditions (“General Terms”), together with any applicable Publisher Terms and Conditions, govern User’s use of Works pursuant to the Licenses granted by Copyright Clearance Center, Inc. (“CCC”) on behalf of the applicable Rightsholders of such Works through CCC’s applicable Marketplace transactional licensing services (each, a “Service”).

1) **Definitions.** For purposes of these General Terms, the following definitions apply:

“License” is the licensed use the User obtains via the Marketplace platform in a particular licensing transaction, as set forth in the Order Confirmation.

“Order Confirmation” is the confirmation CCC provides to the User at the conclusion of each Marketplace transaction. “Order Confirmation Terms” are additional terms set forth on specific Order Confirmations not set forth in the General Terms that can include terms applicable to a particular CCC transactional licensing service and/or any Rightsholder-specific terms.

“Rightsholder(s)” are the holders of copyright rights in the Works for which a User obtains licenses via the Marketplace platform, which are displayed on specific Order Confirmations.

“Terms” means the terms and conditions set forth in these General Terms and any additional Order Confirmation Terms collectively.

“User” or “you” is the person or entity making the use granted under the relevant License. Where the person accepting the Terms on behalf of a User is a freelancer or other third party who the User authorized to accept the General Terms on the User’s behalf, such person shall be deemed jointly a User for purposes of such Terms.

“Work(s)” are the copyright protected works described in relevant Order Confirmations.

2) **Description of Service.** CCC’s Marketplace enables Users to obtain Licenses to use one or more Works in accordance with all relevant Terms. CCC grants Licenses as an agent on behalf of the copyright rightsholder identified in the relevant Order Confirmation.

3) **Applicability of Terms.** The Terms govern User’s use of Works in connection with the relevant License. In the event of any conflict between General Terms and Order Confirmation Terms, the latter shall govern. User acknowledges that

Rightsholders have complete discretion whether to grant any permission, and whether to place any limitations on any grant, and that CCC has no right to supersede or to modify any such discretionary act by a Rightsholder.

4) **Representations; Acceptance.** By using the Service, User represents and warrants that User has been duly authorized by the User to accept, and hereby does accept, all Terms.

5) **Scope of License; Limitations and Obligations.** All Works and all rights therein, including copyright rights, remain the sole and exclusive property of the Rightsholder. The License provides only those rights expressly set forth in the terms and conveys no other rights in any Works

6) **General Payment Terms.** User may pay at time of checkout by credit card or choose to be invoiced. If the User chooses to be invoiced, the User shall: (i) remit payments in the manner identified on specific invoices, (ii) unless otherwise specifically stated in an Order Confirmation or separate written agreement, Users shall remit payments upon receipt of the relevant invoice from CCC, either by delivery or notification of availability of the invoice via the Marketplace platform, and (iii) if the User does not pay the invoice within 30 days of receipt, the User may incur a service charge of 1.5% per month or the maximum rate allowed by applicable law, whichever is less. While User may exercise the rights in the License immediately upon receiving the Order Confirmation, the License is automatically revoked and is null and void, as if it had never been issued, if CCC does not receive complete payment on a timely basis.

7) **General Limits on Use.** Unless otherwise provided in the Order Confirmation, any grant of rights to User (i) involves only the rights set forth in the Terms and does not include subsequent or additional uses, (ii) is non-exclusive and non-transferable, and (iii) is subject to any and all limitations and restrictions (such as, but not limited to, limitations on duration of use or circulation) included in the Terms. Upon completion of the licensed use as set forth in the Order Confirmation, User shall either secure a new permission for further use of the Work(s) or immediately cease any new use of the Work(s) and shall render inaccessible (such as by deleting or by removing or severing links or other locators) any further copies of the Work. User may only make alterations to the Work if and as expressly set forth in the Order Confirmation. No Work may be used in any way that is defamatory, violates the rights of third parties (including such third parties' rights of copyright, privacy, publicity, or other tangible or intangible property), or is otherwise illegal, sexually explicit, or obscene. In addition, User may not conjoin a Work with any other material that may result in damage to the reputation of the Rightsholder. User agrees to inform CCC if it becomes aware of any infringement of any rights in a Work and to cooperate with any reasonable request of CCC or the Rightsholder in connection therewith.

