

3. Indicaciones y toxicidad de la radioterapia en cáncer de próstata. Controversia frente a cirugía

Nuria Azahara Linares Mesa

Facultativo Especialista en Oncología Radioterápica.
Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez. Huelva.

José Manuel Rico Pérez

Jefe de servicio de Oncología radioterápica Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

María Fernanda Lorenzo Gómez

Facultativo especialista en Urología.
Hospital Universitario de Salamanca.

Fecha recepción: 10.12.2020

Fecha aceptación: 12.1.2021

RESUMEN

Introducción

El cáncer de próstata es una neoplasia frecuente. Las radiaciones ionizantes son armas terapéuticas en el cáncer de próstata.

Objetivos

Revisar la eficacia y seguridad del tratamiento con radioterapia en el cáncer de próstata localizado y comparación frente a la prostatectomía radical.

Metodología

Se ha realizado una búsqueda de Guías de Práctica Clínica de los últimos 5 años, así como de los estudios comparativos entre la radioterapia y la prostatectomía radical en PubMed-Medline y Cochrane.

Resultados

La radioterapia externa e interna (braquiterapia) son tratamientos válidos juntos o en combinación en cáncer de próstata de bajo, medio y alto riesgo.

La radioterapia es al menos tan efectiva como la cirugía en cualquier tumor prostático, tanto en eficacia, como en seguridad y en calidad de vida, quedando así reflejado en las Guías de Práctica Clínica. En The New England Journal of medicine se publicó el ensayo PROTECT en 2017, único ensayo fase III randomizando en cáncer de próstata localizado que lo demuestra.

Conclusiones

Está demostrado que tanto la radioterapia como la cirugía son opciones igualmente efectivas en el cáncer de próstata localizado, con perfil de efectos secundarios diferentes, pero que aportan la misma calidad de vida a los pacientes.

Palabras clave: Cáncer de próstata. Radioterapia. Prostatectomía radical.

ABSTRACT

Introduction

Prostate cancer is a common neoplasm. Ionizing radiation is a treatment option in prostate cancer.

Objectives

To review the efficacy and safety of radiotherapy treatment in localized prostate cancer and comparison with radical prostatectomy.

Methodology

Search for Clinical Practice Guidelines of the last 5 years, as well as comparative studies between radiotherapy and radical prostatectomy in PubMed-Medline and Cochrane

Results

External and internal radiotherapy (brachytherapy) are valid, exclusive or combined treatments in low, medium and high risk prostate cancer.

Radiation therapy is at least as effective as surgery in any prostate tumor, in terms of efficacy, safety and quality of life. This is how it is reflected in the Clinical Practice Guidelines. In The New England Journal of medicine, the PROTECT trial was published in 2017, the only randomized phase III trial in localized prostate cancer that demonstrates this.

Conclusions

Radiation therapy and surgery have been shown to be equally effective options in localized prostate cancer, with different side effect profiles, but providing the same quality of life for patients.

Keywords: Prostate cancer. Radiotherapy. Radical prostatectomy.

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (CP) es la tercera neoplasia más frecuente en hombres a nivel mundial y la primera en los países desarrollados si exceptuamos el cáncer de piel¹. Su incidencia ha aumentado considerablemente en los países de nuestro entorno a lo largo de las dos últimas décadas como resultado de la generalización del uso de cribado con PSA (antígeno prostático específico) en pacientes asintomáticos y de la detección incidental de tu-

Incidencia estandarizada por edad 100.000 hab

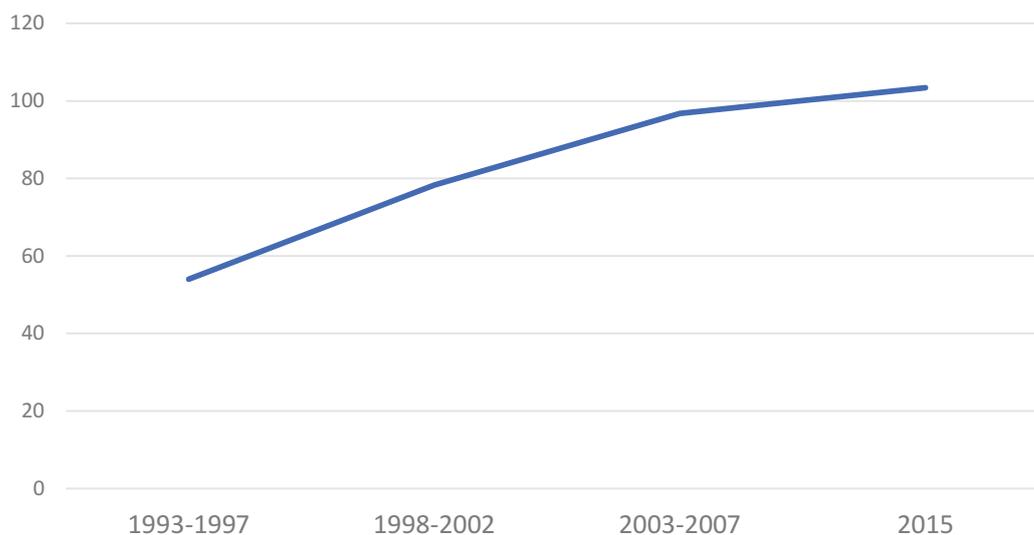


Figura 1. Incidencia estandarizada por edad por 100.000 habitantes en España por periodos de tiempo. (Elaborado por la autora).

Tabla 1. Incidencia estandarizada por edad por 100.000 habitantes en España por periodos de tiempo. (Elaborado por la autora).

Año	1993-1997	1998-2002	2003-2007	2015
Incidencia estandarizada por edad por 100.000 hab	54,1	78,3	96,4	103,4

Tasa estandarizada de mortalidad por 100.000 hab

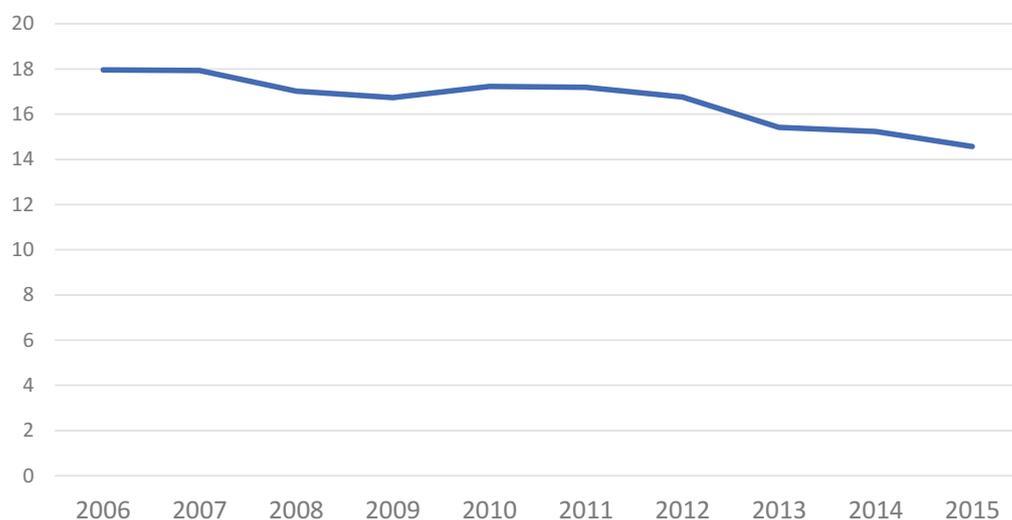


Figura 2. Tasa estandarizada de mortalidad por 100.000 habitantes por cáncer de próstata en España de 2006 a 2015. (Elaborado por la autora).

Tabla 2. Tasa estandarizada de mortalidad por 100.000 habitantes por cáncer de próstata en España de 2006 a 2015. (Elaborado por la autora).

Año	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Tasa estandarizada de mortalidad por 100.000 hab.	17,96	17,93	17,02	16,73	17,23	17,19	16,76	15,42	15,23	14,57

Tabla 3. Resumen indicaciones de Radioterapia externa y braquiterapia según las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), European Association of Urology (EAU) y y American Urological Association (AUA) (4-6) en cáncer de próstata de bajo riesgo, intermedio y alto. RTE: Radioterapia externa. BT: braquiterapia, BT-LDR: braquiterapia de baja tasa de dosis, BQ-HDR: Braquiterapia de alta tasa de dosis, HT: hormonoterapia. (Elaboración propia de la autora).

	BAJO	INTERMEDIO	ALTO
NCCN	- RTE (altamente conformada + IGRT) - BQT	- RTE (altamente conformada + IGRT) +/- HT corta +/- BT - BQT	- RTE (altamente conformada + IGRT) + HT larga. - RTE + BQT +/- HT larga
EAU	- RTE (IMRT) - BQT-LDR	- RTE (IMRT) + HT corta. Si no HT, escalar dosis. - RTE +/- BQ - BQT-LDR	- RTE (IMRT) + HT larga - RTE + BQT (LDR o HDR) + HT larga.
AUA	- RT	- RT + HT - RT sin HT (recomendación débil en favorable)	- RTE (alta dosis) + HT

mores durante la cirugía prostática(2), siendo la incidencia en España del 22%.

No obstante, el aumento de casos diagnosticados no se ha trasladado linealmente a una disminución de la mortalidad por cáncer lo cual sugiere que, al menos una parte relevante de los nuevos casos diagnosticados como consecuencia del cribado de PSA, corresponden a tumores indolentes que no amenazan la supervivencia del paciente (Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III). Todo ello conlleva un aumento de la morbilidad derivada del sobretreatmento con la consiguiente carga económica. De hecho, el aumento del gasto sanitario parece relacionarse claramente con la incidencia de cáncer de próstata, pero no con su mortalidad (2).

Tras la recomendación en contra, por parte de USPTSF (United States Preventive Service Task Force), de la determinación rutinaria de PSA en pacientes asintomáticos la incidencia de cáncer de próstata precoz podría estar disminuyendo en los EE UU y en algunos países europeos (3).

El efecto de esta disminución en el número de casos diagnosticados sobre la mortalidad habrá de ser evaluado en el futuro.

Aun así, el número de pacientes que sucumben a su neoplasia prostática es considerable. Es crítico discriminar el potencial letal de cada neoplasia para establecer la mejor estrategia en su manejo distinguiendo los tumores según el riesgo de causar la muerte al sujeto que los alberga. Para ello es importante distinguir los diferentes grupos de riesgo según la historia natural de la enfermedad.

Las radiaciones ionizantes son armas terapéuticas en el cáncer de próstata, siendo al menos tan efectiva como la cirugía en cualquier tumor prostático, tanto en eficacia, como en seguridad y en calidad de vida, quedando así queda reflejado en las Guías de Práctica Clínica.

En *The new England Journal of Medicine* se publicó el ensayo PROTECT en 2017, único ensayo fase III randomizando en cáncer de próstata localizado que lo demuestra.

2. DESARROLLO

2.1. Indicaciones de tratamiento en cáncer de próstata

La radioterapia (tanto radioterapia externa como braquiterapia) es una pieza esencial en el manejo curativo de los tumores prostáticos localizados sea cual sea su grupo de riesgo (tabla 3).

Cáncer de próstata de bajo riesgo

Los tratamientos del cáncer de próstata localizado sin factores de riesgo de mal pronóstico se caracterizan por una gran eficacia (control de cifras de PSA > 90%) sea cual sea el tratamiento local (PR, RTE o BQ) con cifras de mortalidad específica por cáncer de próstata del 1% tras una mediana de seguimiento de 10 años (7). Por tanto, cualquier tratamiento local es considerado como estándar en el tratamiento del cáncer de próstata localizado de bajo riesgo. El ensayo Protect (7) primer y único ensayo fase III, randomizado, que compara directamente la prostatectomía radical (PR), radioterapia externa (RTE) y vigilancia activa en pacientes de riesgo bajo y seleccionados de riesgo intermedio. No hubo diferencias clínicamente significativas en términos de eficacia entre PR y RTE, ni en eficacia ni en calidad de vida. Si bien, como cabría esperar, los pacientes sometidos a vigilancia activa con tratamiento diferido en caso que sea necesario, tienen mayor riesgo de progresión comparados con los pacientes sometidos a PR o RTE de forma precoz. Sin embargo, esas diferencias no se tradujeron en ventajas en términos de supervivencia global que fue idéntica en los tres brazos. Por tanto y así lo recogen la mayoría de las guías (tabla 10) las tres estrategias son absolutamente aplicables a la mayoría de los pacientes con cáncer de próstata localizado de bajo riesgo con expectativa de vida mayor de 10 años. Se favorece claramente la conducta expectante (watchful waiting) en pacientes con esperanza de vida por edad y/o comorbilidad menor de 10 años (8,9).

Si bien no hay estudios comparativos entre BQ y las dos anteriores (PR o RTE) todas las evidencias apuntan a que la

Tabla 4. Opciones de tratamiento del cáncer de próstata de bajo riesgo definidos por las guías de la NCCN, EAU y AUA. Siglas: IGRT: radioterapia guiada por imagen, SBRT: radioterapia estereotáxica corporal, IMRT: Radioterapia de intensidad modulada, LDR: baja tasa de dosis, HDR: alta tasa de dosis, PR: prostatectomía radical, TR: tacto rectal. Elaboración propia de la autora con información de (4-6).

	Radioterapia externa	Braquiterapia	Prostatectomía radical	Vigilancia activa
NCCN	- Fraccionamiento convencional + IGRT - Hipofraccionamiento - SBRT	- LDR monoterapia - HDR monoterapia	PR +/- linfadenectomía si probabilidad de afectación ganglionar ≥ 2%	- PSA c/6m - TR c/12m - Repetir biopsia no antes de 6 meses o ↑ PSA. - Progresión: G4+3 al repetir biopsia, TC importante en la biopsia.
EAU	IMRT sin HT	LDR monoterapia: - IPSS ≤ 12 y - ≤ 50% de biopsias +	- Jóvenes + T1a y que aceptan las complicaciones del tratamiento. - Estándar en T2a	- cT1c-cT2a - PSA < 10ng/ml - Gleason ≤ 6 - % tumoral en cada biopsia <50% - Pacientes que no aceptan tratamiento por las complicaciones
AUA	IMRT, SBRT	LDR monoterapia HDR monoterapia	Si, indicado	Si, indicado.

braquiterapia LDR en monoterapia es tan efectiva como la RTE o la PR en el tratamiento del cáncer de próstata de bajo riesgo. The Prostate Cancer Results Study Group (PCRS) llevó a cabo una revisión exhaustiva de la literatura sobre la eficacia de la braquiterapia (10). El PCRS evaluó a más de 50 000 pacientes con enfermedad de bajo riesgo, intermedio o alto tratados con RTE, PR, protones, TDA, ultrasonidos focales de alta intensidad (Hi-Fu) o crioterapia, concluyendo que la braquiterapia en monoterapia ofrece tasas de supervivencia libre de progresión bioquímica similares a RTE y PR. Potters et al comunican cifras de control bioquímico del 89% tras 12 años de seguimiento para ambas modalidades terapéuticas (11). Como consecuencia de todo ello la guía de la práctica clínica de la EAU-ESTRO-SIOG, considera que la braquiterapia LDR en monoterapia es una opción para la práctica totalidad de los pacientes con tumores localizados de bajo riesgo, a excepción de aquellos con más del 50% de cilindros positivos en el espécimen de la biopsia (4).

