

# Efectividad a largo plazo de la prostatectomía radical, la braquiterapia y la radioterapia conformacional externa 3D en el cáncer de próstata órgano-confinado

AATRM Núm.2006/08

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**

MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO



MINISTERIO  
DE SANIDAD  
Y CONSUMO



Generalitat de Catalunya  
**Departament  
de Salut**



# Efectividad a largo plazo de la prostatectomía radical, la braquiterapia y la radioterapia conformacional externa 3D en el cáncer de próstata órgano-confinado

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias  
AATRM 2006/08

Efectividad a largo plazo de la prostatectomía radical, la braquiterapia y la radioterapia conformacional externa 3D en el cáncer de próstata órgano-confinado. – (Informes, estudios e investigación) (Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, AATRM ; 2006/08)

Bibliografía. – Text en castellà, resum en castellà i anglès

ISBN 9788439379690

I. Espanya. Ministerio de Sanidad y Consumo II. Catalunya. Departament de Salut III. Col·lecció: Informes, estudios e investigación IV. Col·lecció: Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, AATRM; 2006/08

1. Pròstata – Càncer – Tractament 2. Pròstata – Càncer – Cirurgia 3. Pròstata – Càncer – Radioteràpia

4. Braquiteràpia

616.65-006.6

Para citar este informe: Ferrer Forés M, Rueda Martínez de Santos JR, Latorre García K, Gutiérrez Ibarluzea I, Grupo Multicéntrico Español de Cáncer de Próstata Localizado. Efectividad a largo plazo de la prostatectomía radical, la braquiterapia y la radioterapia conformacional externa 3D en el cáncer de próstata órgano-confinado. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya, 2008. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, AATRM núm. 2006/08.

**Edita:** Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya  
Roc Boronat, 81-95  
08005 Barcelona

**NIPO:** 354-07-036-8

**ISBN:** 978-84-393-7969-0

**Depósito Legal:** B-57.446-2007

© Ministerio de Sanidad y Consumo

© Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya

Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

# Efectividad a largo plazo de la prostatectomía radical, la braquiterapia y la radioterapia conformacional externa 3D en el cáncer de próstata órgano-confinado

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias  
AATRM 2006/08

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Sanidad y Consumo y la Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya.



MINISTERIO  
DE SANIDAD  
Y CONSUMO



Generalitat de Catalunya  
**Departament  
de Salut**



# Autores

## ***Revisión Sistemática sobre comparación entre modalidades de tratamiento más establecidas para los pacientes con cáncer de próstata órgano-confinado***

Jose Ramón Rueda Martínez de Santos<sup>1</sup>, Kepa Latorre García<sup>2</sup>  
e Iñaki Gutiérrez Ibarluzea<sup>3</sup>

1 Departamento de Medicina Preventiva y salud pública. Facultad de Medicina. Universidad del País Vasco.

2 Unidad de Investigación. Hospital de Txagorritxu. Osakidetza

3. Osteba- Osasun teknologien Ebaluazioaren Zerbitzua. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco.

## ***Montse Ferrer y Grupo Multicéntrico Español de Cáncer de Próstata Localizado.***

Investigadores participantes en el *Grupo multicéntrico español de investigación sobre calidad de vida en pacientes con cáncer de próstata localizado*:

Jordi Alonso, Oriol Cunillera, Montse Ferrer, Olatz Garín, Angels Pont (IMIM-Hospital del Mar); Ana Boladeras, Ferran Ferrer, Ferran Guedea, Victoria Eugenia Padin, Joan Pera, Montse Ventura (Institut Català d'Oncologia); Ferran Aguiló, José Francisco Suárez (Hospital Universitari de Bellvitge); Sergio Pastor, Josep Maria Prats (Corporació de Salut Maresme i la Selva); Javier Ponce de León, Humberto Villavicencio (Fundación Puigvert); Jose Emilio Batista Miranda (Fundación Teknon); Jordi Craven-Bratle, Gemma Sancho (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau); Belen de Paula, Pablo Fernández (Instituto Oncológico de Guipúzcoa); Benjamin Guix (Fundación IMOR); Ismael Herruzo (Hospital Regional Carlos Haya); Helena Hernandez, Victor Muñoz (Hospital Meixoeiro- Complejo CHUVI); Asunción Hervas, Alfredo Ramos (Hospital Ramon y Cajal); Víctor Macias, Pilar Marcos (Capio Hospital General de Catalunya); Alfonso Mariño (Centro Oncológico de Galicia); María José Ortiz (Hospital Virgen del Rocío); Pedro J. Prada (Hospital Universitario Central de Asturias).

**Persona de referencia: Montse Ferrer Forés**

Unidad de Investigación en Servicios Sanitarios.  
IMIM-Hospital del Mar.