8) **Third Party Materials.** In the event that the material for which a License is sought includes third party materials (such as photographs, illustrations, graphs, inserts and similar materials) that are identified in such material as having been used by permission (or a similar indicator), User is responsible for identifying, and seeking separate licenses (under this Service, if available, or otherwise) for any of such third party materials; without a separate license, User may not use such third party materials via the License.

9) **Copyright Notice.** Use of proper copyright notice for a Work is required as a condition of any License granted under the Service. Unless otherwise provided in the Order Confirmation, a proper copyright notice will read substantially as follows: "Used with permission of [Rightsholder's name], from [Work's title, author, volume, edition number and year of copyright]; permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc." Such notice must be provided in a reasonably legible font size and must be placed either on a cover page or in another location that any person, upon gaining access to the material which is the subject of a permission, shall see, or in the case of republication Licenses, immediately adjacent to the Work as used (for example, as part of a by-line or footnote) or in the place where substantially all other credits or notices for the new work containing the republished Work are located. Failure to include the required notice results in loss to the Rightsholder and CCC, and the User shall be liable to pay liquidated damages for each such failure equal to twice the use fee specified in the Order Confirmation, in addition to the use fee itself and any other fees and charges specified.

10) **Indemnity.** User hereby indemnifies and agrees to defend the Rightsholder and CCC, and their respective employees and directors, against all claims, liability, damages, costs, and expenses, including legal fees and expenses, arising out of any use of a Work beyond the scope of the rights granted herein and in the Order Confirmation, or any use of a Work which has been altered in any unauthorized way by User, including claims of defamation or infringement of rights of copyright, publicity, privacy, or other tangible or intangible property.

11) **Limitation of Liability.** UNDER NO CIRCUMSTANCES WILL CCC OR THE RIGHTSHOLDER BE LIABLE FOR ANY DIRECT, INDIRECT, CONSEQUENTIAL, OR INCIDENTAL DAMAGES (INCLUDING WITHOUT LIMITATION DAMAGES FOR LOSS OF BUSINESS PROFITS OR INFORMATION, OR FOR BUSINESS INTERRUPTION) ARISING OUT OF THE USE OR INABILITY TO USE A WORK, EVEN IF ONE OR BOTH OF THEM HAS BEEN ADVISED OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES. In any event, the total liability of the Rightsholder and CCC (including their respective employees and directors) shall not exceed the total amount actually paid by User for the relevant License. User assumes full liability for the actions and omissions of its principals, employees, agents, affiliates, successors, and assigns.

12) **Limited Warranties.** THE WORK(S) AND RIGHT(S) ARE PROVIDED "AS IS." CCC HAS THE RIGHT TO GRANT TO USER THE RIGHTS GRANTED IN THE ORDER CONFIRMATION DOCUMENT. CCC AND THE RIGHTSHOLDER DISCLAIM ALL OTHER

WARRANTIES RELATING TO THE WORK(S) AND RIGHT(S), EITHER EXPRESS OR IMPLIED, INCLUDING WITHOUT LIMITATION IMPLIED WARRANTIES OF MERCHANTABILITY OR FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE. ADDITIONAL RIGHTS MAY BE REQUIRED TO USE ILLUSTRATIONS, GRAPHS, PHOTOGRAPHS, ABSTRACTS, INSERTS, OR OTHER PORTIONS OF THE WORK (AS OPPOSED TO THE ENTIRE WORK) IN A MANNER CONTEMPLATED BY USER; USER UNDERSTANDS AND AGREES THAT NEITHER CCC NOR THE RIGHTSHOLDER MAY HAVE SUCH ADDITIONAL RIGHTS TO GRANT.

13) **Effect of Breach.** Any failure by User to pay any amount when due, or any use by User of a Work beyond the scope of the License set forth in the Order Confirmation and/or the Terms, shall be a material breach of such License. Any breach not cured within 10 days of written notice thereof shall result in immediate termination of such License without further notice. Any unauthorized (but licensable) use of a Work that is terminated immediately upon notice thereof may be liquidated by payment of the Rightsholder's ordinary license price therefor; any unauthorized (and unlicensable) use that is not terminated immediately for any reason (including, for example, because materials containing the Work cannot reasonably be recalled) will be subject to all remedies available at law or in equity, but in no event to a payment of less than three times the Rightsholder's ordinary license price for the most closely analogous licensable use plus Rightsholder's and/or CCC's costs and expenses incurred in collecting such payment.