Estudios más recientes con seguimiento algo más cortos adjudican un papel de la monoterapia con HDR en el manejo de la enfermedad localizada de bajo riesgo y de riesgo intermedio. Las cifras de control bioquímico publicadas tras ocho años de seguimiento alcanzan el 97% (12)². Por ello aún no se considera un abordaje estándar del tratamiento del cáncer de próstata localizado de bajo riesgo.

Cáncer próstata de riesgo intermedio

Como se vio con anterioridad el grupo de pacientes de riesgo intermedio dista de ser homogéneo en términos pronósticos. Las cifras de control de PSA con cualquier tratamiento

local superan el 70% y la mortalidad específica por cáncer de próstata < 10%.

Esencialmente los mismos abordajes terapéuticos (PR, RTE, BQ, VA) del grupo de bajo riesgo son aplicables a este subgrupo de pacientes si bien hay que hacer algunas consideraciones específicas en relación tanto a la braquiterapia como a la vigilancia activa. En el ensayo Protect se incluyeron pacientes seleccionados de riesgo intermedio. Por ello tanto la PR como la RTE como la vigilancia activa son opciones igualmente válidas, si bien en el caso de la vigilancia activa se limita a pacientes seleccionados siendo ya una opción en algunas guías como la AUA en algunos pacientes de riesgo intermedio favorable (13). En el caso específico de pacientes sometidos a RTE se ha de considerar la adición de un curso corto de deprivación androgénica (4-6 meses) en aquellos pacientes sin comorbilidad y especialmente en aquellos con riesgo intermedio desfavorable (14).

La monoterapia con braquiterapia LDR también es una opción para pacientes seleccionados con tumores localizados de riesgo intermedio (aquellos con un solo factor de riesgo, enfermedad confinada a pocos cilindros en la biopsia prostática y PSA < 15 ng/ml) ofreciendo tasas de supervivencia libre de progresión bioquímica del 78% tras 12 años de seguimiento¹¹. Siendo reflejado en la guía de la práctica clínica de la EAU-ESTRO-SIOG, que establece que la monoterapia con braquiterapia de LDR es una opción terapéutica perfectamente válida para pacientes seleccionados con enfermedad localizada de riesgo intermedio (G7 (3+4) con < 33% de los cilindros positivos en la biopsia (4).

Tabla 5. Opciones de tratamiento del cáncer de próstata de riesgo intermedio definidos por las guías de la NCCN, EAU y AUA. Siglas: IGRT: radioterapia guiada por imagen, SBRT: radioterapia estereotáxica corporal, IMRT: Radioterapia de intensidad modulada, PR: prostatectomía radical. Elaborado por la autora con información tomada de (4-6).

	Radioterapia externa	Braquiterapia	Prostatectomía radical	Vigilancia activa
NCCN	- IMRT + IGRT +/- HT 4-6 meses; neo/conco/adyuvante - Hipofraccionamiento moderado alternativa	- BT Boost + IMRT - BT exclusiva en casos favorables	- PR +/- linfadenectomía si probabilidad de afectación ganglionar \geq 2% - Si F. adversos (márgenes+, invasión vvss, extensión extracapsular o PSA detectable): RT u observación - Si N+: HT +/- RT pélvica u observación	
EAU	IMRT + HT (4-6 meses)	- IMRT + BT boost - BT exclusiva en caso favorables	- Estándar en pacientes que aceptan las complicaciones de tratamiento - Linfadenectomía extendida si riesgo de afectación linfática >5%	Pacientes seleccionados
AUA	IMRT con IGRT +/- HT 6 meses		Con la PR hay disminución del riesgo de recurrencia, de muerte por cáncer y mejora la supervivencia comparada con la conducta expectante.	

La braquiterapia (tanto LDR como HDR) también ha sido usada en combinación con RTE en pacientes con cáncer de próstata con dos o más factores de riesgo intermedio en un intento de reproducir los resultados de la escalada de dosis con radioterapia externa que ha demostrado un incremento en la tasa de supervivencia libre de progresión bioquímica. Las tasas de control bioquímico tras diez años de seguimiento de esta estrategia oscilan entre el 80 y el 87% (28-30).

Cáncer próstata de alto riesgo

No existen ensayos clínicos aleatorizados que comparen la radioterapia con cirugía en pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo.

Según las guías de la Asociación europea de urología, la Sociedad Europea de Radioncología y la Sociedad In-

Tabla 6. Opciones de tratamiento del cáncer de próstata de alto riesgo definidos por las guías de la NCCN, EAU y AUA. Siglas: IGRT: radioterapia guiada por imagen, SBRT: radioterapia estereotáxica corporal, IMRT: Radioterapia de intensidad modulada, PR: prostatectomía radical. Elaborado por la autora con información tomada de (4-6).

	Radioterapia externa	Braquiterapia	Prostatectomía radical	Vigilancia activa
NCCN	- RTE con IGRT + HT (2-3 años neo/conco/adyuvante) - Hipofraccionamiento Moderado alternativa	En combinación con RTE + HT 2-3 años	PR +/- linfadenectomía pélvica si probabilidad de afectación ganglionar \geq 2% - Si F. adversos (márgenes+, invasión vvss, extensión extracapsular o PSA detectable): RT/ observación - Si N+: HT +/- RT pélvica u observación	
EAU	IMRT + HT curso largo (2-3 años)	IMRT + BT	Opción en casos seleccionados (T3a, GS \geq 8 o PSA >20) o como "tratamiento multimodal" en cT3b-4 o N+.	
AUA	IMRT + IGRT + HT neo/conco/adyuvante			

ternacional de Oncología geriátrica, (4), los pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo tienen un alto riesgo de recaída fuera del volumen irradiado, lo que hace que sea obligatorio utilizar un enfoque de modalidad combinada, que consiste en RTE con IMRT con escalada de dosis, asociado a TDA a largo plazo. La duración de la TDA debe tener en cuenta el performance status, las comorbilidades y el número de factores pronósticos deficientes. Es importante reconocer que la RTE junto con la TDA a corto plazo no mejoró la SG en el CP localizado de alto riesgo, en los ensayos Boston y RTOG 94-13 y 86-10, (15-17) siendo la TDA a largo plazo actualmente recomendado para estos pacientes, aunque aún no sabemos cuánto es el tiempo necesario de la misma.

La combinación de braquiterapia HDR o LDR con RTE +/- TDA es considerada por algunos autores como superior a la monoterapia LDR, RTE o PR (10), sin embargo, no hay ensayos controlados aleatorizados que comparen ambos tratamientos para la enfermedad de alto riesgo.

Cáncer de próstata localmente avanzado: T3-4 NO M0

En la enfermedad localmente avanzada, los ensayos clínicos aleatorizados han establecido claramente que el uso adicional de TDA a largo plazo combinado con RT produce una mejor supervivencia global. Si bien la RT es efectiva en este grupo de pacientes, la RT junto con la TDA combinada es claramente superior a la TDA sola (18, 19).

2.2. Controversia o discusión respecto a indicaciones frente a la cirugía

Durante décadas, las opciones de manejo para pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado han sido: cirugía, radioterapia externa con o sin deprivación androgénica, braquiterapia y observación. Mientras otros tratamientos como la ultrasonografía de frecuencia de alta intensidad y la crioterapia están ganando prominencia, el volumen de evidencia para los resultados a mediano y largo plazo sigue siendo insuficiente para guiar la toma de decisiones de tratamiento. En consecuencia, estos tratamientos no son habitualmente recomendados en las guías de práctica clínica.

Muchos hombres, particularmente aquellos con esperanza de vida menor a diez años y/o tienen cáncer de próstata de bajo riesgo, no se benefician de la intervención activa en términos de supervivencia (20). Para los hombres con esperanza de vida > 10 años, con cáncer de próstata de riesgo intermedio o alto, se recomienda el tratamiento ya sea con cirugía o con radioterapia (4).

Hasta día de hoy, no existía evidencia científica significativa, la cirugía y la radioterapia [generalmente en combinación con terapia de deprivación androgénica (TDA)] se establecían como una eficacia oncológica similar. Por lo tanto, el tratamiento de asesoramiento y la toma de decisiones han sido complejas y predominantemente centrado en los riesgos de la incontinencia urinaria, la disfunción eréctil y otros efectos secundarios radiación específicos, así como, cada vez más, según los efectos secundarios de TDA como han ido apareciendo en la última década. La importancia de la gestión del cáncer de próstata localizado se destaca por su

selección por el Instituto de Medicina como una de las 25 principales prioridades para la investigación de eficacia comparativa (21). En los últimos años, ha surgido un cuerpo significativo de literatura que evalúa la supervivencia y las complicaciones después del tratamiento del cáncer de próstata localizado.

Las revisiones sistemáticas y los estudios con grandes cohortes prospectivas han mostrado efectos particulares en la función urinaria, intestinal y sexual y poco efecto en la calidad de vida general después de tratamientos radicales, pero las comparaciones entre tratamientos contemporáneos han sido obstaculizadas por diferencias en la definición de las variables de resultado, el uso limitado de medidas de resultado validadas y seguimiento corto (22-26).

El único ensayo fase III randomizado publicado hasta la fecha, compara la eficacia y la seguridad de la radioterapia y la cirugía en el tratamiento de cáncer de próstata localizado (7, 27).

En dicho ensayo apoyado por el Instituto Nacional para la Investigación de la Salud, se reclutaron 2664 hombres diagnosticados de cáncer de próstata localizado, tras cribado con PSA entre 1999 y 2009 en el Reino Unido. De ellos 1643 aceptaron ser asignados aleatoriamente a tratamiento con: vigilancia activa, prostatectomía radical o radioterapia externa. Se analizaron entre otras medidas, la efectividad de cada intervención en términos de mortalidad específica por cáncer de próstata y la mortalidad por cualquier causa junto a la incidencia de metástasis y progresión de la enfermedad con un seguimiento mediano de 10 años.

545 hombres fueron asignados al azar a la vigilancia activa, 553 a la prostatectomía radical, y 545 a la radioterapia. La mediana de edad de los participantes fue de 62 años (rango, 50 a 69), el nivel medio de PSA fue de 4,6 ng/ml (rango, 3,0 a 19,9), el 77% tenía tumores con una puntuación de Gleason de 6. El 76% tenían enfermedad en estadio T1c como cabría esperar en una población de pacientes con cánceres diagnosticados previo cribado con PSA. Se trata pues de una población que podríamos considerar contemporánea. No hubo diferencias significativas en la distribución de estos factores pronósticos entre los pacientes asignados a las distintas ramas de tratamiento.

El propósito de la vigilancia activa fue minimizar el riesgo de sobre-tratamiento evitando la intervención radical inmediata y controlando la progresión de la enfermedad con regularidad, de manera que se pudiera dar un tratamiento radical con intención curativa según fuera necesario. El paso de vigilancia a tratamiento se basó en la cinética de PSA a diferencia de la "vigilancia activa" realizada tanto en el estudio Escandinavo (SPCG-4) y en el americano (PIVOT), que no tenía un protocolo previsto para la intervención curativa radical tras la progresión de la enfermedad (31,32).

El protocolo de radioterapia incluyó la deprivación de andrógenos neoadyuvante (3 a 6 meses) y concomitante con radioterapia externa administrada a una dosis total de 74 Gy en 37 fracciones. Los pacientes fueron reevaluados si su PSA alcanzaba un valor de 2,0 ng/ml por encima del

nadir o si había sospecha clínica de progresión. Las opciones de manejo incluyeron monitorización, pruebas adicionales, terapia de rescate o tratamientos paliativos.

En los hombres asignados a la cirugía, los niveles de PSA postoperatorio se midieron cada 3 meses durante el primer año, cada 6 meses durante 2 años, y anualmente a partir de entonces. Se valoró la posibilidad de radioterapia adyuvante o de rescate en pacientes con márgenes positivos, enfermedad extracapsular, o un nivel de PSA postoperatorio de 0,2 ng/ml o superior. En todos los grupos, la deprivación androgénica se ofreció cuando los niveles de PSA alcanzó 20 ng/ml o menos. Se recomendó una prueba de imagen ósea si el nivel de PSA alcanzaba 10 ng/ml.

El objetivo primario del estudio fue la mortalidad por cáncer de próstata, definida como fallecimientos debido al cáncer de próstata o su tratamiento. Los objetivos secundarios incluyeron la mortalidad global, así como las tasas de metástasis, de progresión clínica, el fracaso al tratamiento primario y las complicaciones del tratamiento. La enfermedad metastásica se definió como metástasis óseas, viscerales o ganglionares en pruebas de imagen o niveles de PSA por encima de 100 ng/ml. Se consideró que los pacientes tenían progresión clínica si presentaban alguna de las siguientes características: evidencia de metástasis, diagnóstico clínico de enfermedad T3 o T4, necesidad de deprivación androgénica de larga duración, obstrucción ureteral, fístula rectal o necesidad catéter urinario debido a progresión local. El fracaso tras cirugía se definió como un nivel de PSA de 0,2 ng por mililitro a los 3 meses de la cirugía (33).

De los 1643 hombres que se sometieron a la aleatorización, 14 (1%) se perdieron en el seguimiento, pero los datos sobre las muertes fueron capturados para todos los participantes.

La supervivencia específica por cáncer (figura 3) fue de al menos 98,8% en todos los grupos, y no hubo diferencias significativas entre ellos ($P = 0,48$ log-rank). No hubo evidencia de que entre las diferencias entre grupos en la mortalidad por cáncer de próstata variara según la edad, el ni-

vel de PSA, la puntuación de Gleason o la etapa clínica. Las muertes por cualquier causa también se distribuyeron uniformemente entre los grupos de tratamiento ($P = 0,87$). Estos datos confirman dos hechos relativos al cáncer de próstata localizado sin factores de alto riesgo, primero, no todos los pacientes precisan tratamiento activo tras el diagnóstico, y segundo, la radioterapia externa y la prostatectomía son igualmente efectivas y se asocian al mismo riesgo de muerte por cáncer o por cualquier causa.