# Índice

<b>Resumen</b>	13
<b>Abstract</b>	15
<b>Justificación</b>	17
<b>Introducción</b>	19
1. Epidemiología del cáncer de próstata órgano-confinado	19
2. Supervivencia libre de progresión bioquímica en el cáncer de próstata órgano-confinado	19
3. Efectos secundarios de los tratamientos para el cáncer de próstata órgano-confinado	21
4. Impacto de los tratamientos para el cáncer de próstata órgano-confinado sobre la calidad de vida	22
5. Estudio Multicéntrico Español de calidad de vida en los pacientes con Cáncer de Próstata Órgano-confinado	23
<b>Objetivos</b>	25
<b>Material y métodos</b>	27
1. Revisión sistemática sobre comparación entre modalidades de tratamiento	27
1.1. Tipos de estudios	27
1.2. Tipos de pacientes	27
1.3. El sistema de grados y puntuación de Gleason	29
1.4. Tipos de intervención analizados	30
1.5. Tipos de medidas de resultado	30
1.6. Estrategia de búsqueda para la identificación de los estudios	31
1.7. Selección de estudios	33
1.8. Evaluación de la calidad de los ensayos	33
2. Estudio comparativo de la efectividad a los 3 años de tres modalidades de tratamiento	34
2.1. Diseño	34
2.2. Sujetos del estudio	34
2.3. Grupos de tratamiento	35
2.4. Grupos de Riesgo	36
2.5. Evaluación de los pacientes a los 3 años de seguimiento	37
2.6. Implicaciones éticas	40
2.7. Análisis estadístico	40
<b>Resultados</b>	43
1. Revisión sistemática sobre comparación entre modalidades de tratamiento	43

1.1. Prostatectomía radical frente a vigilancia expectante	43
1.2. Prostatectomía con placebo frente a placebo solo	46
1.3. Prostatectomía laparoscópica frente a abierta	47
1.4. Prostatectomía frente a radioterapia	50
1.5. Radioterapia externa convencional frente a conformada	50
1.6. Comparaciones entre dosis de radioterapia	55
1.7. Comparaciones entre distintos esquemas de fraccionamiento en radioterapia	58
1.8. Radioterapia externa sólo de la próstata versus incluyendo radiación a ganglios pélvicos	60
1.9. Modos de aplicación de la braquiterapia prostática	61
1.10. Resultados del tratamiento con braquiterapia prostática	62
1.11. Braquiterapia de baja tasa frente a prostatectomía o radioterapia convencional	63
1.12. Braquiterapia de baja tasa combinada con radioterapia convencional	67
1.13. Braquiterapia de alta tasa combinada con radioterapia convencional	68
1.14. Terapia de privación androgenica más braquiterapia	69
1.15. Complicaciones de la braquiterapia	73
2. Estudio comparativo de la efectividad a los 3 años de tres modalidades de tratamiento	77
2.1. Características basales de los pacientes según grupo de tratamiento	78
2.2. Evolución hasta los tres años de las puntuaciones de los Cuestionarios de calidad de vida según grupo de tratamiento	79
2.3. Comparación de las puntuaciones de los Cuestionarios de calidad de vida genéricos a los tres años de seguimiento	88
2.4. Comparación a los tres años de seguimiento de los efectos secundarios, medidos mediante Cuestionarios de calidad de vida específicos.	90
2.5. Recidivas bioquímicas medidas con el PSA a los tres años de seguimiento.	92
<b>Discusión</b>	95
1. Revisión sistemática sobre comparación entre modalidades de tratamiento	95
2. Estudio comparativo de la efectividad a los 3 años de tres modalidades de tratamiento	95
<b>Conclusiones</b>	99
1. Revisión sistemática sobre comparación entre modalidades de tratamiento	99
2. Estudio comparativo de la efectividad a los 3 años de tres modalidades de tratamiento	101
<b>Recomendaciones</b>	103
<b>Bibliografía</b>	105

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. La clasificación TNM del cáncer de próstata	28
Tabla 2. Clasificación de Whitmore-Jewett	28
Tabla 3. Puntuación de Gleason y probabilidad de progresión	29
Tabla 4. Clasificación de la RTOG-EORTC de toxicidad genitourinaria y gastrointestinal inferior	30
Tabla 5. Estratificación del riesgo previa al tratamiento para el cáncer de próstata	63
Tabla 6. Series de casos tratados con braquiterapia como tratamiento único	66
Tabla 7. Series de casos de pacientes tratados con braquiterapia de alta tasa combinada con radioterapia convencional	70
Tabla 8. Complicaciones tardías de la braquiterapia	71
Tabla 9. Comparación de las características clínicas basales de la muestra con evaluación a los tres años con el resto de la muestra	80
Tabla 10. Comparación de las puntuaciones de calidad de vida basales de la muestra con evaluación a los tres años con el resto de la muestra	81
Tabla 11. Anova de medidas repetidas de las puntuaciones de calidad de vida en el grupo de pacientes tratados con prostatectomía radical	82
Tabla 12. Anova de medidas repetidas de las puntuaciones de calidad de vida en el grupo de pacientes tratados con radioterapia externa	84
Tabla 13. Anova de medidas repetidas de las puntuaciones de calidad de vida en el grupo de pacientes tratados con braquiterapia prostática	85
Tabla 14. Puntuaciones de calidad de vida a los tres años de seguimiento según tratamiento y grupo de riesgo	89
Tabla 15. Modelos de regresión lineal múltiple para estudiar la relación con las puntuaciones del EPIC a los tres años después del tratamiento	91
Tabla 16. Características del PSA nadir según grupo de tratamiento	92
Tabla 17. Pacientes con recidiva bioquímica (PSA) según grupo de tratamiento	93