14) **Additional Terms for Specific Products and Services.** If a User is making one of the uses described in this Section 14, the additional terms and conditions apply:

a) **Print Uses of Academic Course Content and Materials (photocopies for academic coursepacks or classroom handouts).** For photocopies for academic coursepacks or classroom handouts the following additional terms apply:

i) The copies and anthologies created under this License may be made and assembled by faculty members individually or at their request by on-campus bookstores or copy centers, or by off-campus copy shops and other similar entities.

ii) No License granted shall in any way: (i) include any right by User to create a substantively non-identical copy of the Work or to edit or in any other way modify the Work (except by means of deleting material immediately preceding or following the entire portion of the Work copied) (ii) permit "publishing ventures" where any particular anthology would be systematically marketed at multiple institutions.

iii) Subject to any Publisher Terms (and notwithstanding any apparent contradiction in the Order Confirmation arising from data provided by User), any use authorized under the academic pay-per-use service is limited as follows:

A) any License granted shall apply to only one class (bearing a unique identifier as assigned by the institution, and thereby including all sections or other subparts of the class) at one institution;

B) use is limited to not more than 25% of the text of a book or of the items in a published collection of essays, poems or articles;

C) use is limited to no more than the greater of (a) 25% of the text of an issue of a journal or other periodical or (b) two articles from such an issue;

D) no User may sell or distribute any particular anthology, whether photocopied or electronic, at more than one institution of learning;

E) in the case of a photocopy permission, no materials may be entered into electronic memory by User except in order to produce an identical copy of a Work before or during the academic term (or analogous period) as to which any particular permission is granted. In the event that User shall choose to retain materials that are the subject of a photocopy permission in electronic memory for purposes of producing identical copies more than one day after such retention (but still within the scope of any permission granted), User must notify CCC of such fact in the applicable permission request and such retention shall constitute one copy actually sold for purposes of calculating permission fees due; and

F) any permission granted shall expire at the end of the class. No permission granted shall in any way include any right by User to create a substantively non-identical copy of the Work or to edit or in any other way modify the Work (except by means of deleting material immediately preceding or following the entire portion of the Work copied).

iv) **Books and Records; Right to Audit.** As to each permission granted under the academic pay-per-use Service, User shall maintain for at least four full calendar years books and records sufficient for CCC to determine the numbers of copies made by User under such permission. CCC and any representatives it may designate shall have the right to audit such books and records at any time during User's ordinary business hours, upon two days' prior notice. If any such audit shall determine that User shall have underpaid for, or underreported, any photocopies sold or by three percent (3%) or more, then User shall bear all the costs of any such audit; otherwise, CCC shall bear the costs of any such audit. Any amount determined by such audit to have been underpaid by User shall immediately be paid to CCC by User, together with interest thereon at the rate of 10% per annum from the date

such amount was originally due. The provisions of this paragraph shall survive the termination of this License for any reason.

b) **Digital Pay-Per-Uses of Academic Course Content and Materials (e-coursepacks, electronic reserves, learning management systems, academic institution intranets).** For uses in e-coursepacks, posts in electronic reserves, posts in learning management systems, or posts on academic institution intranets, the following additional terms apply:

i) The pay-per-uses subject to this Section 14(b) include:

A) **Posting e-reserves, course management systems, e-coursepacks for text-based content**, which grants authorizations to import requested material in electronic format, and allows electronic access to this material to members of a designated college or university class, under the direction of an instructor designated by the college or university, accessible only under appropriate electronic controls (e.g., password);

B) **Posting e-reserves, course management systems, e-coursepacks for material consisting of photographs or other still images not embedded in text**, which grants not only the authorizations described in Section 14(b)(i)(A) above, but also the following authorization: to include the requested material in course materials for use consistent with Section 14(b)(i)(A) above, including any necessary resizing, reformatting or modification of the resolution of such requested material (provided that such modification does not alter the underlying editorial content or meaning of the requested material, and provided that the resulting modified content is used solely within the scope of, and in a manner consistent with, the particular authorization described in the Order Confirmation and the Terms), but not including any other form of manipulation, alteration or editing of the requested material;