Como era de esperar hubo más pacientes cuya enfermedad progresó en el grupo de vigilancia activa que en los grupos de cirugía y radioterapia (112 hombres en el grupo de vigilancia activa, 46 en el grupo de cirugía y 46 en el grupo de radioterapia, $P < 0,001$). No obstante, ni la frecuencia ni la modalidad de progresión fueron distintas cuando se compararon las dos modalidades de tratamiento activo. Hubo 13 progresiones metastásicas en el grupo de cirugía, y 16 en el grupo de radioterapia, ($P = 0,004$). Las progresiones locales fueron 24 en el grupo de cirugía y 21 en el grupo de radioterapia. Tampoco hubo diferencias entre los dos en el número de paciente que iniciaron deprivación androgénica (26 en el grupo de cirugía y 30 en el grupo de radioterapia).

En base a estos resultados, se estimó que 27 hombres tendrían que ser tratados con prostatectomía y 33 con radioterapia en lugar de recibir vigilancia activa para evitar que 1 paciente presente enfermedad metastásica. Un total de 9 hombres necesitarían ser tratados con prostatectomía o radioterapia para evitar que 1 de ellos sufra una progresión clínica.

Los resultados muestran que la muerte por cáncer de próstata en estos hombres es muy baja (un 1% tras una mediana de seguimiento de 10 años), independientemente del tratamiento asignado. La mortalidad por todas las causas fue también baja: aproximadamente del 10%. Estas diferencias demuestran cierta efectividad de la terapia radical inmediata sobre la vigilancia activa, pero no se ha traducido en diferencias significativas en la mortalidad

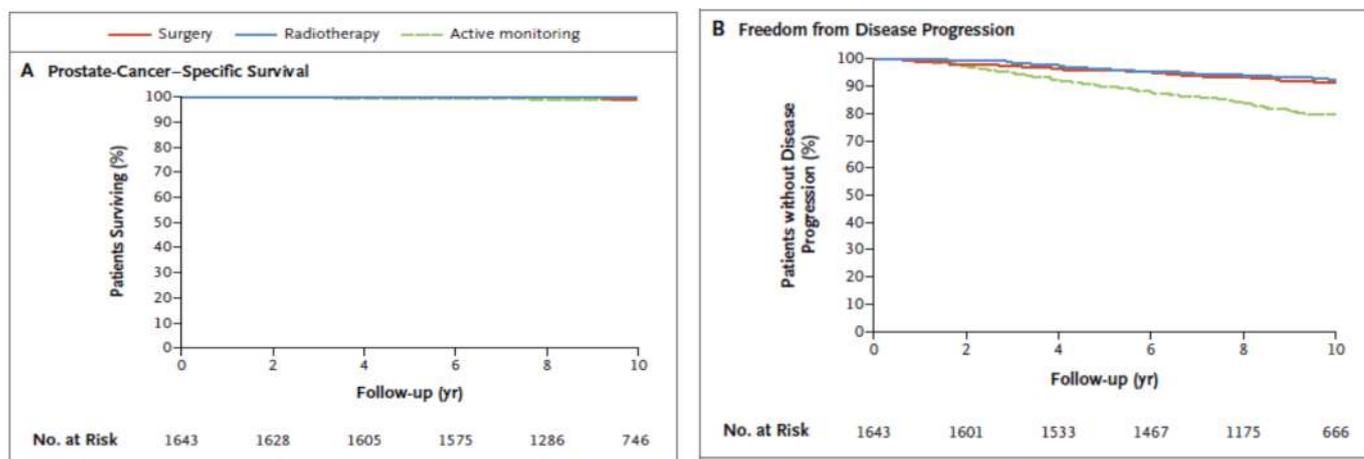


Figura 3. Estimaciones de Kaplan-Meier de supervivencia específica por cáncer de próstata y libre de progresión, según el grupo de tratamiento. El panel A muestra la tasa de supervivencia específica del cáncer de próstata. Las muertes específicas de cáncer de próstata fueron aquellas que fueron definitivamente o probablemente debido al cáncer de próstata o su tratamiento, según lo determinado por un comité independiente de evaluación de la causa de la muerte cuyos miembros no eran conscientes de las asignaciones de tratamiento. El panel B muestra la tasa de enfermedad libre de progresión. La progresión clínica del cáncer de próstata incluía metástasis y muerte por cáncer de próstata o su tratamiento (27).

Tabla 7. Mortalidad por Cáncer de Próstata, Incidencia de Progresión Clínica y Enfermedad Metastásica, y Mortalidad por todas las causas del ensayo ProtecT (27).

Variable	Vigilancia activa (N=545)	Cirugía (N=553)	Radioterapia (N=545)	P
Nº fallecidos durante seguimiento	8	5	4	
Supervivencia específica por cáncer (%) 10 años (IC 95%)	98.8 (97.4-99.5)	99 (97.3-99.6)	99,6 (98.4-99.9)	
Nº muertes por CP	8	5	4	
Muertes por cáncer de próstata por 1000 personas año	1.5 (0.7-3)	0.9 (0.4-2.2)	0.7 (0.3-2)	0.48
Nº hombres con progresión clínica	112	46	46	
Progresión clínica por 1000 personas año (IC 95%)	22.9 (19-27.5)	8.9 (6.7-11.9)	9 (6.7-12)	<0.001
Nº hombres con enfermedad metastásica	33	13	16	
Metástasis a distancia por 1000 personas año (IC 95%)	6.3 (4.5-8.8)	2.4 (1.4-4.2)	3 (1.9-4.9)	0.004
Nº de muertes por cualquier causa	59	55	55	
Muerte por todas las causas por 1000 personas año (95% IC)	10.9 (8.5-14.1)	10.1 (7.8-13.2)	10.3 (7.9-13.4)	0.87

global o por enfermedad (31, 34). El fracaso del tratamiento se produjo en 18 hombres en el grupo de cirugía y en 55 hombres en el grupo de radioterapia. Las intervenciones radicales fueron recibidas por 291 hombres en el grupo de vigilancia activa, con 56 (19%) recibiendo tratamiento dentro de los 9 meses después de la asignación al azar.

Las guías sugieren que los hombres con enfermedad de bajo volumen y bajo riesgo deben ser seguidos sin intervención inmediata (35). La vigilancia activa en esas cohortes durante un período de 15 años ha producido una mortalidad específica de la enfermedad de 0,1 a 1,5%, dependiendo de la definición de bajo riesgo o de muy bajo riesgo (36,37).

Concluyendo, el ensayo ProtecT ha demostrado que los tres grupos de tratamiento tuvieron tasas de supervivencia similares, muy altas después del tratamiento, pero se observaron mayores tasas de metástasis y progresión de la enfermedad en el grupo de vigilancia activa que en los dos grupos de tratamiento radical. En este contexto, entender los efectos de los tratamientos y cómo los tratamientos afectan en la calidad de vida de los hombres se convierte en crucial para la toma de decisiones.

2.3. Complicaciones/Toxicidad de la radioterapia en el cáncer de próstata

2.3.1. Toxicidad Radioterapia Externa

La RTE con técnicas contemporáneas es un tratamiento bien tolerado. Para cuantificar la toxicidad, la Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) ha desarrollado escalas de morbi-

lidad aguda (aquella que aparece durante el tratamiento radioterápico o 6 meses tras la finalización del mismo) y tardía (aquella que aparece después de 6 meses de la finalización de la RT) (38). La morbilidad basada en las escalas generadas por el paciente generalmente es más precisa que la generadas por los profesionales (39). Ver Anexo 1.

- **Toxicidad gastrointestinal.** La toxicidad gastrointestinal aguda durante la RT puede manifestarse como proctitis o enteritis mediante síntomas rectales como diarrea, tenesmo y sangrado durante y poco después de la radioterapia. Su frecuencia oscila entre el 5 al 30% dependiendo de la definición utilizada, la dosis de radiación y el volumen de tratamiento, como además se confirma en el el ensayo ProtecT (27). Los síntomas incluyen dolor abdominal tipo cólico, tenesmo rectal, urgencia y aumento en el número de deposiciones. Por lo general, se pueden controlar con medicación antidiarreica o preparaciones antiinflamatorias tópicas. Una vez que se finaliza el tratamiento con RTE, los síntomas agudos generalmente desaparecen entre tres y ocho semanas.

Los efectos secundarios gastrointestinales pueden persistir en un número pequeño de pacientes dando lugar a diarrea persistente, tenesmo, urgencia rectal o hematoquecia (198), (199). Las estenosis rectales o anales, la incontinencia fecal, las úlceras y la perforación son raras. Cuando se usan las técnicas modernas de RT (IMRT, IGRT...) y la dosis al recto es limitada, la tasa de efectos gastrointestinales clínicamente significativos tras RT a altas dosis es similar a la observada en hombres que recibían dosis más bajas de RT (42-44).

- **Toxicidad genitourinaria.** Los síntomas agudos son generalmente autolimitados, Predominan los síntomas irritativos que incluyen aumento en la frecuencia miccional, disuria y/o urgencia debido a cistitis, uretritis o ambos, (42-45), a veces aparece incontinencia acompañada de urgencia miccional en el contexto de una vejiga hiperactiva. El riesgo de incontinencia urinaria tras RTE, se puede considerar en general muy bajo con tasas del 0-10% dependiendo de la definición usada (46). La incontinencia urinaria tras RT sera objeto de discusión más adelante en este documento (Apartado 2.5).

Los síntomas agudos generalmente se resuelven en menos de cuatro semanas tras la finalización de la radioterapia. Los efectos secundarios genitourinarios tardíos son relativamente poco comunes en pacientes tratados con técnicas contemporáneas. En pacientes que presentan síntomas obstructivos o irritativos graves antes del tratamiento, la RTE puede incluso mejorar el estado funcional, presumiblemente al disminuir el tamaño de la próstata (47). Otras toxicidades genitourinarias tardías poco frecuentes incluyen estenosis uretrales, cistitis intersticial, hematuria y desarrollo de vejiga rádica (48).

- **Disfunción sexual.** La disfunción sexual es un término general que incluye pérdida de la libido, disfunción eréctil, pérdida de la función eyaculatoria, infertilidad y problemas psicosexuales. El riesgo de pérdida de la función sexual tiene una influencia importante en las decisiones que toman los hombres y sus parejas sobre el tratamiento del cáncer de próstata, la incidencia de la misma tras RTE ha sido ampliamente estudiada. Los factores que predicen el riesgo de su desarrollo son la administración de TDA, el nivel previo de PSA (<4 ng/ml versus ≥4 ng/ml) y la calidad de vida relacionada con la salud sexual previa al tratamiento (49). Los aspectos técnicos de la administración de RT pueden influir en la disfunción eréctil inducida por RT (50,51).

La literatura sugiere que el riesgo de impotencia se podría reducir significativamente si se evita la irradiación de las estructuras vasculares que intervienen en la erección (52). Las formas más sofisticadas de administración de RTE, como IMRT, pueden limitar la dosis al bulbo peneano en comparación con RTE-3D (53).

Los inhibidores de la fosfodiesterasa (sildenafil, vardenafil, tadalafilo) son más efectivos que el placebo en el tratamiento de la disfunción eréctil inducida por RTE (54-56).

El uso diario de inhibidores de la fosfodiesterasa para la rehabilitación del pene durante y después de la RTE se ha estudiado en dos ensayos aleatorizados relativamente grandes, pero el valor de este enfoque comparado con el uso esporádico antes de las relaciones sexuales con penetración sigue siendo incierto.

- Los hombres que toman anticoagulación parecen tener mayor riesgo de hemorragia por cistitis o protitis rádica. En una serie retrospectiva de una sola institución que incluía 568 hombres tratados con RTE (RTE-3D o IMRT), el riesgo de sangrado crónico grado 3 o mayor fue mayor en los hombres en tratamiento con warfarina o clopidogrel en comparación con los que no estaban anticoagulados

(15.5 versus 3.6%) (57). El sangrado gastrointestinal fue más común que el sangrado del tracto urinario, generalmente suele ser autolimitado y rara vez requiere transfusión.

- **Astenia:** la fatiga es común después de la RT. Estudios prospectivos han demostrado que la fatiga está presente antes del tratamiento en hombres con cáncer de próstata y que su incidencia y gravedad aumentan durante el tratamiento (58, 59).

Dos ensayos aleatorizados encontraron que el ejercicio aeróbico y de resistencia mejoró la fatiga a corto plazo, y el ejercicio de resistencia puede ofrecer beneficios de acondicionamiento adicionales (60, 61). (Consulte "Fatiga relacionada con el cáncer: prevalencia, detección y evaluación clínica", sección "Radioterapia").

- **Fracturas por insuficiencia ósea:** las fracturas por insuficiencia son un subtipo de fractura por estrés que puede deberse al estrés fisiológico del hueso debilitado. Estos ocurren de manera poco común después de RTE para cáncer de próstata. Se cree que estas fracturas se deben a una lesión por la radiación a la microcirculación del hueso.

En una serie retrospectiva de 134 pacientes tratados por cáncer de próstata, se diagnosticaron fracturas clínicamente sintomáticas por insuficiencia en ocho pacientes (6%) (62). Todos habían sido tratados con RTE-3D la pelvis entera o IMRT para enfermedad localmente avanzada o ganglios linfáticos regionales positivos. Siete de los ocho también habían sido tratados con TDA, lo que puede haber contribuido al riesgo de fracturas por insuficiencia. Los pacientes presentaron dolor lumbar o pélvico y fueron diagnosticados a una mediana de 20 meses después de la RT. En los estudios de imágenes, todos tenían fracturas en el sacro y la afectación del hueso púbico estaba presente también en dos casos. Todos los pacientes fueron manejados con reposo y analgésicos. Ninguno de los pacientes tenía evidencia bioquímica o por imagen de enfermedad metastásica cuando presentaban fracturas por insuficiencia o durante el seguimiento posterior (mediana de 40 meses).

- **Tumores radioinducidos:** aunque la RTE parece estar asociada con un pequeño aumento en la incidencia de cáncer de vejiga y cáncer rectal, el riesgo de morir de una neoplasia maligna secundaria a los 10 a 15 años es muy pequeño y parece ser de una magnitud similar a la mortalidad perioperatoria asociada con prostatectomía radical (63-65).

Los datos más completos provienen de una revisión sistemática que incorporó datos de 19 estudios de registro de tumores, 21 estudios institucionales y 6 estudios que informaron de la mortalidad debida a segundas neoplasias primarias (63). Aunque los resultados variaron de un estudio a otro, los autores concluyeron que hay un pequeño aumento en el riesgo de cáncer de vejiga y cáncer de recto en pacientes tratados con RTE en comparación con pacientes con cáncer de próstata que no recibieron radiación. Sin embargo, estas diferencias no estuvieron consistentemente presentes en los estudios

que comparaban la incidencia del cáncer con la población general. Además, dado que la mayoría de estos estudios usan pacientes tratados quirúrgicamente como grupo de control y los pacientes tratados con prostatectomía radical tienen una razón de riesgo de 0.45 para segundos cánceres, esto puede llevar a una sobreestimación verdadero riesgo de cáncer inducido por RT (64).