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de flujo de inclusión de estudios	32
Figura 2. Estudio: Scandinavian Prostate Cancer Group Study N. 5 (SPCG-5) Holmberg (2002), Steineck (2002), Bill-Axelsson (2005)	44

Figura 3. Estudio: Veterans Administration cooperative Urological Research Group (VACURG)Bryar (1981), Madsen (1988), Graversen (1990), Iversen (1995)	47
Figura 4. Estudio: Uro-Oncology Research Group. Paulson (1982)	51
Figura 5. Estudio: Royal Marsden Hospital e Institute of Cancer Research. Dearnaley (1999)	52
Figura 6. Estudio: radioterapia en cánceres pélvicos. Tait (1997)	53
Figura 7. Estudio: University Hospital Rotterdam. Koper (1999, 2004)	54
Figura 8. Estudio: MD Anderson Cancer Center I. Pollack (1996)	55
Figura 9. Estudio: Anderson Cancer Center II. Pollack (2000, 2002), Little (2003)	56
Figura 10. Estudio: Holandés. (Peeters 2005 a, 2005 b, 2006 a, 2006 b; Heemsbergen 2006, 2007)	57
Figura 11. Estudio: Instituto de Investigación del Cáncer de Sutton. Dearnaley (2005)	58
Figura 12. Estudio: Centros oncológicos de Ontario. Lukka (2005)	59
Figura 13. Estudio: Hospital Adelaida de Australia. Yeoh (2006)	60
Figura 14. Estudio: RTOG 77-06. Asbell (1988)	61
Figura 15. Número de pacientes reclutados en el estudio multicéntrico español de calidad de vida en cáncer de próstata órgano-confinado	78
Figura 16. Evolución de las puntuaciones de las dimensiones del SF-36 relacionadas con el componente físico de la salud, según grupo de tratamiento	86
Figura 17. Evolución de las puntuaciones de las dimensiones del SF-36 relacionadas con el componente mental de la salud, según grupo de tratamiento	87
Figura 18. Evolución de las puntuaciones de las dimensiones del FACT-G, según grupo de tratamiento	87
Figura 19. Evolución de las puntuaciones sumario del EPIC, según grupo de tratamiento	88

# Resumen

**Antecedentes:** En los pacientes con cáncer de próstata órgano-confinado, los buenos resultados de la radioterapia en el control de la progresión han generado controversia sobre el tratamiento preferente.

**Objetivo:** 1) Valorar la evidencia disponible sobre comparación entre tratamientos en el cáncer de próstata órgano-confinado; y 2) Comparar la efectividad de los tratamientos a los 3 años de seguimiento en términos de calidad de vida, efectos secundarios de los tratamientos, y supervivencia libre de progresión bioquímica.

**Tipo de intervención:** Prostatectomía radical, braquiterapia prostática y radioterapia externa.

**Metodologías:** 1) Revisión sistemática de la literatura; y 2) Estudio prospectivo de seguimiento de 771 pacientes con cáncer de próstata órgano-confinado, reclutados consecutivamente en consultas externas de 10 departamentos hospitalarios españoles. La efectividad a los 3 años fue evaluada en la submuestra de 345 pacientes que a 31 de mayo de 2007 habían llegado al seguimiento de los 3 años después del tratamiento: 71 prostatectomía, 112 radioterapia conformacional externa y 162 braquiterapia prostática. La evaluación de la calidad de vida se realizó centralizadamente mediante entrevistas telefónicas que incluían cuestionarios genéricos (SF-36 y FACT) y específicos (IPSS, IIEF y EPIC).

**Resultados:** 1) La evidencia disponible en la actualidad puede clasificarse como de grado medio; y 2) A los 3 años de seguimiento no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos de tratamiento en los cuestionarios genéricos. Sin embargo, destacan los efectos secundarios de la prostatectomía radical retropúbica sobre la función sexual que persisten hasta los 3 años (EPIC sexual media 33,2 vs. 42,9 y 47,1 en radioterapia externa y braquiterapia;  $p=0,013$  y  $p<0,001$ , respectivamente).

**Conclusiones:** Los efectos secundarios producidos por la prostatectomía en la función sexual son importantes, mientras que los pacientes tratados con radioterapia externa o braquiterapia a los tres años han recuperado niveles parecidos a los previos al tratamiento.