C) **Posting e-reserves, course management systems, e-coursepacks or other academic distribution for audiovisual content**, which grants not only the authorizations described in Section 14(b)(i)(A) above, but also the following authorizations: (i) to include the requested material in course materials for use consistent with Section 14(b)(i)(A) above; (ii) to display and perform the requested material to such members of such class in the physical classroom or remotely by means of streaming media or other video formats; and (iii) to "clip" or reformat the requested material for purposes of time or content management or ease of delivery, provided that such "clipping" or reformatting does not alter the underlying editorial content or meaning of the requested material and that the resulting material is used solely within the scope of, and in a manner consistent with, the particular authorization described in the Order Confirmation and the Terms. Unless expressly set forth in the relevant Order Confirmation, the License does not authorize any other form of manipulation, alteration or editing of the requested material.

ii) Unless expressly set forth in the relevant Order Confirmation, no License granted shall in any way: (i) include any right by User to create a substantively non-identical copy of the Work or to edit or in any other way modify the Work (except by means of deleting material immediately preceding or following the entire portion of the Work copied or, in the case of Works subject to Sections 14(b)(1)(B) or (C) above, as described in such Sections) (ii) permit "publishing ventures" where any particular course materials would be systematically marketed at multiple institutions.

iii) Subject to any further limitations determined in the Rightsholder Terms (and notwithstanding any apparent contradiction in the Order Confirmation arising from data provided by User), any use authorized under the electronic course content pay-per-use service is limited as follows:

A) any License granted shall apply to only one class (bearing a unique identifier as assigned by the institution, and thereby including all sections or other subparts of the class) at one institution;

B) use is limited to not more than 25% of the text of a book or of the items in a published collection of essays, poems or articles;

C) use is limited to not more than the greater of (a) 25% of the text of an issue of a journal or other periodical or (b) two articles from such an issue;

D) no User may sell or distribute any particular materials, whether photocopied or electronic, at more than one institution of learning;

E) electronic access to material which is the subject of an electronic-use permission must be limited by means of electronic password, student identification or other control permitting access solely to students and instructors in the class;

F) User must ensure (through use of an electronic cover page or other appropriate means) that any person, upon gaining electronic access to the material, which is the subject of a permission, shall see:

- o a proper copyright notice, identifying the Rightsholder in whose name CCC has granted permission,

- o a statement to the effect that such copy was made pursuant to permission,
  - o a statement identifying the class to which the material applies and notifying the reader that the material has been made available electronically solely for use in the class, and
  - o a statement to the effect that the material may not be further distributed to any person outside the class, whether by copying or by transmission and whether electronically or in paper form, and User must also ensure that such cover page or other means will print out in the event that the person accessing the material chooses to print out the material or any part thereof.
- G) any permission granted shall expire at the end of the class and, absent some other form of authorization, User is thereupon required to delete the applicable material from any electronic storage or to block electronic access to the applicable material.

iv) Uses of separate portions of a Work, even if they are to be included in the same course material or the same university or college class, require separate permissions under the electronic course content pay-per-use Service. Unless otherwise provided in the Order Confirmation, any grant of rights to User is limited to use completed no later than the end of the academic term (or analogous period) as to which any particular permission is granted.

v) Books and Records; Right to Audit. As to each permission granted under the electronic course content Service, User shall maintain for at least four full calendar years books and records sufficient for CCC to determine the numbers of copies made by User under such permission. CCC and any representatives it may designate shall have the right to audit such books and records at any time during User's ordinary business hours, upon two days' prior notice. If any such audit shall determine that User shall have underpaid for, or underreported, any electronic copies used by three percent (3%) or more, then User shall bear all the costs of any such audit; otherwise, CCC shall bear the costs of any such audit. Any amount determined by such audit to have been underpaid by User shall immediately be paid to CCC by User, together with interest thereon at the rate of 10% per annum from the date such amount was originally due. The provisions of this paragraph shall survive the termination of this license for any reason.

c) **Pay-Per-Use Permissions for Certain Reproductions (Academic photocopies for library reserves and interlibrary loan reporting) (Non-academic internal/external business uses and commercial document delivery).** The License expressly excludes the uses listed in Section (c)(i)-(v) below (which must be subject to separate license from the applicable Rightsholder) for: academic photocopies for library reserves and interlibrary loan reporting; and non-academic internal/external business uses and commercial document delivery.

- i) electronic storage of any reproduction (whether in plain-text, PDF, or any other format) other than on a transitory basis;
- ii) the input of Works or reproductions thereof into any computerized database;
- iii) reproduction of an entire Work (cover-to-cover copying) except where the Work is a single article;
- iv) reproduction for resale to anyone other than a specific customer of User;
- v) republication in any different form. Please obtain authorizations for these uses through other CCC services or directly from the rightsholder.