El riesgo de neoplasias mieloides relacionadas con la radioterapia se analizó en un análisis retrospectivo de 10.924 pacientes tratados por cáncer de próstata entre 1986 y 2011 (66). El tratamiento consistió en RTE, braquiterapia o prostatectomía radical en 2183 (20%), 2936 (27%) y 5805 (53%) casos, respectivamente. El síndrome mielodisplásico fue diagnosticado en 31 casos; no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento ni hubo una mayor incidencia en comparación con los registros basados en la población.

2.3.2. Toxicidad braquiterapia

Tanto la braquiterapia LDR como la HDR son bien toleradas por los pacientes, con un riesgo reducido de toxicidad. El riesgo de incontinencia urinaria es mucho menor en comparación con PR (67). Los estudios comparativos también han demostrado un menor riesgo de disfunción eréctil después de la braquiterapia LDR que después de la cirugía (67).

- **Braquiterapia LDR:** La mayoría de los pacientes se recupera rápidamente después de la braquiterapia LDR, regresando a sus actividades diarias habituales en cuestión de días. El perfil de toxicidad aguda parece ser similar para I125, Pd103 y Cs131. La toxicidad urinaria aguda es común, y la mayoría de los pacientes experimentan síntomas obstructivos y/o irritativos inmediatos. Alrededor de un tercio de los pacientes experimentan una exacerbación temporal de sus síntomas 2-3 semanas después del implante, con una disminución en los resultados del IPSS (puntuación internacional para los síntomas prostáticos), (anexo 2) que duran una mediana de 3 meses. La retención urinaria tardía es rara (<3%) y puede requerir autosondaje intermitente (68, 69). Los síntomas alcanzan un pico a los 3-6 meses, pero vuelven a la función urinaria basal en 1-3 años (68, 70, 71).

La función urinaria medida mediante IPSS sufre un deterioro moderado a los 3 meses, volviendo a niveles cercanos al pretratamiento al año.

Las estenosis urinarias pueden ocurrir en el 1.7% de los pacientes y pueden llevar a la retención urinaria (69). La incontinencia urinaria es rara y ocurre en <1% de los casos (72).

En comparación con la RTE, los síntomas agudos rectales son leves y poco comunes después de la braquiterapia. El sangrado rectal tardío puede ocurrir en hasta el 30% de los pacientes y generalmente es clínicamente insignificante (73). La ulceración rectal o las fístulas recto-prostáticas que requieren colostomía son extremadamente raras y generalmente siguen a traumatismos o procedimientos anorrectales realizados sobre las áreas de mucosa rectal expuestas a dosis significativas de RT (74).

Respecto a la función eréctil, suele preservarse en pacientes más jóvenes con una función eréctil pretratamiento normal. Un estudio de más de 1400 hombres informó tasas de preservación de la potencia a 8 años del 80% para hombres <60 años, 60% para personas entre 60-69 años y 30% para personas mayores de 70 años (75). En general, la función eréctil se mantiene en el 50% de los pacientes a los 8 años. Si bien puede haber un deterioro de la función eréctil en los primeros 3 años con un deterioro adicional leve observado en un seguimiento más prolongado. Es importante destacar que los estudios comparativos han demostrado un menor riesgo de disfunción eréctil después de la braquiterapia LDR que tras la prostatectomía (67, 68).

- **Braquiterapia HDR:** Los efectos secundarios de la braquiterapia HDR son similares a los de la braquiterapia LDR. Los efectos secundarios tienden a ser menos intensos y más cortos, incluso cuando se combinan con RTE. Se resuelven rápidamente en un 90% de los pacientes a los 3 meses (75). La retención urinaria tardía puede aparecer en el 2% de los pacientes (76). Las estenosis uretrales son poco frecuentes, con una prevalencia del 1-2% (75). Se han observado tasas similares de incontinencia urinaria a las de la braquiterapia LDR (30).

Los síntomas rectales agudos son infrecuentes, si bien, son algo más frecuentes si se combinan con la RTE. Se han comunicado tasas de sangrado rectal o proctitis tardía en < 5% de los pacientes (77). El riesgo de disfunción eréctil en hombres sometidos a braquiterapia HDR combinada con RTE es mayor que con braquiterapia LDR en monoterapia (78).

2.4. Controversia o discusión respecto a toxicidad y calidad de vida frente a la cirugía

En el ensayo ProtecT (27) del que se ha hablado hasta ahora, 1643 pacientes completaron los cuestionarios de calidad de vida antes del diagnóstico, a los 6 y a los 12 meses después de la aleatorización, y anualmente después. Los pacientes completaron medidas validadas que evaluaron la función urinaria, intestinal y sexual y efectos específicos sobre la calidad de vida, la ansiedad, la depresión y la salud en general. La calidad de vida relacionada con el cáncer se evaluó a los 5 años. Se analizaron datos completos a los 6 años de acuerdo con el principio de intención de tratar. La tasa de finalización del cuestionario durante el seguimiento fue superior al 85% para la mayoría de las medidas.

De los tres tratamientos, la prostatectomía tuvo el mayor efecto negativo sobre la función sexual y la continencia urinaria, y aunque hubo cierta recuperación, estos resultados siguieron siendo peores en el grupo de prostatectomía comparado con los otros dos. El efecto negativo de la radioterapia junto con la terapia de deprivación androgénica neoadyuvante sobre la función sexual fue mayor a los 6 meses, pero se recuperó levemente manteniéndose estable después. La radioterapia tuvo poco efecto sobre la continencia urinaria. La función intestinal fue peor en el grupo de radioterapia a los 6 meses que en los otros grupos, pero luego se recuperó parcialmente, excepto en

lo referente a la presencia de sangre en heces. La micción y la nicturia fueron peores en el grupo de radioterapia a los 6 meses, luego se recuperaron parcialmente y a los 12 meses se igualó a la de los pacientes quirúrgicos. Sin embargo,

no se observaron diferencias significativas entre los grupos en medidas de ansiedad, depresión, o la calidad de vida general relacionada con la salud o relacionada con el cáncer.

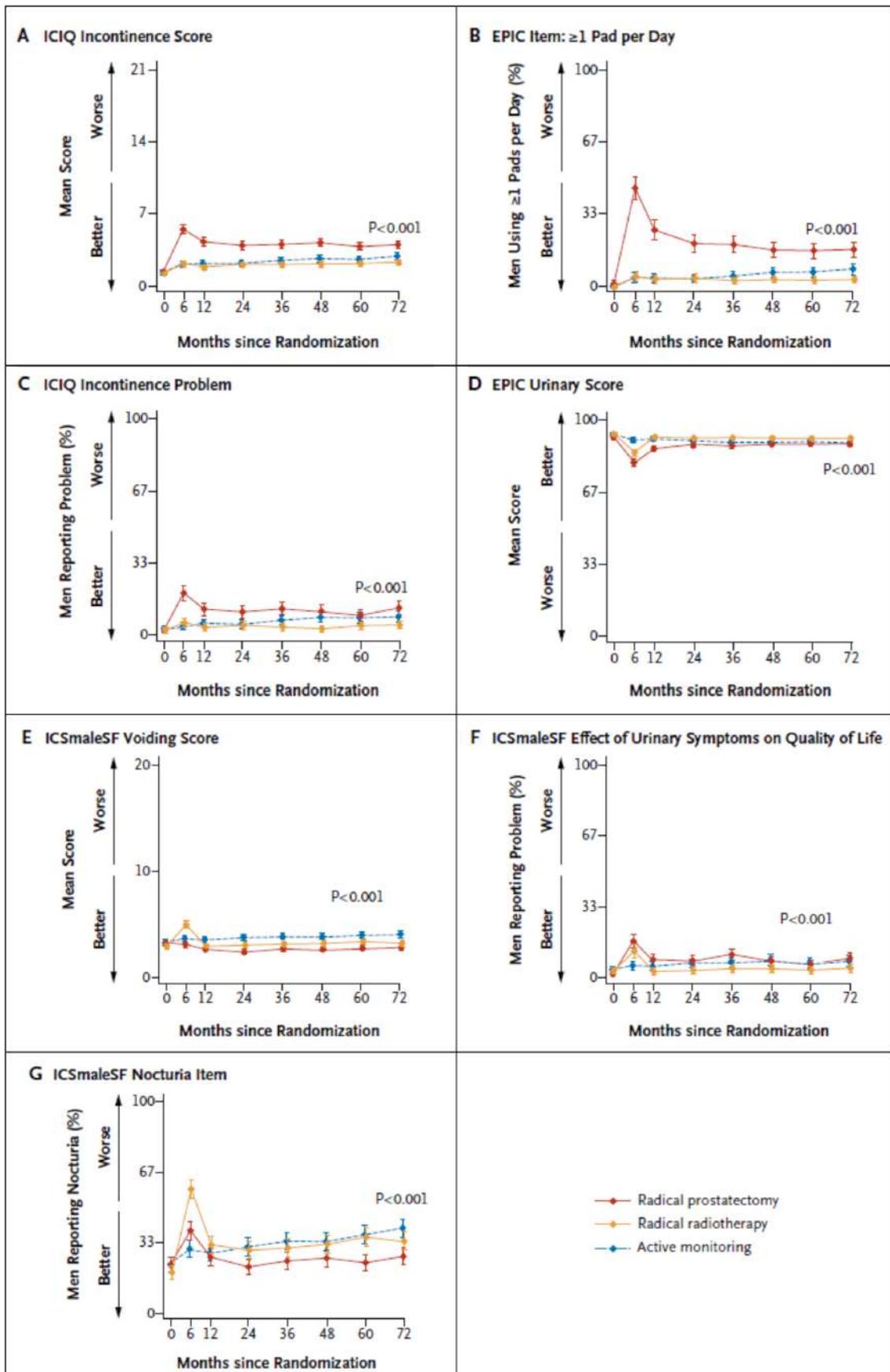


Figura 4. Resultados de la función urinaria y efecto en la calidad de Vida. Tomado de (27).

Los resultados generados por el paciente se obtuvieron a partir de escalas validadas para la función urinaria, sexual e intestinal incluyendo el Cuestionario Internacional de Consulta sobre Incontinencia (ICIQ) (Anexo 3), el Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC) (Anexo 4), el cuestionario de la Sociedad Internacional de Continencia (ICS maleSF). La calida de vida percibida por el paciente se evaluó a partir del Medical Outcomes Study 12-Punto Short Form Health Survey general (SF-12) (Anexo3). La ansiedad y la depresión fueron medidas mediante la Anxiety and Depression Scale (HADS) (Anexo 5). La calidad de vida relacionada con el cáncer fue medida mediante la escala EORTC QLQ-C30 (Anexo 6). Los análisis se realizaron de acuerdo con el principio de intención de tratar.

Las medidas de resultado informadas por el paciente en este ensayo incluyeron dominios claves recomendados por grupos internacionales, (24, 79) y siguieron las pautas de notificación (80) para proporcionar comparaciones imparciales de los efectos de la prostatectomía estandarizada, la radioterapia y las estrategias de manejo de vigilancia activa para cáncer de próstata clínicamente localizado detectado por PSA.

Función urinaria y su efecto sobre la calidad de vida

La prostatectomía tuvo el mayor efecto negativo en la continencia urinaria a los 6 meses, y aunque hubo alguna recuperación, la incontinencia urinaria siguió siendo peor en el grupo de la prostatectomía que en el grupo de radioterapia a lo largo de todo el estudio (P < 0,001). La radioterapia tuvo poco efecto sobre la continencia urinaria.

El 46% de los pacientes prostatectomizados usaron almohadillas absorbentes a los 6 meses tras el tratamiento comparado con un 5% en el grupo de radioterapia. A los seis años de seguimiento el 17% de los hombres en el grupo de prostatectomía seguían utilizando las almohadillas, en comparación con el 4% en el grupo de radioterapia (Figura 4B). El impacto de la incontinencia urinaria sobre la calidad de vida fue peor en el grupo de prostatectomía durante 2 años, pero posteriormente se aproximó al de la radioterapia (Figura 4C). Un patrón similar se muestra para los resultados que combinan los síntomas del tracto urinario inferior y la incontinencia (figuras 4D y 4F).

Se muestran los efectos de los tratamientos sobre la función urinaria (incluida la incontinencia urinaria) y la calidad de vida. Las puntuaciones de incontinencia en el cuestionario (ICIQ), mostradas en el Panel A, oscilan entre 0 y 21. El panel B muestra el porcentaje de hombres que usaron una o más almohadillas absorbentes por día para la incontinencia urinaria, según lo evaluado por el cuestionario (EPIC).

En el Panel C, los porcentajes mostrados corresponden hombres que reflejaron un problema de incontinencia moderada a severa, según lo evaluado por el ICIQ. Las puntuaciones urinarias EPIC, mostradas en el Panel D, comprenden varios síntomas urinarios, incluyendo la incontinencia. Las puntuaciones se calculan mediante la transformación lineal de las puntuaciones en bruto y oscilan entre 0 y 100. Las puntuaciones de vaciamiento del cuestionario ICSmaleSF, mostradas en el Panel E, oscilan entre 0 y 20. El Panel F muestra el porcentaje de hombres que expresan que los síntomas urinarios afectaron en cierta medida a su calidad de vida, y el Panel G, el porcentaje de hombres que reportaron nicturia al menos dos veces por noche, ambos evaluados por el ICSmaleSF.

Función Sexual y su efecto en la calidad de vida

La función eréctil empeoró a los 6 meses en todos los hombres, con claras diferencias entre los grupos de tratamiento (P <0,001) (Figura 5A). Al inicio del estudio, el 67% de los hombres refirieron erecciones suficientemente firmes para el coito, pero a los 6 meses esta tasa bajó, al 22% en el grupo de radioterapia y al 12% en el grupo de prostatectomía. La función eréctil se mantuvo peor en el grupo de prostatectomía a lo largo de todo el seguimiento, y aunque hubo cierta recuperación a los 36 meses (21% con erecciones suficientemente firmes para el coito), las cifras disminuyeron de nuevo al 17% a los 6 años. En el grupo de radioterapia, el porcentaje de hombres que reflejaron erecciones suficientemente firmes para el coito aumentó entre 6 meses y 12 meses y luego disminuyó nuevamente a 27% a los 6 años. Se observaron patrones muy similares en los grupos de tratamiento y en el tiempo para las otras medidas de la función sexual general y su efecto sobre la Calidad de vida (figuras. 5B a 5E).