**Recomendaciones:** Es necesario que se realicen ensayos clínicos aleatorizados, metodológicamente sólidos, con muestras y periodos de seguimientos suficientes. Dadas las diferencias entre los efectos secundarios de la cirugía y la radioterapia, es importante que el paciente participe en la elección del tratamiento según sus valores y preferencias.

**Palabras clave:** Cáncer de próstata órgano-confinado; Calidad de vida; prostatectomía radical retropúbica, braquiterapia prostática y radioterapia externa.



# Abstract

**Background:** Good results seen with radiotherapy in controlling the progression of clinically localized prostate cancer patients have generated controversy concerning the preferred treatment.

**Objective:** 1) To assess the available comparative evidence on treatments for clinically localized prostate cancer; and 2) To compare the effectiveness of the treatments after a 3 year follow-up in terms of quality of life, side effects and survival free of biochemical progression.

**Type of intervention:** Radical Prostatectomy, Prostate Brachytherapy and External Radiotherapy

**Methods:** 1) Systematic literature review; and 2) Prospective follow-up study of 771 patients with clinically localized prostate cancer, recruited consecutively at the outpatient departments of 10 Spanish hospitals. Effectiveness at 3 years was evaluated in a sub sample of 345 patients who completed the 3 year follow-up after treatment (71 prostatectomy, 112 external conformational radiotherapy and 162 prostate Brachytherapy) by May 31<sup>st</sup>, 2007. Quality of life was evaluated through telephone interviews that included both generic (SF-36 and FACT) and specific (IPSS, IIEF and EPIC) questionnaires.

**Results:** 1) The currently available evidence could be classified as medium; and 2) At three years follow-up, there were no statistically significant differences among the 3 groups of treatment, when assessed using the generic questionnaires. Nonetheless, radical prostatectomy had a notable adverse effect on sexual function that persisted for the 3 years (sexual EPIC score mean 33,2 vs. 42,9 and 47,1 in external beam radiotherapy and Brachytherapy;  $p=0,013$  and  $p<0,001$ , respectively).

**Conclusions:** Prostatectomy has a marked negative impact on sexual function, while by the third year patients treated with external radiotherapy or brachytherapy have recovered similar levels of sexual function to those previous to the treatment.

**Recommendations:** Methodologically solid randomized clinical trials with sufficient sample size and follow-up periods are necessary. Given the differences among side effects with surgery and radiotherapy, it is important that the patient participates in the choice of treatment according to his values and preferences.

**Key words:** Clinically Localized Prostate Cancer; quality of life; Radical Prostatectomy; Prostate Brachytherapy; and External Radiotherapy



# Justificación

El cáncer de próstata es la tercera causa de muerte por cáncer en los hombres en España (1). La determinación del Antígeno Prostático Específico (PSA) que permite detectar muchos tumores órgano-confinados que hace pocos años pasaban desapercibidos ha llevado a la migración del diagnóstico hacia estadios más precoces de la enfermedad (2-8). La prostatectomía radical ha sido considerada tradicionalmente el tratamiento preferente para el cáncer de próstata órgano-confinado en los hombres con una esperanza de vida de 10 años o más (9;10). La radioterapia conformacional externa también se ha utilizado extensamente, principalmente en aquellos pacientes para los que la cirugía mayor comporta riesgo. Tanto la cirugía como la radioterapia externa han obtenido resultados excelentes de control del cáncer a largo plazo. Sin embargo, y en contraposición con los buenos resultados de supervivencia y control de la enfermedad, tanto la cirugía como la radioterapia externa tienen efectos secundarios importantes, específicamente incontinencia e impotencia (11;12).

El tratamiento con braquiterapia prostática, al implantar directamente en el tumor la fuente de radiación, produce menos daños en los tejidos colindantes y puede disminuir los efectos secundarios de la radioterapia externa. Pero los primeros resultados de la braquiterapia en próstata presentaron altos índices de recidiva local y de complicaciones (13;14). Los avances introducidos durante la última década en proyección de imagen y otros aspectos técnicos relacionados con la implantación renovaron el interés en la braquiterapia. La controversia sobre el tratamiento preferencial para el cáncer de próstata órgano-confinado se inició a partir de los artículos publicados a finales de los años 90 mostrando para la braquiterapia resultados en el control de la progresión del cáncer comparables a la prostatectomía radical. En este contexto, se ha producido la extensión de su uso y se ha puesto en discusión el criterio establecido de la prostatectomía radical como primera opción de tratamiento para el cáncer de próstata órgano-confinado.