Any license granted is further limited as set forth in any restrictions included in the Order Confirmation and/or in these Terms.

d) **Electronic Reproductions in Online Environments (Non-Academic-email, intranet, internet and extranet).** For "electronic reproductions", which generally includes e-mail use (including instant messaging or other electronic transmission to a defined group of recipients) or posting on an intranet, extranet or Intranet site (including any display or performance incidental thereto), the following additional terms apply:

- i) Unless otherwise set forth in the Order Confirmation, the License is limited to use completed within 30 days for any use on the Internet, 60 days for any use on an intranet or extranet and one year for any other use, all as measured from the "republication date" as identified in the Order Confirmation, if any, and otherwise from the date of the Order Confirmation.
- ii) User may not make or permit any alterations to the Work, unless expressly set forth in the Order Confirmation (after request by User and approval by Rightsholder); provided, however, that a Work consisting of photographs or other still images not embedded in text may, if necessary, be resized, reformatted or have its resolution modified without additional express permission, and a Work consisting of audiovisual content may, if necessary, be "clipped" or reformatted for purposes of time or content management or ease of delivery (provided that any such resizing, reformatting, resolution modification or "clipping" does not alter the underlying editorial content or



meaning of the Work used, and that the resulting material is used solely within the scope of, and in a manner consistent with, the particular License described in the Order Confirmation and the Terms.

15) Miscellaneous.

a) User acknowledges that CCC may, from time to time, make changes or additions to the Service or to the Terms, and that Rightsholder may make changes or additions to the Rightsholder Terms. Such updated Terms will replace the prior terms and conditions in the order workflow and shall be effective as to any subsequent Licenses but shall not apply to Licenses already granted and paid for under a prior set of terms.

b) Use of User-related information collected through the Service is governed by CCC's privacy policy, available online at [www.copyright.com/about/privacy-policy/](http://www.copyright.com/about/privacy-policy/).

c) The License is personal to User. Therefore, User may not assign or transfer to any other person (whether a natural person or an organization of any kind) the License or any rights granted thereunder; provided, however, that, where applicable, User may assign such License in its entirety on written notice to CCC in the event of a transfer of all or substantially all of User's rights in any new material which includes the Work(s) licensed under this Service.

d) No amendment or waiver of any Terms is binding unless set forth in writing and signed by the appropriate parties, including, where applicable, the Rightsholder. The Rightsholder and CCC hereby object to any terms contained in any writing prepared by or on behalf of the User or its principals, employees, agents or affiliates and purporting to govern or otherwise relate to the License described in the Order Confirmation, which terms are in any way inconsistent with any Terms set forth in the Order Confirmation, and/or in CCC's standard operating procedures, whether such writing is prepared prior to, simultaneously with or subsequent to the Order Confirmation, and whether such writing appears on a copy of the Order Confirmation or in a separate instrument.

e) The License described in the Order Confirmation shall be governed by and construed under the law of the State of New York, USA, without regard to the principles thereof of conflicts of law. Any case, controversy, suit, action, or proceeding arising out of, in connection with, or related to such License shall be brought, at CCC's sole discretion, in any federal or state court located in the County of New York, State of New York, USA, or in any federal or state court whose geographical jurisdiction covers the location of the Rightsholder set forth in the Order Confirmation. The parties expressly submit to the personal jurisdiction and venue of each such federal or state court.



## ANEXO II: OTRAS PUBLICACIONES CIENTÍFICAS

### 1. ARTÍCULOS PUBLICADOS EN REVISTAS CIENTÍFICAS INDEXADAS EN JCR

- Insausti I, Galbete A, Lucas-Cava V, de Ocáriz AS, Solchaga S, Monreal R, de la Cuesta AM, Alfaro R, Sun F, Montesino M, Urtasun F, Jaureguizar JIB. **Prostatic Artery Embolization (PAE) Using Polyethylene Glycol Microspheres: Safety and Efficacy in 81 Patients**. Cardiovasc Intervent Radiol. 2022 Jun 2. doi: 10.1007/s00270-022-03165-4. Epub ahead of print. PMID: 35655035.
- Sun F, Lucas-Cava V, Sánchez-Margallo FM. **Clinical predictive factors in prostatic artery embolization for symptomatic benign prostatic hyperplasia: a comprehensive review**. Transl Androl Urol. 2020 Aug;9(4):1754-1768. doi: 10.21037/tau-20-437. PMID: 32944536; PMCID: PMC7475690.