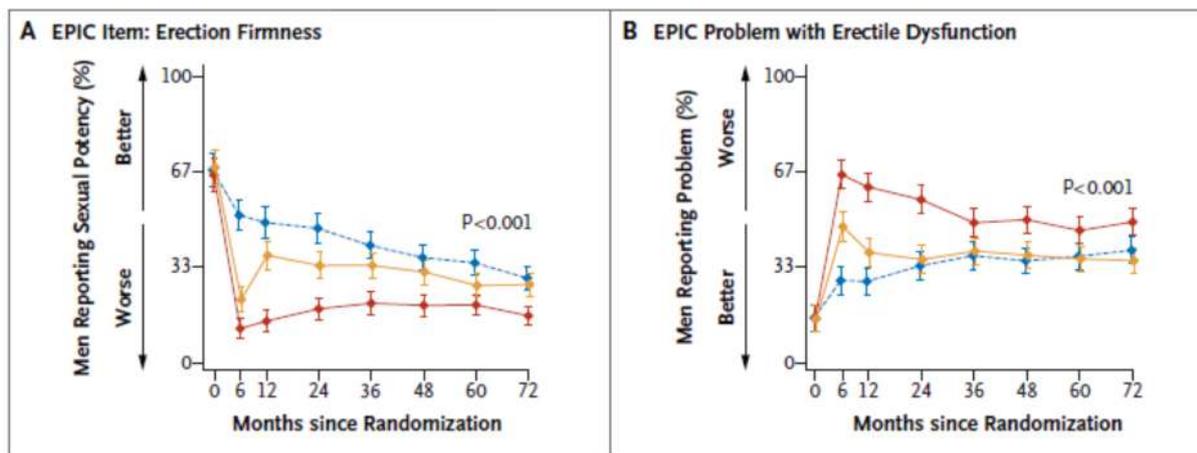


Figura 5. Resultados de la función sexual y el efecto sobre la calidad de vida. Tomado de (27).

Se muestran los efectos de los tratamientos sobre la función sexual (incluyendo la disfunción eréctil) y la calidad de vida. El panel A muestra el porcentaje de hombres que presentan erecciones lo suficientemente firmes como para tener relaciones sexuales. En el Panel B, los porcentajes de hombres que comunican un problema de moderado a grave de disfunción eréctil. Las puntuaciones de la función sexual EPIC, que se muestran en el Panel C, oscilan entre 0 y 100. Las puntuaciones sexuales de EPIC, mostradas en el Panel D, oscilan entre 0 y 100. En el Panel E, los porcentajes corresponden a hombres que informaron un moderado-severo en la calidad de vida sexual (27).

Función y efecto intestinal y su impacto sobre la calidad de vida

La función intestinal y el efecto de los hábitos intestinales sobre la calidad de vida se mantuvieron sin cambios en el grupo de prostatectomía. Tras radioterapia los resultados fueron significativamente peores a los seis meses (figuras 6A, 6B y 6F). El porcentaje de hombres que informaron de incontinencia fecal y heces blandas fue similar en todo el tratamiento (figuras 6C y 6D), pero el porcentaje de hombres que reportaron sangre en heces a partir del segundo año fue mayor en el grupo de radioterapia que en el de la

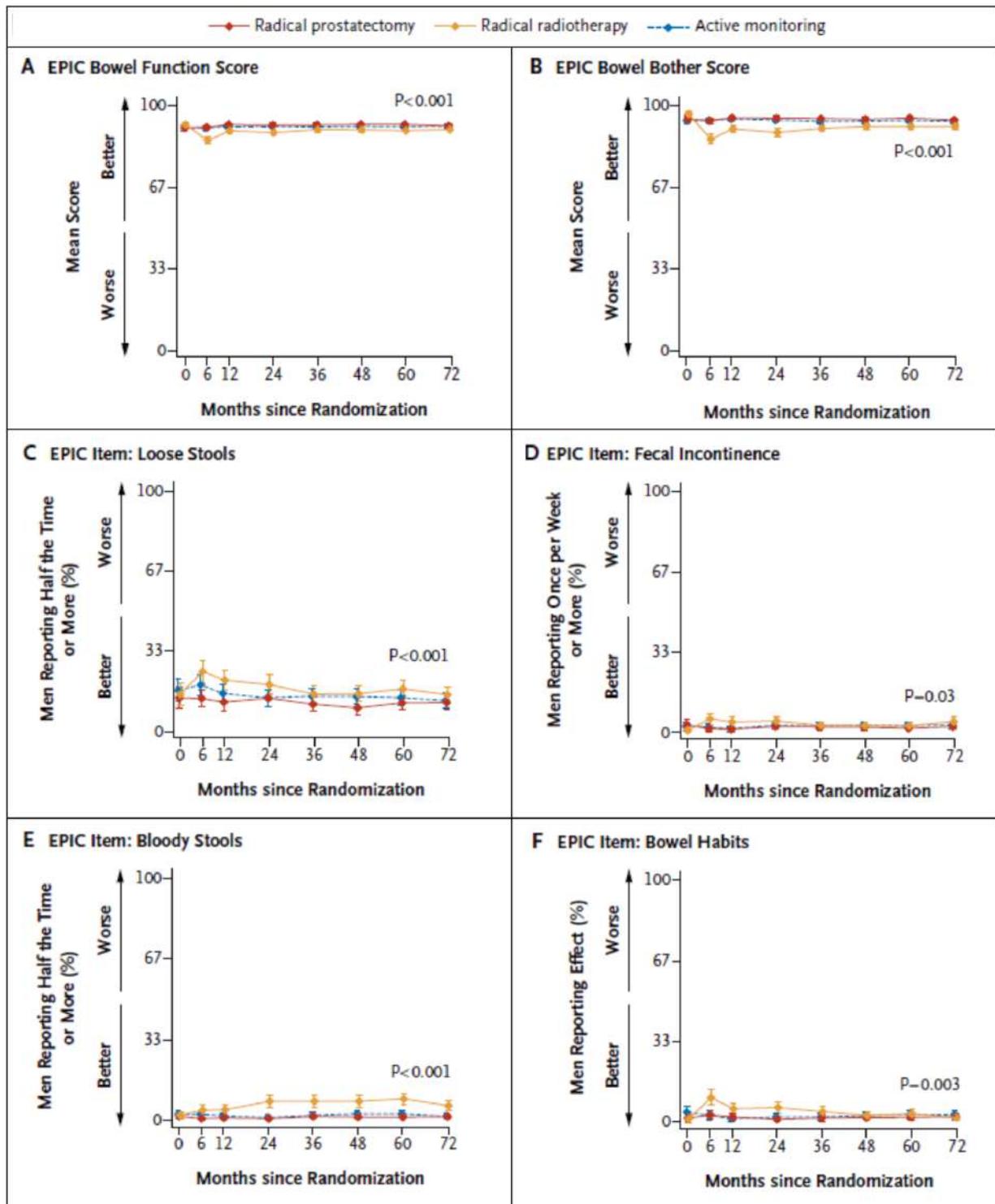


Figura 6. Resultados de la función intestinal y efecto en la calidad de vida. Tomado de (238).

prostatectomía (figura 6E). Las puntuaciones en calidad de vida también fueron un poco peores en el grupo de radio-terapia comparados con la cirugía.

Se muestran los efectos de los tratamientos sobre la función intestinal y la calidad de vida. En el Panel A, las puntuaciones de la función intestinal EPIC oscilan entre 0 y 100. En el Panel B, las puntuaciones de EPIC en el intestino oscilan entre 0 y 100. En el Panel C, los porcentajes son para hombres que informaron tener heces blandas la mitad del tiempo o más. En el Panel D, los porcentajes son para los hombres que informaron tener incontinencia fecal al menos una vez por semana. En el Panel E, los porcentajes son para los hombres que informaron tener heces sanguinolentas la mitad del tiempo o más. En el Panel F, los porcentajes son para hombres que reflejaron un efecto negativo de moderado a severo en los hábitos intestinales (27).

Calidad de vida relacionada con la salud

Las comparaciones de la calidad de vida relacionada con la salud no revelaron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en las puntuaciones de salud física y mental de la medida de salud general SF-12, en las puntuaciones en la HADS o en cualquiera de las puntuaciones de escala de síntomas o función de la EORTC QLQ-C30 a los 5 años (figura 7).

Se muestran los efectos de los tratamientos sobre la calidad de vida relacionada con la salud. SF-12 Health score (Panel

A) y SF-12 mental SCORE (Panel B) de 0 a 100. La figuras C y D indican los porcentajes de pacientes que fueron evaluados con el uso de la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS) y que muestran un riesgo significativo de sufrir episodios relevantes de ansiedad y depresión respectivamente (27).

La escasez de datos publicados, la falta de coherencia en las definiciones de los resultados y la variabilidad en el momento de la evaluación limitan la capacidad de de comparar los resultados del ensayo ProtecT directamente con los de otros ensayos aleatorizados o estudios de cohortes. Con respecto a la función eréctil y el uso de almohadillas para la incontinencia urinaria; los hallazgos en el ensayo ProtecT fueron similares a los del ensayo SPCG-4 y PIVOT (81, 83).

Los resultados ligeramente peores en las cohortes observacionales podrían estar relacionado con los sesgos de edad o de selección (84, 85).

Otros estudios también informaron resultados similares para las evaluaciones de los aspectos generales relacionados con la salud o psicológicos de la calidad de vida (22, 33, 82).

3. CONCLUSIONES

Durante décadas, las opciones de manejo para pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado han

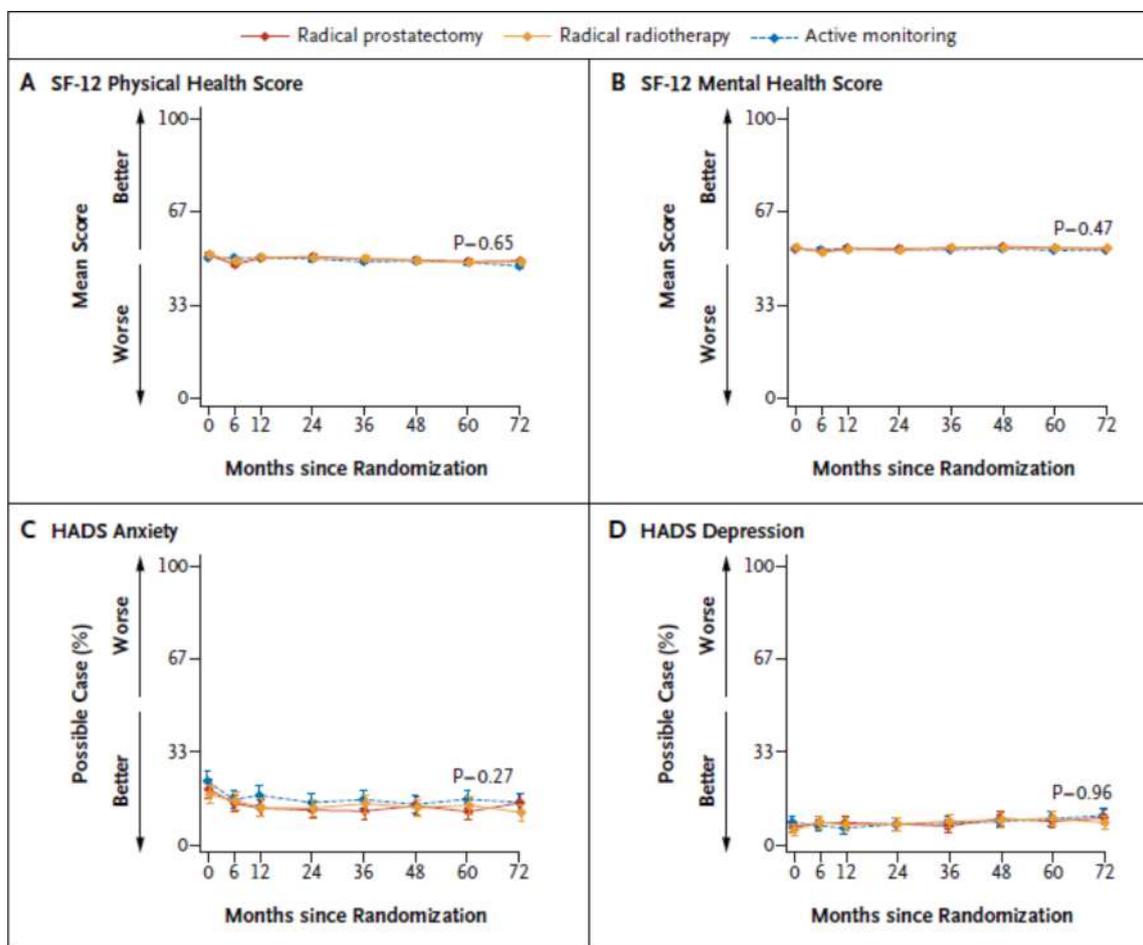


Figura 7. Resultados de la calidad de vida relacionada con la salud. Tomado de (27).

Tabla 8. Toxicidad RTE, PR y vigilancia activa a los 6 meses y 6 años. Elaborado por la autora a partir de los resultados del ensayo Protect (27). FMD: frecuencia miccional diurna, GU: genitourinario, GI: gastrointestinal, RTE: radioterapia externa.

				CIRUGÍA	RTE	VIGILANCIA ACTIVA	
GU	Incontinencia Uso almohadillas absorbentes	6 meses		46%	5%	4%	
		6 años		17%	4%	8%	
	Síntomas irritativos obstructivos Globalmente a los 6 meses peor grupo RTE y posteriormente al año se equilibran salvo nicturia que sigue siendo algo peor en RTE respecto CIA	FMD <3h	6 meses	46%	55%	35%	
			6 años	33%	33%	35%	
		Nicturia ≥2	6 meses	39%	59%	31%	
			6 años	27%	34%	41%	
GI	Mayor frecuencia hábito intestinal o heces sueltas + de la mitad del tiempo	6 meses		14%	25%	20%	
		6 años		12%	15%	13%	
	Incontinencia fecal >1 vez semana	6 meses		1%	5%	2%	
		6 años		2%	4%	3%	
	Rectorragia ≥mitad de las deposiciones	6 meses		0.3%	3.8%	2%	
		6 años		1%	5.6%	1.3%	
Función sexual	67% inicial erecciones suficientemente firmes para el coito		6 meses		12%	22%	52%
			6 años		17%	27%	30%

sido: cirugía, radioterapia externa con o sin deprivación androgénica, braquiterapia y observación. Mientras otros tratamientos como la ultrasonografía de frecuencia de alta intensidad y la crioterapia están ganando prominencia, el volumen de evidencia para los resultados a mediano y largo plazo sigue siendo insuficiente para guiar la toma de decisiones de tratamiento. En consecuencia, estos tratamientos no son habitualmente recomendados en las guías de práctica clínica.