La práctica actual en España incluye las tres opciones de tratamiento. Sin embargo, la preferencia del paciente en cuanto a los diversos resultados esperados de los tratamientos (supervivencia libre de progresión bioquímica, calidad de vida y efectos secundarios) todavía tiene un papel poco importante en la elección del tratamiento. Dos de los factores principales que contribuyen a este vacío entre los resultados de la investigación y la práctica clínica son: 1) la dispersión de la evidencia disponible en diferentes resultados del tratamiento tales como supervivencia, síntomas y calidad de vida; y 2) la falta de estudios que comparen estos tratamientos en el contexto español. Señalando la necesidad de disponer de valoraciones globales que

resuman la evidencia disponible a nivel internacional mediante revisión sistemática de la literatura y, por otra parte, la necesidad de obtener resultados en estudios realizados en España.

En este contexto, se diseñó un proyecto multicéntrico español para comparar el impacto de los diferentes tratamientos en los pacientes con cáncer de próstata órgano confinado. La primera fase del estudio con seguimiento hasta los dos años después del tratamiento, centrado en los resultados de calidad de vida, confirmó los mejores resultados en pacientes tratados con braquiterapia.

En esta monografía se incluye la revisión sistemática sobre comparación entre modalidades de tratamiento en pacientes con cáncer de próstata órgano-confinado y el estudio comparativo de la efectividad de los tratamientos a los tres años en el mencionado proyecto multicéntrico español. Ambas aproximaciones proporcionan resultados integrales (incluyendo todos los tipos de resultado relevantes) para cada uno de los tres tratamientos y proveerán, tanto a pacientes como a profesionales españoles, información para la toma de decisión clínica informada y compartida.

# Introducción

## 1. Epidemiología del cáncer de próstata órgano-confinado

El cáncer de próstata es uno de los tumores más comúnmente diagnosticados en hombres. Uno de cada 18 hombres españoles será diagnosticado de cáncer de próstata durante su vida (15). Su incidencia está extremadamente relacionada con la edad, más de la mitad de todos los cánceres de próstata son diagnosticados en hombres de más de 70 años. Sin embargo, la mayoría de estos hombres morirán de otros problemas de salud que no están relacionados con el cáncer de próstata. Según la Agencia Internacional para la Investigación sobre Cáncer (International Agency for Research on Cancer- IARTC), la incidencia estimada en España es 20,22 casos nuevos por 100.000 hombres-año (16). Los datos del Centro Nacional de Epidemiología sobre mortalidad del cáncer en España sitúan el cáncer de próstata como la tercera causa en mortalidad por cáncer en los hombres, después del de pulmón y del colorrectal, respectivamente (17).

La prevalencia del cáncer de próstata está creciendo por el aumento de la esperanza de vida y la extensión de uso del Antígeno Prostático Específico (Prostate Specific Antigen-PSA) que ha hecho que se estén diagnosticando tumores que antes habrían permanecido clínicamente indetectables. La Sociedad Americana del Cáncer calcula que el 58% de los cánceres de próstata son diagnosticados cuando todavía están confinados en la glándula prostática (18). Si aplicamos este porcentaje a la incidencia estimada, en España serían diagnosticados 12 casos nuevos de cáncer de próstata órgano-confinado por cada 100.000 hombres-año.

## 2. Supervivencia libre de progresión bioquímica en el cáncer de próstata órgano-confinado

Las recomendaciones para el tratamiento del cáncer de próstata órgano-confinado deben establecerse siguiendo los principios de la medicina basada en la evidencia. Se han publicado dos ensayos clínicos aleatorizados realizados en Suecia (19) y EE.UU. (20) que comparan la prostatectomía radical con la opción más conservadora de 'vigilancia'. El ensayo clínico sueco (19) mostró que la prostatectomía reducía significativamente la mortalidad específica por cáncer de próstata (7,1% vs. 13,6% a los 8 años de seguimiento,  $p=0,02$ ), aunque no había diferencias significativas entre la cirugía

y la 'vigilancia' en términos de supervivencia global (22,0% vs. 28,3% a los 8 años de seguimiento,  $p=0,31$ ). La reducción de las metástasis en el grupo de prostatectomía radical no fue estadísticamente significativa hasta los 8 años de seguimiento (13,4% vs. 27,3% a los 8 años de seguimiento,  $p=0,03$ ). El estudio 'Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT)' ha sido diseñado (20) por el Department of Veterans Affairs and National Cancer Institute de EE.UU. para comparar la cirugía con la vigilancia tanto en términos de supervivencia como de calidad de vida. El PIVOT tiene un tamaño de muestra previsto de 1.000 pacientes con edad inferior a 75 años, de los que se han reclutado más de 400 en los primeros 3 años de reclutamiento.

Respecto a la comparación entre prostatectomía radical, braquiterapia prostática y radioterapia externa, la revisión sistemática realizada por las Agencias de Evaluación de Tecnología Médica de Québec y Cataluña (21;22) se centró en cuatro estudios comparativos (13;23-25) debido a la falta de ensayos clínicos aleatorizados. Estos estudios aunque no son aleatorizados representan el nivel de evidencia científica más alto disponible, muy por encima del resto de publicaciones que generalmente son series de casos sometidos a una de las opciones de tratamiento y que por su heterogeneidad hacen muy difícil realizar valoraciones comparativas de los resultados.