### 2. COMUNICACIONES EN CONGRESOS NACIONALES E INTERNACIONALES

- V. Lucas-Cava, F. M. Sánchez-Margallo, C. Báez-Díaz, L. Dávila-Gómez, J. R. Lima-Rodríguez, J. Maestre-Antequera, F. Sun. **Canine spontaneous benign prostatic hyperplasia: a novel animal model in evaluation of polyethylene glycol microspheres in prostatic artery embolization**. European Congress of Radiology (ECR). Online, 15-19 Julio 2020. doi: 10.26044/ecr2020/C-07604.
- V. Lucas-Cava, F. M. Sánchez-Margallo, C. Báez-Díaz, L. Dávila-Gómez, J. R. Lima-Rodríguez, J. Maestre-Antequera, F. Sun. **Prostatic artery embolization in animal experiments: comparative vascular anatomy of the canine prostate**. European Congress of Radiology (ECR). Online, 15-19 Julio 2020. doi: 10.26044/ecr2020/C-07717.
- V. Lucas-Cava, F. M. Sánchez-Margallo, C. Báez-Díaz, L. Dávila-Gómez, J. R. Lima-Rodríguez, F. Sun. **MRI findings in prostatic artery embolization in a canine spontaneous benign prostatic hyperplasia model**. Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE). Online, 12-15 Septiembre 2020.

- V. Lucas-Cava, F. M. Sánchez-Margallo, C. Báez-Díaz, L. Dávila-Gómez, J. R. Lima-Rodríguez, F. Sun. **Prostatic artery embolization (PAE): early detection of prostate infarction in a canine spontaneous benign prostatic hyperplasia model.** Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE). Online, 12-15 Septiembre 2020.
- V. Lucas-Cava, F. M. Sánchez-Margallo, C. Báez-Díaz, L. Dávila-Gómez, J. R. Lima-Rodríguez, J. Maestre-Antequera, F. Sun. **Comparative study of different embolic agents for prostatic artery embolization in a canine model of spontaneous benign prostatic hyperplasia** European Congress of Radiology (ECR). online, 3-7 Marzo 2021. doi: 10.26044/ecr2021/C-11483.
- V. Lucas-Cava, F. M. Sánchez-Margallo, C. Báez-Díaz, L. Dávila-Gómez, J. R. Lima-Rodríguez, V. García Rodríguez, M. A Rodríguez Romero, F. Sun. **Initial outcomes of the prostatic artery occlusion in comparison with prostatic artery embolization for the management of benign prostatic hyperplasia in a canine model.** Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE). Online, 25-28 Septiembre 2021.
- V. Lucas Cava, F. M. Sánchez Margallo, J. R. Lima Rodríguez, L. Dávila Gómez, M. A. Rodríguez Romero, F. Sun. **Oclusión de la arteria prostática con Onyx® en un modelo canino para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna.** Congreso de la Sociedad Española de Radiología Intervencionista (SERVEI). Zaragoza, 6-8 Octubre 2021.
- V. Lucas-Cava, F. M. Sánchez-Margallo, J. R. Lima-Rodríguez, L. Dávila-Gómez, V. García-Rodríguez, M. A Rodríguez-Romero, F. Sun. **Initial findings of prostatic artery occlusion (PAO) with Onyx® in a canine model for the management of benign prostatic hyperplasia.** European Congress of Radiology (ECR). Viena, 13-17 Julio 2022.
- V. Lucas-Cava, F. M. Sánchez-Margallo, L. Dávila-Gómez, J. R. Lima-Rodríguez, C. López-Sánchez, V. García Rodríguez, M. A. Rodríguez Romero, F. Sun. **Effects of prostatic artery occlusion with Onyx® in canine benign prostatic hyperplasia: findings in a histopathological study and apoptosis assay.** Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE). Barcelona, 10-14 Septiembre 2022.

### 3. PREMIOS

- Award Magna Cum Laudem for the electronic poster presentation **“Initial outcomes of the prostatic artery occlusion in comparison with prostatic artery embolization for the management of benign prostatic hyperplasia in a canine model”**.

V. Lucas-Cava, F. M.Sánchez-Margallo, C. Báez-Díaz, L. Dávila-Gómez, J. R. Lima-Rodríguez, V. García Rodríguez, M. A Rodríguez Romero, F. Sun.

Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE). September, 2021.