Está demostrado que tanto la radioterapia como la cirugía son opciones igualmente efectivas en el cáncer de próstata localizado, con perfil de efectos secundarios diferentes, pero que aportan la misma calidad de vida a los pacientes.

4. ANEXOS

Anexo 1. Escalas de valoración de la toxicidad no generadas por el paciente

1. Escala Common Toxicity Criteria (CTC)

En 1982 la NCI desarrolló los CTC como criterios de valoración de la toxicidad de los tratamientos con quimioterapia, para su utilización en los ensayos clínicos, el 27 de Noviembre de 2017 se publicó la versión 5 cuyo objetivo era clasificar los efectos adversos en 5 grados en relación a la severidad del efecto adverso:

- Grado 1, leve: asintomáticos o síntomas leves; indicada la observación clínica únicamente; no está indicada ninguna intervención.
- Grado 2, moderado: indicada intervención mínima, local o no invasiva; limitando las actividades básicas de la vida

diaria instrumentales apropiada según la edad (usar el teléfono, manejar el dinero...).

- Grado 3, grave o médicamente significativo, pero no con riesgo inmediato para la vida; hospitalización o prolongación de la hospitalización indicada; limitando el autocuidado de las actividades básicas de la vida diaria (baño, vestirse y desvestirse, manejar su medicación...).
- Grado 4 consecuencias que ponen en peligro la vida; intervención urgente indicada.
- Grado 5 Muerte relacionada con el efecto adverso.

2. RTOG/EORTC

En 1983 se publicaron los criterios de toxicidad de la radioterapia elaborados por la RTOG y la EORTC (86) que diferencian entre toxicidad aguda y toxicidad crónica y son los más utilizados en la práctica clínica en Oncología Radioterápica, no toxicidad se considera grado 0 y la muerte del paciente directamente relacionada con la toxicidad se considera grado 5. A diferencia con la CTCAE en esta escala se evalúa la toxicidad por órganos, no por efectos adversos.

3. LENT/SOMA

En 1995, en la conferencia de consenso de efectos tardíos en tejidos normales se introdujo una nueva escala de toxicidad tardía, desarrollada también por la RTOG y la EORTC denominada SOMA/LENT (Subjective, Objective, Management and Analytic /The Late Effects on Normal Tissues).

El objetivo principal de esta nueva escala era conseguir un sistema de clasificación de la toxicidad tardía de los

Tabla 9. Grados toxicidad de síntomas tras radioterapia por RTOG. (Rubin P. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31:1035.

Grado	
0	No síntomas
1	Síntomas leves que no requieren tratamiento
2	Síntomas que responden con manejo simple y no tiene efectos en calidad de vida
3	Síntomas que afectan a la vida diaria, podrían necesitar hospitalización o intervención quirúrgica menor (ejemplo dilatación uretral)
4	Intervención quirúrgica mayor o necesidad de estancia larga en hospital (ejemplo laparotomía, colostomía o cistectomía)
5	Complicaciones que pueden llevar a la muerte del paciente

diferentes órganos como resultado del tratamiento multidisciplinar del cáncer, es decir, considerando la toxicidad producida por radioterapia, quimioterapia y cirugía. Para su correcta utilización es imprescindible disponer de la puntuación basal (antes del tratamiento).

En esta escala se valora para cada órgano incluido en el campo de irradiación, 4 aspectos:

1. Subjetivo: descripción de síntomas como por ejemplo dolor,

- Objetivo: signos tales como edema o pérdida de peso que pueden detectarse en la exploración física,
- Manejo: posibilidad de tratamiento y de reversibilidad de la toxicidad, y
- Analítica: test especiales de laboratorio o técnicas de imagen (TC, RM) y procedimientos cuantificables.

Dependiendo de la severidad de la toxicidad, hay 4 grados para cada apartado:

- Grado 1: síntomas menores que no requieren tratamiento
- Grado 2: síntomas moderados que precisan tratamiento conservador
- Grado 3: síntomas severos que tienen un impacto significativo negativo en la actividad diaria y que requieren tratamiento agresivo
- Grado 4: daño funcional irreversible que precisa intervención mayor terapéutica.

El grado 5 es la muerte del paciente o pérdida del órgano directamente relacionada con la toxicidad. La puntuación global se obtiene calculando la puntuación media, de esta forma puede ocurrir que una toxicidad grado 4 quede enmascarada por toxicidades bajas de otros apartados.

Anexo 2. Cuestionario IPSS (puntuación internacional de los síntomas prostáticos)

	Ninguna	Menos de 1 vez de cada 5	Menos de la mitad de las veces	Aprox. la mitad de las veces	Más de la mitad de las veces	Casi siempre
Vaciado incompleto: Durante el último mes, ¿cuántas veces ha tenido la sensación de no vaciar completamente la vejiga al terminar de orinar?	0	1	2	3	4	5
Frecuencia: Durante el último mes, ¿cuántas veces ha tenido que volver a orinar antes de dos horas después de haber orinado?	0	1	2	3	4	5
Intermitencia: Durante el último mes, ¿cuántas veces ha notado que, al orinar, paraba y comenzaba de nuevo varias veces?	0	1	2	3	4	5
Urgencia: Durante el último mes, ¿cuántas veces ha tenido dificultad para aguantarse las ganas de orinar?	0	1	2	3	4	5
Chorro débil: Durante el último mes, ¿cuántas veces ha observado que el chorro de orina es débil?	0	1	2	3	4	5

	Ninguna	Menos de 1 vez de cada 5	Menos de la mitad de las veces	Aprox. la mitad de las veces	Más de la mitad de las veces	Casi siempre
Esfuerzo: Durante el último mes, ¿cuántas veces ha tenido que apretar o hacer fuerza para comenzar a orinar?	0	1	2	3	4	5
	Ninguna	1 vez	2 veces	3 veces	4 veces	5 veces o +
Nicturia: Durante el último mes, ¿cuántas veces ha tenido que levantarse a orinar durante la noche, desde que se ha acostado hasta levantarse por la mañana?	0	1	2	3	4	5
PUNTUACIÓN TOTAL DEL IPSS.....						
Sume las puntuaciones y escriba el total en el recuadro de la derecha.						
<ul style="list-style-type: none"> • 1 a 7 = Sintomatología leve • 8 a 19 = Sintomatología moderada • 20 a 35 = Sintomatología grave 						

	Encantado	Muy satisfecho	Más bien satisfecho	Tan satisfecho como insatisfecho	Más bien insatisfecho	Muy insatisfecho	Fatal
Calidad de vida	0	1	2	3	4	5	6
Su puntuación a la pregunta de "calidad de vida" no debería añadirse a su puntuación total del IPSS.							

Anexo 3. Cuestionario de incontinencia urinaria ICIQ-SF

El ICIQ (International Consultation on Incontinence Questionnaire) es un cuestionario autoadministrado que identifica a las personas con incontinencia de orina y el impacto en la calidad de vida. Puntuación del ICIQ-SF: sume las puntuaciones de las preguntas 1+2+3. Se considera diagnóstico de incontinencia urinaria cualquier puntuación superior a cero

1. ¿Con qué frecuencia pierde orina? (marque sólo una respuesta).

Nunca	0
Una vez a la semana	1
2-3 veces/semana	2
Una vez al día	3
Varias veces al día	4
Continuamente	5

2. Indique su opinión acerca de la cantidad de orina que usted cree que se le escapa, es decir, la cantidad de orina que pierde habitualmente (tanto si lleva protección como si no). Marque sólo una respuesta.

No se me escapa nada 0

Muy poca cantidad 2

Una cantidad moderada 4

Mucha cantidad 6

3. ¿En qué medida estos escapes de orina, que tiene, han afectado su vida diaria?

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Nada Mucho

4. ¿Cuándo pierde orina? Señale todo lo que le pasa a Ud.

- Nunca.
- Antes de llegar al servicio.
- Al toser o estornudar.
- Mientras duerme.
- Al realizar esfuerzos físicos/ejercicio.
- Cuando termina de orinar y ya se ha vestido.
- Sin motivo evidente.
- De forma continua.

Anexo 4. EPIC: The Expanded Prostate Cancer Index Composite

Función urinaria

Esta sección trata sobre sus hábitos urinarios. Por favor, considere sólo las últimas 4 semanas.

1. En las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido escapes de orina? (Rodee un número)

Más de una vez al día	1
Aproximadamente una vez al día	2
Más de una vez a la semana	3
Aproximadamente una vez a la semana	4
Rara vez o nunca	5

2. En las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha orinado sangre? (Rodee un número)

Más de una vez al día	1
Aproximadamente una vez al día	2
Más de una vez a la semana	3
Aproximadamente una vez a la semana	4
Rara vez o nunca	5

3. En las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido dolor o ardor al orinar? (Rodee un número)

Más de una vez al día	1
Aproximadamente una vez al día	2
Más de una vez a la semana	3
Aproximadamente una vez a la semana	4
Rara vez o nunca	5

4. ¿Cuál de las siguientes opciones describe mejor su control urinario durante las últimas 4 semanas? (Rodee un número)

Sin control urinario en absoluto	1
Goteo frecuente	2
Goteo ocasional	3
Control total	4

5. ¿Cuántas almohadillas o pañales para adultos ha usado las últimas 4 semanas? (Rodee un número)

Ninguna	0
1 almohadilla al día	1
2 almohadillas al día	2
3 o más almohadillas al día	3

6. ¿Cómo de grande ha sido el problema, si lo ha tenido, durante las últimas 4 semanas? (Rodee un número en cada línea)

	No hay problema	Muy pequeño	Pequeño	Moderado	Grande
a. Goteo o escape de orina	0	1	2	3	4
b. Dolor o ardor al orinar	0	1	2	3	4
c. Sangrado en orina	0	1	2	3	4
d. Chorro débil o vaciado incompleto	0	1	2	3	4
e. Despertarse para orinar	0	1	2	3	4
f. Necesidad de orinar con frecuencia durante el día	0	1	2	3	4

7. En general, ¿cómo de grande ha sido para usted su problema de función urinaria de las últimas 4 semanas? (Rodee un número)

No ha habido problema	1
Muy pequeño	2
Pequeño	3
Moderado	4
Grande	5

Hábito intestinal

La siguiente sección es sobre su hábito intestinal y dolor abdominal. Por favor, considere sólo las últimas 4 semanas.

8. ¿Con qué frecuencia ha tenido urgencia rectal (sentir que quiere defecar pero no hacerlo) durante las últimas 4 semanas? (Rodee un número)
- | | |
|-------------------------------------|---|
| Más de una vez al día | 1 |
| Aproximadamente una vez al día | 2 |
| Más de una vez a la semana | 3 |
| Aproximadamente una vez a la semana | 4 |
| Rara vez o nunca | 5 |
9. ¿Con qué frecuencia ha tenido fuga incontrolada de heces o heces? (Rodee un número)
- | | |
|-------------------------------------|---|
| Más de una vez al día | 1 |
| Aproximadamente una vez al día | 2 |
| Más de una vez a la semana | 3 |
| Aproximadamente una vez a la semana | 4 |
| Rara vez o nunca | 5 |
10. ¿Con qué frecuencia ha tenido heces que fuesen sueltas o líquidas (sin forma, acuosa, blanda) durante las últimas 4 semanas? (Rodee un número)
- | | |
|---------------------------------------|---|
| Nunca | 1 |
| Rara vez | 2 |
| Aproximadamente la mitad de las veces | 3 |
| Usualmente | 4 |
| Siempre | 5 |
11. ¿Con qué frecuencia ha tenido heces con sangre durante las últimas 4 semanas? (Rodee un número)
- | | |
|---------------------------------------|---|
| Nunca | 1 |
| Rara vez | 2 |
| Aproximadamente la mitad de las veces | 3 |
| Usualmente | 4 |
| Siempre | 5 |
12. ¿Con qué frecuencia han sido dolorosas sus deposiciones durante las últimas 4 semanas? (Rodee un número)
- | | |
|---------------------------------------|---|
| Nunca | 1 |
| Rara vez | 2 |
| Aproximadamente la mitad de las veces | 3 |
| Usualmente | 4 |
| Siempre | 5 |
13. ¿Cuántas deposiciones ha tenido en un día normal durante las últimas 4 semanas? (Rodee un número)
- | | |
|---------------|---|
| Dos o menos | 1 |
| Tres o cuatro | 2 |
| Cinco o más | 3 |
14. ¿Con qué frecuencia ha tenido calambres en abdomen, pelvis o recto durante las últimas 4 semanas? (Rodee un número)
- | | |
|-------------------------------------|---|
| Más de una vez al día | 1 |
| Aproximadamente una vez al día | 2 |
| Más de una vez a la semana | 3 |
| Aproximadamente una vez a la semana | 4 |
| Rara vez o nunca | 5 |
15. ¿Cómo de grande ha sido el problema, si lo ha tenido, durante las últimas 4 semanas? (Rodee un número en cada línea)

	No hay problema	Muy pequeño	Pequeño	Moderado	Grande
a. Urgencia de defecar	0	1	2	3	4
b. Aumento de la frecuencia de las deposiciones	0	1	2	3	4
c. Movimientos intestinales acuosos	0	1	2	3	4
d. Pérdida del control de las deposiciones	0	1	2	3	4
e. Deposiciones con sangre	0	1	2	3	4
f. Dolor abdominal/pélvico/rectal	0	1	2	3	4

16. En general, ¿cómo de grande ha sido para usted su problema intestinal durante las últimas 4 semanas? (Rodee un número)

No ha habido problema	1
Muy pequeño	2
Pequeño	3
Moderado	4
Grande	5

Función sexual

La siguiente sección es sobre su función y satisfacción sexual. Muchas de las preguntas son muy personales pero nos ayudarán a comprender los problemas que enfrenta todos los días. Recuerde, la información de la encuesta es completamente confidencial. Por favor, responda honestamente sólo sobre las últimas 4 semanas.