Dos de estos estudios (13;23) consistían en la evaluación de una cohorte de pacientes tratados con prostatectomía radical, cuyos resultados comparaban con una serie previamente publicada por Ragde *et al* (14) de 122 pacientes tratados con braquiterapia. Para obtener grupos homogéneos, que permitieran la comparación de los resultados de los tratamientos, utilizaron técnicas de emparejamiento según las características patológicas del tumor TNM, PSA y Gleason. La supervivencia libre de progresión bioquímica (PSA) 7 años después de la prostatectomía radical fue del 98% y el 84%, (13;23) más elevada que en la serie de Ragde de pacientes tratados con braquiterapia, en la que fue del 79%.

Los otros dos estudios (24;25) evaluaban las tres opciones de tratamiento (prostatectomía radical, braquiterapia prostática y radioterapia externa), y estratificaron a los pacientes según el riesgo de progresión del cáncer. En el estudio de Stokes y col. (25), la supervivencia libre de progresión bioquímica (PSA) a los cinco años era superior al 85% y no presentaba diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos de tratamiento para los pacientes de riesgo bajo o intermedio (definido como T1c, T2a, o T2b; PSA < 20 y Gleason < 6 antes del tratamiento). En el estudio de D'Amico y col. (24), los pacientes de riesgo bajo (definido como T1c o T2a, PSA < 10 y Gleason < 6 antes del tratamiento) tampoco presentaron diferencias estadísticamente significativa entre los 3 grupos de tratamiento en la supervivencia libre de progresión bioquímica (PSA) a los cinco años; Sin embargo, en los pacientes

de riesgo intermedio (definido como T1c o T2a, PSA=11-20 y Gleason=7 antes del tratamiento) el grupo de pacientes tratados con braquiterapia prostática presentaba una supervivencia libre de progresión bioquímica significativamente inferior.

Un estudio reciente no incluido en la revisión (26) que comparaba la prostatectomía radical con la radioterapia externa conformacional mostró diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de progresión bioquímica (PSA) a los ocho años (88% vs. 78%,  $p=0,01$ ) a favor de la cirugía, en pacientes de riesgo bajo. Actualmente está en curso en EE.UU. y Canadá un ensayo clínico diseñado para comparar la prostatectomía radical con la braquiterapia (27) (the Surgical Prostatectomy versus Interstitial Radiation Intervention Trial -SPIRIT), con un tamaño de muestra previsto de 2.000 pacientes.

Respecto a los ensayos clínicos aleatorizados cabe destacar que aunque son sin duda el diseño más apropiado para comparar diferentes opciones de tratamiento y sacar a la luz sus ventajas y desventajas, han presentado dificultades considerables en este campo (28;29). Por ejemplo, el reclutamiento del ensayo clínico sueco comentado en este apartado tuvo una duración de 10 años (de 1.989 a 1.999) (19).

### 3. Efectos secundarios de los tratamientos para el cáncer de próstata órgano-confinado

La falta de definiciones consistentes, los períodos variables en los que se evalúa la toxicidad y una falta de estudios comparativos dan como resultado un rango de incidencia de efectos secundarios muy amplio. Dicha amplitud se atribuye también a diferencias en la edad o función antes del tratamiento y también a la técnica quirúrgica (en el caso de la impotencia causada por la cirugía). A pesar de la gran variabilidad en la cuantificación de los efectos secundarios, el patrón que se observa de forma más consistente indica que: 1) La cirugía es la opción terapéutica con mayor riesgo de impotencia y pérdidas de orina; 2) La radioterapia externa es la que presenta más riesgo de problemas intestinales; y 3) La braquiterapia tiene un riesgo mayor de síntomas urinarios de irritación y obstrucción.

Considerando que ninguna de las opciones de tratamiento es definitivamente superior a las otras a partir de la evidencia disponible sobre el control del cáncer (21;22), pero que los efectos secundarios de algunas opciones son conocidos e importantes, se ha señalado que es esencial considerar los valores y las preferencias de los pacientes en la elección (14). De acuerdo con esta situación, se han desarrollado numerosas 'guías o ayudas a pacientes para la toma de decisión' para los pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo.

Todas estas guías describen las opciones del tratamiento, tratando específicamente las consecuencias de cada una de ellas para ayudar al paciente a tomar la decisión sobre las opciones de tratamiento en base a sus preferencias.

## 4. Impacto de los tratamientos para el cáncer de próstata órgano-confinado sobre la calidad de vida

Los estudios de calidad de vida permiten evaluar los efectos de los tratamientos desde la perspectiva del paciente. Sin embargo, existen pocos estudios que comparen el impacto de las diferentes opciones terapéuticas y sus efectos secundarios sobre la calidad de vida del paciente. Lo que sí parece claro, es que la calidad de vida a corto/medio plazo de estos pacientes varía de forma significativa dependiendo de su tratamiento (30). Los resultados de algunos estudios recientes muestran como la calidad de vida al mes del tratamiento es peor en los grupos de pacientes sometidos a prostatectomía o braquiterapia (31). Sin embargo, al año del tratamiento el grupo de prostatectomía radical es el que presenta más afectada su función sexual (11;31;32). A más largo plazo, los resultados de los diferentes estudios no son concluyentes. En general parece que las puntuaciones en los instrumentos de calidad de vida se van acercando a sus valores basales con el tiempo. Aunque en los seguimientos de 2 años, la braquiterapia no parece producir claramente una peor calidad de vida (33-35), se cree que hace falta un periodo más largo de seguimiento para detectar el impacto de sus efectos secundarios. Por estas razones los estudios longitudinales que evalúen las diferencias producidas por estos tratamientos en la calidad de vida de los pacientes son de gran interés (30).

Como sucede en general, en el cáncer de próstata también se ha demostrado que los instrumentos de calidad de vida específicos son más sensibles que los genéricos (36). En este caso, además, lo más recomendado es la utilización de varias escalas específicas, para cubrir así las diferentes dimensiones que afectan en mayor medida a estos pacientes (37). Son varios los instrumentos que se han utilizado para evaluar la calidad de vida de los pacientes con cáncer de próstata; entre ellos algunos genéricos (Cuestionario de Salud General SF-36 o su versión reducida SF-12; o EuroQoL EQ-5D) que permiten a su vez la comparación con valores poblacionales; y otros específicos. Entre los instrumentos específicos para cáncer de próstata, los más conocidos son el Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT-G y FACT-P); el California Los Angeles Prostate Cancer Index (UCLA-PCI); el European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30), y el Expanded Prostate Cancer

Index Composite (EPIC). También se han utilizado algunos específicos de síntomas como el International Prostate Symptom Score (IPSS); el International Index of Erectile Function (IIEF); y el International Continence Society Questionnaire.

## 5. Estudio multicéntrico español de calidad de vida en los pacientes con cáncer de próstata órgano-confinado

La práctica actual en España incluye la prostatectomía radical, braquiterapia y radioterapia conformacional externa. No existen hasta ahora estudios en España que comparen estos tres tratamientos. En este contexto, se diseñó un proyecto multicéntrico de ámbito nacional para comparar el impacto de los diferentes tratamientos sobre la calidad de vida de los pacientes con cáncer de próstata órgano-confinado, en el que participan un total de 11 centros españoles: dos de Andalucía, seis de Cataluña, uno de Galicia, uno de Madrid y uno del País Vasco.

El estudio incluyó evaluación antes del tratamiento y los instrumentos seleccionados en este proyecto para la valoración de los resultados de calidad de vida son los mismos incluidos en el ensayo clínico internacional SPIRIT, por lo que permitirá realizar comparaciones con otros países. La primera fase del estudio con seguimiento hasta los dos años (evaluación pre-tratamiento y en los meses 1, 3, 6, 12 y 24 después del tratamiento) ha sido financiado parcialmente por la Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigación Médica de Cataluña (AATRM 867/24/2000) y el Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS-PI020668).

De los resultados de esta primera fase, centrada en los resultados de calidad de vida puesto que no se podían esperar diferencias en supervivencia libre de enfermedad a tan corto plazo, cabe destacar: en primer lugar la comparabilidad en las puntuaciones de calidad de vida pre-tratamiento de los tres grupos de tratamiento; y en segundo lugar los mejores resultados a corto plazo en el grupo de pacientes tratados con braquiterapia.

Antes del tratamiento, se observan algunas diferencias estadísticamente significativas en las características clínicas, pero puntuaciones muy similares en los cuestionarios de calidad de vida, excepto en la función sexual. Los pacientes del grupo de cirugía muestran mejor función sexual antes del tratamiento que los de braquiterapia y radioterapia externa, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (38). Estas diferencias son seguramente explicables por la edad, que era un poco menor en el grupo de pacientes de cirugía (media de 64,6 años vs. 67,2 y 69,3;  $p < 0,001$ ).

Al mes del tratamiento, los tres grupos presentaban empeoramientos en la calidad de vida general y en las funciones sexual y urinaria, que eran más importantes en el grupo de cirugía (39). Tres meses después del tratamiento ya se observa la recuperación de la calidad de vida general. En cambio, las diferencias observadas en las funciones sexual y urinaria después del tratamiento persisten más allá de los 3 meses, y los pacientes tratados con cirugía continuaban estando peor que los tratados con braquiterapia o radioterapia externa.

# Objetivos

## Objetivo general

1. Revisión sistemática sobre eficacia y seguridad y comparación entre modalidades de tratamiento más establecidas para los pacientes con cáncer de próstata órgano-confinado: prostatectomía radical, braquiterapia y radioterapia externa.