17. ¿Cómo calificaría cada uno de los siguientes ítems de las últimas 4 semanas? (Rodee un número en cada línea)

	Muy pobre o ninguno	Pobre	Justo	Bueno	Muy bueno
a. Su nivel de deseo sexual	1	2	3	4	5
b. Su capacidad para tener una erección	1	2	3	4	5
c. Su capacidad para llegar al orgasmo	1	2	3	4	5

18. En general, ¿cómo describiría la calidad de sus erecciones durante las últimas 4 semanas? (Rodee un número)

Ninguna en absoluto	1
No lo suficientemente firme para cualquier actividad sexual	2
Tan solo lo suficientemente firme para la masturbación y los juegos previos	3
Lo suficientemente firme para el coito	4

19. ¿Cómo describirías la frecuencia de tus erecciones durante las últimas 4 semanas? (Rodee un número)

Nunca he tenido una erección cuando la he querido	1
Menos de la mitad de las veces que la he querido	2
Aproximadamente la mitad de las veces que la he querido	3
Más de la mitad de las veces que la he querido	4
Tenía una erección cada vez que quería una	5

20. ¿Cuántas veces se ha despertado por la mañana o por la noche con una erección? (Rodee un número)

Nunca	1
Menos de una vez a la semana	2
Aproximadamente una vez a la semana	3
Varias veces a la semana	4
Diariamente	5

21. ¿Con qué frecuencia has tenido alguna actividad sexual durante las últimas 4 semanas? (Rodee un número)

Nunca	1
Menos de una vez a la semana	2
Aproximadamente una vez a la semana	3
Varias veces a la semana	4
Diariamente	5

22. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido coitos? (Rodee un número)

Ninguna	1
Menos de una vez a la semana	2
Aproximadamente una vez a la semana	3
Varias veces a la semana	4
Diariamente	5

23. En general, ¿cómo calificaría su capacidad de función sexual durante las últimas 4 semanas? (Rodee un número)

Muy pobre	1
Pobre	2
Justa	3
Buena	4
Muy buena	5

24. ¿Cómo de grande ha sido el problema, si lo ha habido, de los siguientes ítems durante las últimas 4 semanas? (Rodee un número en cada línea)

	Ningún problema	Muy pequeño	Pequeño	Moderado	Grande
a. Su nivel de deseo sexual	0	1	2	3	4
b. Su capacidad para tener una erección	0	1	2	3	4
c. Su capacidad para llegar al orgasmo	0	1	2	3	4

25. En general, ¿cómo de grande ha sido su problema de función o falta de función sexual en las últimas 4 semanas? (Rodee un número)

No ha habido problema	1
Muy pequeño	2
Pequeño	3
Moderado	4
Grande	5

Aproximadamente una vez a la semana	4
Rara vez o nunca	5

28. ¿Con qué frecuencia se ha sentido depresiva durante las últimas 4 semanas? (Rodee un número)

Más de una vez al día	1
Aproximadamente una vez al día	2
Más de una vez a la semana	3
Aproximadamente una vez a la semana	4
Rara vez o nunca	5

Función hormonal

La siguiente sección es sobre su función hormonal. Por favor, considere sólo las últimas 4 semanas.

26. En las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia experimentó sofocos? (Rodee un número)

Más de una vez al día	1
Aproximadamente una vez al día	2
Más de una vez a la semana	3
Aproximadamente una vez a la semana	4
Rara vez o nunca	5

29. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia se ha sentido falta de energía? (Rodee un número)

Más de una vez al día	1
Aproximadamente una vez al día	2
Más de una vez a la semana	3
Aproximadamente una vez a la semana	4
Rara vez o nunca	5

27. ¿Con qué frecuencia ha tenido sensibilidad en los senos durante las últimas 4 semanas? (Rodee un número)

Más de una vez al día	1
Aproximadamente una vez al día	2
Más de una vez a la semana	3

30. ¿Cuánto cambio ha experimentado en su peso, si ha habido alguno, durante las últimas 4 semanas? (Rodee un número)

Ganado 4,5 Kg o más	1
Ganado menos de 4,5 Kg	2
No ha habido cambio en su peso	3
Perdido menos de 4,5 Kg	4
Perdido 4,5 Kg o más	5

31. ¿Cómo de grande ha sido el problema, si lo ha habido, de los siguientes ítems durante las últimas 4 semanas? (Rodee un número en cada línea)

	Ningún problema	Muy pequeño	Pequeño	Moderado	Grande
a. Sofocos	0	1	2	3	4
b. Sensibilidad/Aumento de los senos	0	1	2	3	4
c. Pérdida de vello corporal	0	1	2	3	4
d. Sentirse deprimido	0	1	2	3	4
e. Falta de energía	0	1	2	3	4
f. Cambio en peso corporal	0	1	2	3	4

Satisfacción general

32. En general, ¿cómo de satisfecho está con el tratamiento recibido para su cáncer de próstata? (Rodee un número)

- Extremadamente insatisfecho 1
- Insatisfecho 2
- Incierto 3
- Satisfecho 4
- Extremadamente satisfecho 5

Anexo 5. Medical Outcomes Study 12-Punto Short Form Health Survey general (SF-12)

Las preguntas que siguen se rellenan a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber como se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de hacer sus actividades habituales.

Por favor, conteste cada pregunta marcando una casilla. Si no está seguro de cómo responder a una pregunta, por favor, conteste lo que le parezca más cierto.

1. En general, usted diría que su salud es.

- Excelente
- Muy buena
- Buena
- Regular
- Mala

2. Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal. Su salud actual, ¿Le limita para hacer esas actividades o cosas? Si es así, ¿cuánto?

	1 Si, me limita mucho	2 Si, me limita un poco	3 No, no me limita nada
a. Esfuerzos moderados, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de una hora	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Subir varios pisos por la escalera	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3. Durante las últimas 4 semanas, ¿ha tenido alguno de los siguientes problemas en un trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

	1 Sí	2 No
a. ¿Hizo al menos de lo que hubiera querido hacer?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Tuvo que dejar de hacer algunas tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. Durante las 4 últimas semanas, ¿ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

	1 Sí	2 No
a. ¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer, por algún problema emocional?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. ¿No hizo su trabajo o sus actividades cotidianas, por algún problema emocional?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5. Durante las 4 últimas semanas, ¿Hasta que punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)

Nada	<input type="checkbox"/>
Un poco	<input type="checkbox"/>
Regular	<input type="checkbox"/>
Bastante	<input type="checkbox"/>
Mucho	<input type="checkbox"/>

6. Las preguntas que siguen se refieren a cómo ha sentido y como le han ido las cosas durante las últimas 4 semanas. En cada pregunta responda lo que le parezca más cómo se ha sentido usted. Durante las 4 últimas semanas ¿cuánto tiempo...

	1 Siempre	2 Casi siempre	3 Muchas veces	4 Algunas veces	5 Solo 1 vez	6 Nunca
a. ...se sintió calmado y tranquilo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. ...tuvo mucha energía?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. ...se sintió desanimado y triste?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

7. Durante las 4 últimas semana, ¿con qué frecuencia la salud o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

Siempre	<input type="checkbox"/>
Casi siempre	<input type="checkbox"/>
Algunas veces	<input type="checkbox"/>
Solo a veces	<input type="checkbox"/>
Nunca, alguna vez	<input type="checkbox"/>

Anexo 6. Anxiety and Depression Scale (HADS)**HOSPITAL ANXIETY AND DEPRESSION SCALE**
Versión original de Zigmond y Snaith, 1983

Este cuestionario ha sido diseñado para ayudarnos a saber cómo se siente usted. Lea cada frase y marque la respuesta que más se ajusta a cómo se sintió durante la semana pasada. No piense mucho las respuestas. Lo más seguro es que si responde de prisa sus respuestas se ajustarán mucho más a cómo realmente se sintió.

- | | |
|---|---|
| <p>1. Me siento tenso o nervioso.</p> <p><input type="checkbox"/> Todos los días</p> <p><input type="checkbox"/> Muchas veces</p> <p><input type="checkbox"/> A veces</p> <p><input type="checkbox"/> Nunca</p> | <p>8. Me siento como si cada día estuviera más lento.</p> <p><input type="checkbox"/> Por lo general, en todo momento</p> <p><input type="checkbox"/> Muy a menudo</p> <p><input type="checkbox"/> A veces</p> <p><input type="checkbox"/> Nunca</p> |
| <p>2. Todavía disfruto con lo que antes me gustaba.</p> <p><input type="checkbox"/> Como siempre</p> <p><input type="checkbox"/> No lo bastante</p> <p><input type="checkbox"/> Sólo un poco</p> <p><input type="checkbox"/> Nada</p> | <p>9. Tengo una sensación extraña, como si tuviera mariposas en el estómago.</p> <p><input type="checkbox"/> El Nunca</p> <p><input type="checkbox"/> En ciertas ocasiones</p> <p><input type="checkbox"/> Con bastante frecuencia</p> <p><input type="checkbox"/> Muy a menudo</p> |
| <p>3. Tengo una sensación de miedo, como si algo horrible me fuera a suceder.</p> <p><input type="checkbox"/> Definitivamente y es muy fuerte</p> <p><input type="checkbox"/> Sí, pero no es muy fuerte</p> <p><input type="checkbox"/> Un poco, pero no me preocupa</p> <p><input type="checkbox"/> Nada</p> | <p>10. He perdido interés en mi aspecto personal.</p> <p><input type="checkbox"/> Totalmente</p> <p><input type="checkbox"/> No me preocupo tanto como debiera</p> <p><input type="checkbox"/> Podría tener un poco más de cuidado</p> <p><input type="checkbox"/> Me preocupo al igual que siempre</p> |
| <p>4. Puedo reírme y ver el lado divertido de las cosas.</p> <p><input type="checkbox"/> Al igual que siempre lo hice</p> <p><input type="checkbox"/> No tanto ahora</p> <p><input type="checkbox"/> Casi nunca</p> <p><input type="checkbox"/> Nunca</p> | <p>11. Me siento inquieto, como si no pudiera parar de moverme.</p> <p><input type="checkbox"/> Mucho</p> <p><input type="checkbox"/> Bastante</p> <p><input type="checkbox"/> No mucho</p> <p><input type="checkbox"/> Nada</p> |
| <p>5. Tengo mi mente llena de preocupaciones.</p> <p><input type="checkbox"/> La mayoría de las veces</p> <p><input type="checkbox"/> Con bastante frecuencia</p> <p><input type="checkbox"/> A veces, aunque no muy a menudo</p> <p><input type="checkbox"/> Sólo en ocasiones</p> | <p>12. Me siento optimista respecto al futuro.</p> <p><input type="checkbox"/> Igual que siempre</p> <p><input type="checkbox"/> Menos de lo que acostumbraba</p> <p><input type="checkbox"/> Mucho menos de lo que acostumbraba</p> <p><input type="checkbox"/> Nada</p> |
| <p>6. Me siento alegre.</p> <p><input type="checkbox"/> Nunca</p> <p><input type="checkbox"/> No muy a menudo</p> <p><input type="checkbox"/> A veces</p> <p><input type="checkbox"/> Casi siempre</p> | <p>13. Me asaltan sentimientos repentinos de pánico.</p> <p><input type="checkbox"/> Muy frecuentemente</p> <p><input type="checkbox"/> Bastante a menudo</p> <p><input type="checkbox"/> No muy a menudo</p> <p><input type="checkbox"/> Rara vez</p> |
| <p>7. Puedo estar sentado cómodamente y sentirme relajado.</p> <p><input type="checkbox"/> Siempre</p> <p><input type="checkbox"/> Por lo general</p> <p><input type="checkbox"/> No muy a menudo</p> <p><input type="checkbox"/> Nunca</p> | <p>14. Me divierto con un buen libro, la radio, o un programa de televisión.</p> <p><input type="checkbox"/> A menudo</p> <p><input type="checkbox"/> A veces</p> <p><input type="checkbox"/> No muy a menudo</p> <p><input type="checkbox"/> Rara vez</p> |

BIBLIOGRAFÍA

1. Neupane S, Bray F, Auvinen A. National economic and development indicators and international variation in prostate cancer incidence and mortality: an ecological analysis. *World journal of urology*. 2017; 35(6): 851-8.
2. Bray F, Lortet-Tieulent J, Ferlay J, Forman D, Auvinen A. Prostate cancer incidence and mortality trends in 37 European countries: an overview. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2012; 46(17): 3040-52.
3. Houston KA, King J, Li J, Jemal A. Trends in prostate cancer incidence rates and prevalence of prostate specific antigen screening by socioeconomic status and regions in the United States, 2004 to 2013. *The Journal of urology*. 2018; 199(3): 676-82.
4. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *European urology*. 2017; 71(4): 618-29.
5. Bekelman JE, Rumble RB, Freedland SJ. Clinically Localized Prostate Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Endorsement of an AUA/ASTRO/SUO Guideline Summary. *Journal of oncology practice*. 2018; 14(10): 618-24.
6. Mohler JL, Antonarakis E.S., Armstrong AJ, Bahnson RR, D'Amico AV, Davis BJ, Eastham JA, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Version 2. 2019.
7. Seftel AD. Re: Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *The Journal of urology*. 2017; 197(5): 1266.
8. Adolfsson J. Watchful waiting and active surveillance: the current position. *BJU international*. 2008; 102(1): 10-4.
9. Hayes JH, Ollendorf DA, Pearson SD, Barry MJ, Kantoff PW, Lee PA, et al. Observation versus initial treatment for men with localized, low-risk prostate cancer: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med*. 2013; 158(12): 853-60.
10. Grimm P, Billiet I, Bostwick D, Dicker AP, Frank S, Immerzeel J, et al. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. *BJU international*. 2012; 109 Suppl 1: 22-9.
11. Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, Fearn P, Jassal A, Presser J, et al. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *The Journal of urology*. 2005; 173(5): 1562-6.
12. Demanes DJ, Martinez AA, Ghilezan M, Hill DR, Schour L, Brandt D, et al. High-dose-rate monotherapy: safe and effective brachytherapy for patients with localized prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2011; 81(5): 1286-92.
13. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2016; 375(15): 1415-24.
14. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Cote K, Loffredo M, Schultz D, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate carcinoma in the prostate specific antigen era. *Cancer*. 2002; 95(2): 281-6.
15. Roach M, 3rd, Bae K, Speight J, Wolkov HB, Rubin P, Lee RJ, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008; 26(4): 585-91.
16. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *Jama*. 2008; 299(3): 289-95.
17. Lawton CA, DeSilvio M, Roach M, 3rd, Uhl V, Kirsch R, Seider M, et al. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2007; 69(3): 646-55.
18. Mason MD, Parulekar WR, Sydes MR, Brundage M, Kirkbride P, Gospodarowicz M, et al. Final Report of the Intergroup Randomized Study of Combined Androgen-Deprivation Therapy Plus Radiotherapy Versus Androgen-Deprivation Therapy Alone in Locally Advanced Prostate Cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015; 33(19): 2143-50.
19. Mottet N, Peneau M, Mazon JJ, Molinie V, Richaud P. Addition of radiotherapy to long-term androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: an open randomised phase 3 trial. *European urology*. 2012; 62(2): 213-9.
20. Albertsen PC. Observational studies and the natural history of screen-detected prostate cancer. *Current opinion in urology*. 2015; 25(3): 232-7.
21. Cassel C, Dickersin K, Garber A, Gatsonis C, Gottlieb G, Guest J, et al. Initial national priorities for comparative effectiveness research. 2009.
22. Wilt TJ, MacDonald R, Rutks I, Shamliyan TA, Taylor BC, Kane RL. Systematic review: comparative effectiveness and harms of treatments for clinically localized prostate cancer. *Ann Intern Med*. 2008; 148(6): 435-48.
23. Chou R, Crosswell JM, Dana T, Bougatsos C, Blazina I, Fu R, et al. Screening for prostate cancer: a review of the

- evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2011; 155(11): 762-71.
24. Chen RC, Chang P, Vetter RJ, Lukka H, Stokes WA, Sanda MG, et al. Recommended patient-reported core set of symptoms to measure in prostate cancer treatment trials. *Journal of the National Cancer Institute.* 2014; 106(7).
 25. Whiting PF, Moore TH, Jameson CM, Davies P, Rowlands MA, Burke M, et al. Symptomatic and quality-of-life outcomes after treatment for clinically localised prostate cancer: a systematic review. *BJU international.* 2016; 118(2): 193-204.
 26. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, Sandler HM, Northouse L, Hembroff L, et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *New England Journal of Medicine.* 2008; 358(12): 1250-61.
 27. Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Walsh E, et al. Patient-reported outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. *New England Journal of Medicine.* 2016; 375(15): 1425-37.
 28. Sylvester JE, Grimm PD, Blasko JC, Millar J, Orto PF, 3rd, Skoglund S, et al. 15-Year biochemical relapse free survival in clinical Stage T1-T3 prostate cancer following combined external beam radiotherapy and brachytherapy; Seattle experience. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2007; 67(1): 57-64.
 29. Demanes DJ, Rodriguez RR, Schour L, Brandt D, Altieri G. High-dose-rate intensity-modulated brachytherapy with external beam radiotherapy for prostate cancer: California endocurietherapy's 10-year results. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2005; 61(5): 1306-16.
 30. Martinez AA, Gonzalez J, Ye H, Ghilezan M, Shetty S, Kerns K, et al. Dose escalation improves cancer-related events at 10 years for intermediate- and high-risk prostate cancer patients treated with hypofractionated high-dose-rate boost and external beam radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2011; 79(2): 363-70.
 31. Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgesen F, Salo JO, Folmerz P, Haggman M, et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *The New England journal of medicine.* 2002; 347(11): 781-9.
 32. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *The New England journal of medicine.* 2012; 367(3): 203-13.
 33. Turner EL, Metcalfe C, Donovan JL, Noble S, Sterne JA, Lane JA, et al. Contemporary accuracy of death certificates for coding prostate cancer as a cause of death: Is reliance on death certification good enough? A comparison with blinded review by an independent cause of death evaluation committee. *British journal of cancer.* 2016; 115(1): 90-4.
 34. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *The New England journal of medicine.* 2014; 370(10): 932-42.
 35. Graham J, Kirkbride P, Cann K, Hasler E, Prettyjohns M. Prostate cancer: summary of updated NICE guidance. *Bmj.* 2014; 348: f7524.
 36. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, Jethava V, Zhang L, Jain S, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2015; 33(3): 272-7.
 37. Scott E, Mamawala M, Epstein JI, Landis P, Wolf S, Trock, et al. Intermediate and longer-term outcomes from a prospective active-surveillance program for favorable-risk prostate cancer. Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, Landis P, Wolf S, Trock BJ, Carter HB. *J Clin Oncol.* 2015 Oct 20;33(30):3379-85. [Epub 2015 Aug 31]. doi: 10.1200/JCO.2015.62.5764. *Urologic oncology.* 2017; 35(3): 121-2.
 38. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 1995; 31(5): 1341-6.
 39. Talcott JA, Rieker P, Clark JA, Propert KJ, Weeks JC, Beard CJ, et al. Patient-reported symptoms after primary therapy for early prostate cancer: results of a prospective cohort study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 1998; 16(1): 275-83.
 40. Shipley WU, Zietman AL, Hanks GE, Coen JJ, Caplan RJ, Won M, et al. Treatment related sequelae following external beam radiation for prostate cancer: a review with an update in patients with stages T1 and T2 tumor. *The Journal of urology.* 1994; 152(5 Pt 2): 1799-805.
 41. Haddock MG, Sloan JA, Bollinger JW, Soori G, Steen PD, Martenson JA. Patient assessment of bowel function during and after pelvic radiotherapy: results of a prospective phase III North Central Cancer Treatment Group clinical trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2007; 25(10): 1255-9.
 42. Peeters S, Heemsbergen WD, Koper P, Van Putten W, Slot A, Dielwart M, et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2006; 24(13): 1990-6.
 43. Dearnaley DP, Hall E, Lawrence D, Huddart RA, Eeles R, Nutting CM, et al. Phase III pilot study of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: PSA control and side effects. *British journal of cancer.* 2005; 92(3): 488-98.

44. Beckendorf V, Guerif S, Le Prise E, Cosset JM, Lefloch O, Chauvet B, et al. The GETUG 70 Gy vs. 80 Gy randomized trial for localized prostate cancer: feasibility and acute toxicity. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2004; 60(4): 1056-65.
45. Ryu JK, Winter K, Michalski JM, Purdy JA, Markoe AM, Earle JD, et al. Interim report of toxicity from 3D conformal radiation therapy (3D-CRT) for prostate cancer on 3DOG/RTOG 9406, level III (79.2 Gy). *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2002; 54(4): 1036-46.
46. Marks LB, Carroll PR, Dugan TC, Anscher MS. The response of the urinary bladder, urethra, and ureter to radiation and chemotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 1995; 31(5): 1257-80.
47. Chen RC, Clark JA, Talcott JA. Individualizing quality-of-life outcomes reporting: how localized prostate cancer treatments affect patients with different levels of baseline urinary, bowel, and sexual function. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2009; 27(24): 3916-22.
48. Elliott SP, Meng MV, Elkin EP, McAninch JW, Duchane J, Carroll PR. Incidence of urethral stricture after primary treatment for prostate cancer: data From CaPSURE. *The Journal of urology.* 2007; 178(2): 529-34; discussion 34.
49. Alemozaffar M, Regan MM, Cooperberg MR, Wei JT, Michalski JM, Sandler HM, et al. Prediction of erectile function following treatment for prostate cancer. *Jama.* 2011; 306(11): 1205-14.
50. Roach M, Winter K, Michalski JM, Cox JD, Purdy JA, Bosch W, et al. Penile bulb dose and impotence after three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer on RTOG 9406: findings from a prospective, multi-institutional, phase I/II dose-escalation study. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2004; 60(5): 1351-6.
51. Rivin del Campo E, Thomas K, Weinberg V, Roach M, 3rd. Erectile dysfunction after radiotherapy for prostate cancer: a model assessing the conflicting literature on dose-volume effects. *International journal of impotence research.* 2013; 25(5): 161-5.
52. Roach M, 3rd, Nam J, Gagliardi G, El Naqa I, Deasy JO, Marks LB. Radiation dose-volume effects and the penile bulb. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2010; 76(3 Suppl): S130-4.
53. Buyyounouski MK, Horwitz EM, Price RA, Hanlon AL, Uzzo RG, Pollack A. Intensity-modulated radiotherapy with MRI simulation to reduce doses received by erectile tissue during prostate cancer treatment. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2004; 58(3): 743-9.
54. Incrocci L, Slagter C, Slob AK, Hop WC. A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study to assess the efficacy of tadalafil (Cialis) in the treatment of erectile dysfunction following three-dimensional conformal external-beam radiotherapy for prostatic carcinoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2006; 66(2): 439-44.
55. Watkins Bruner D, James JL, Bryan CJ, Pisansky TM, Rotman M, Corbett T, et al. Randomized, double-blinded, placebo-controlled crossover trial of treating erectile dysfunction with sildenafil after radiotherapy and short-term androgen deprivation therapy: results of RTOG 0215. *J Sex Med.* 2011; 8(4): 1228-38.
56. Yang L, Qian S, Liu L, Pu C, Yuan H, Han P, et al. Phosphodiesterase-5 inhibitors could be efficacious in the treatment of erectile dysfunction after radiotherapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Urologia internationalis.* 2013; 90(3): 339-47.
57. Choe KS, Jani AB, Liauw SL. External beam radiotherapy for prostate cancer patients on anticoagulation therapy: how significant is the bleeding toxicity? *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2010; 76(3): 755-60.
58. Danjoux C, Gardner S, Fitch M. Prospective evaluation of fatigue during a course of curative radiotherapy for localised prostate cancer. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer.* 2007; 15(10): 1169-76.
59. Truong PT, Berthelet E, Lee JC, Petersen R, Lim JT, Gaul CA, et al. Prospective evaluation of the prevalence and severity of fatigue in patients with prostate cancer undergoing radical external beam radiotherapy and neoadjuvant hormone therapy. *The Canadian journal of urology.* 2006; 13(3): 3139-46.
60. Windsor PM, Nicol KF, Potter J. A randomized, controlled trial of aerobic exercise for treatment-related fatigue in men receiving radical external beam radiotherapy for localized prostate carcinoma. *Cancer.* 2004; 101(3): 550-7.
61. Segal S, Saks EK, Arya LA. Self-assessment of fluid intake behavior in women with urinary incontinence. *Journal of women's health (2002).* 2011; 20(12): 1917-21.
62. Igdem S, Alco G, Ercan T, Barlan M, Ganiyusufoglu K, Unalan B, et al. Insufficiency fractures after pelvic radiotherapy in patients with prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2010; 77(3): 818-23.
63. Murray L, Henry A, Hoskin P, Siebert FA, Venselaar J. Second primary cancers after radiation for prostate cancer: a systematic review of the clinical data and impact of treatment technique. *Radiother Oncol.* 2014; 110(2): 213-28.
64. Eifler JB, Humphreys EB, Agro M, Partin AW, Trock BJ, Han M. Causes of death after radical prostatectomy at a large tertiary center. *The Journal of urology.* 2012; 188(3): 798-801.

65. Hegemann N-S, Schlesinger-Raab A, Ganswindt U, Hörl C, Combs SE, Hölzel D, et al. Risk of second cancer following radiotherapy for prostate cancer: a population-based analysis. *Radiation Oncology*. 2017; 12(1): 2.
66. Mukherjee S, Reddy CA, Ciezki JP, Abdel-Wahab M, Tiu RV, Copelan E, et al. Risk for developing myelodysplastic syndromes in prostate cancer patients definitively treated with radiation. *Journal of the National Cancer Institute*. 2014; 106(3): djt462.
67. Buron C, Le Vu B, Cosset JM, Pommier P, Peiffert D, Delannes M, et al. Brachytherapy versus prostatectomy in localized prostate cancer: results of a French multicenter prospective medico-economic study. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2007; 67(3): 812-22.
68. Ferrer M, Suárez JF, Guedea F, Fernández P, Macías V, Mariño A, et al. Health-related quality of life 2 years after treatment with radical prostatectomy, prostate brachytherapy, or external beam radiotherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2008; 72(2): 421-32.
69. Stone NN, Stock RG. Long-term urinary, sexual, and rectal morbidity in patients treated with iodine-125 prostate brachytherapy followed up for a minimum of 5 years. *Urology*. 2007; 69(2): 338-42.
70. Crook J, Fleshner N, Roberts C, Pond G. Long-term urinary sequelae following 125iodine prostate brachytherapy. *The Journal of urology*. 2008; 179(1): 141-5; discussion 6.
71. Ferrer M, Guedea F, Suarez JF, de Paula B, Macias V, Marino A, et al. Quality of life impact of treatments for localized prostate cancer: cohort study with a 5 year follow-up. *Radiother Oncol*. 2013; 108(2): 306-13.
72. Ash D, Bottomley D, Al-Qaisieh B, Carey B, Gould K, Henry A. A prospective analysis of long-term quality of life after permanent I-125 brachytherapy for localised prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2007; 84(2): 135-9.
73. Bice WS, Prestidge BR, Kurtzman SM, Beriwal S, Moran BJ, Patel RR, et al. Recommendations for permanent prostate brachytherapy with (131)Cs: a consensus report from the Cesium Advisory Group. *Brachytherapy*. 2008; 7(4): 290-6.
74. Keyes M, Spadinger I, Liu M, Pickles T, Pai H, Hayden A, et al. Rectal toxicity and rectal dosimetry in low-dose-rate (125I) permanent prostate implants: a long-term study in 1006 patients. *Brachytherapy*. 2012; 11(3): 199-208.
75. Tran A, Wallner K, Merrick G, Seeberger J, Armstrong J, Mueller A, et al. Rectal fistulas after prostate brachytherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2005; 63(1): 150-4.
76. Morton GC, Loblaw DA, Chung H, Tsang G, Sankrecha R, Deabreu A, et al. Health-related quality of life after single-fraction high-dose-rate brachytherapy and hypofractionated external beam radiotherapy for prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2011; 80(5): 1299-305.
77. Galalae RM, Martinez A, Mate T, Mitchell C, Edmundson G, Nuernberg N, et al. Long-term outcome by risk factors using conformal high-dose-rate brachytherapy (HDR-BT) boost with or without neoadjuvant androgen suppression for localized prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2004; 58(4): 1048-55.
78. Duchesne GM, Williams SG, Das R, Tai KH. Patterns of toxicity following high-dose-rate brachytherapy boost for prostate cancer: mature prospective phase I/II study results. *Radiother Oncol*. 2007; 84(2): 128-34.
79. MacLennan S, Bekema HJ, Williamson PR, Campbell MK, Stewart F, MacLennan SJ, et al. A core outcome set for localised prostate cancer effectiveness trials: protocol for a systematic review of the literature and stakeholder involvement through interviews and a Delphi survey. *Trials*. 2015; 16(1): 76.
80. Calvert M, Blazeby J, Altman DG, Revicki DA, Moher D, Brundage MD. Reporting of patient-reported outcomes in randomized trials: the CONSORT PRO extension. *Jama*. 2013; 309(8): 814-22.
81. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2012; 367(3): 203-13.
82. Steineck G, Helgesen F, Adolfsson J, Dickman PW, Johansson JE, Norlen BJ, et al. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *The New England journal of medicine*. 2002; 347(11): 790-6.
83. Bill-Axelsson A, Garmo H, Holmberg L, Johansson JE, Adami HO, Steineck G, et al. Long-term distress after radical prostatectomy versus watchful waiting in prostate cancer: a longitudinal study from the Scandinavian Prostate Cancer Group-4 randomized clinical trial. *European urology*. 2013; 64(6): 920-8.
84. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, Sandler HM, Northouse L, Hembroff L, et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *New England Journal of Medicine*. 2008; 358(12): 1250-61.
85. Smith DP, King MT, Egger S, Berry MP, Stricker PD, Cozzi P, et al. Quality of life three years after diagnosis of localised prostate cancer: population based cohort study. *Bmj*. 2009; 339: b4817.
86. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1995; 31(5): 1341-6.