2. Comparar la efectividad a los 3 años de las tres modalidades de tratamiento más establecidas (prostatectomía radical, braquiterapia y radioterapia conformacional externa) para los pacientes con cáncer de próstata órgano-confinado.

## Objetivos específicos

1.1. Comparar la calidad de vida relacionada con la salud de los grupos de pacientes tratados con prostatectomía radical, braquiterapia y radioterapia conformacional externa, a los 3 años de seguimiento.

1.2. Comparar los principales efectos secundarios de los tratamientos (disfunción eréctil e incontinencia) de los grupos de pacientes tratados con prostatectomía radical, braquiterapia y radioterapia conformacional externa, a los 3 años de seguimiento.

1.3. Comparar la Supervivencia libre de progresión bioquímica (PSA) de los grupos de pacientes tratados con prostatectomía radical, braquiterapia y radioterapia conformacional externa, a los 3 años de seguimiento.



# Material y métodos

## 1. Revisión sistemática sobre comparación entre modalidades de tratamiento

### 1.1. Tipos de estudios

En esta revisión se han buscado preferentemente ensayos controlados aleatorios que analicen la eficacia y seguridad de las siguientes intervenciones en pacientes con cáncer de próstata localizado de bajo riesgo: prostatectomía radical, radioterapia en sus distintas versiones (radioterapia externa, radioterapia conformacional externa, braquiterapia), los tratamientos hormonales antiandrogénicos, tanto neoadyuvantes como adyuvantes a los mencionados tratamientos activos anteriores.

Los ensayos clínicos aleatorizados recogidos incluyen bien una rama de tratamiento activo y otra de placebo o vigilancia expectante, bien la comparación entre dos tratamientos activos.

En el caso de aquellas intervenciones para las que no se hayan publicado ensayos clínicos aleatorizados se han recogido los estudios que proporcionen un mayor nivel de evidencia, preferentemente ensayos clínicos controlados no aleatorizados.

### 1.2. Tipos de pacientes

Se incluyen hombres con cáncer de próstata en estadio T1 – T2, N0, M0 según la clasificación de la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC), más conocida como clasificación TNM, o en los estadios A y B según el sistema de estadiaje de Whitmore-Jewett. En las tablas siguientes se muestran de manera detallada las características de los distintos estadios según esas dos clasificaciones.

Aunque en el encargo realizado el objetivo de la revisión parece limitarse a cánceres localizados de “bajo riesgo” no se ha definido expresamente el criterio para considerar que un cáncer de próstata localizado es de “bajo riesgo”. Hoy en día se considera que los principales factores pronósticos principales de la evolución del cáncer de próstata, además del estadio tumoral, son el grado histológico y los niveles de PSA.

Por ello, en esta revisión se han buscado estudios que incluían pacientes diagnosticados con cáncer de próstata órgano-confinado, sin afectación de ganglios linfáticos, ni metástasis ósea o visceral, independientemente de su grado histológico o niveles de PSA.

**Tabla 1. La clasificación TNM del cáncer de próstata**

**T: Tumor primario**

Tx: No se puede evaluar el tumor primario.

T0: No existen signos de tumor primario.

T1: Tumor no evidente clínicamente, no palpable ni visible mediante técnicas de imagen.

T1a: Tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión menor o igual al 5% del tejido reseado.

T1b: Tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión mayor de 5% del tejido reseado.

T1c: Tumor identificado mediante punción biopsia o ecografía transrectal (por ejemplo a consecuencia de un PSA elevado).

T2: Tumor limitado a la próstata (un tumor detectado en uno o ambos lóbulos mediante punción biopsia, pero no palpable ni visible por técnicas de imagen, se clasifica como T1c).

T2a: Tumor que afecta a la mitad de un lóbulo o menos.

T2b: Tumor que afecta a ambos lóbulos.

T3: Tumor que se extiende a través de la cápsula prostática.

T3a: Extensión extracapsular (uni o bilateral).

T3b: Tumor invade la(s) vesícula(s) seminal(es).

T4: Tumor fijo que invade estructuras adyacentes diferentes de las vesículas seminales: cuello vesical, esfínter externo, recto, músculos elevadores del ano y/o pared pélvica.

**N: Afectación ganglionar**

NX: No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.

N0: No se demuestran metástasis ganglionares regionales

N1: Metástasis en ganglios linfáticos regionales.

**M: Enfermedad metastásica**

MX: Metástasis distante que no puede ser evaluada.

M0: No hay metástasis distante

M1: Metástasis distante

M1a: Ganglio(s) linfático(s) no regional(es)

M1b: Hueso

M1c: Otra(s) localización(es)

**Tabla 2. Clasificación de Whitmore-Jewett**

**Estadio A: carcinoma incidental, hallazgo no sospechado previamente**

A.1: en 3 o menos chips de resección. En 5% o menos del peso total reseado, de 1 cc o menos de volumen, bien diferenciado.

A.2: multifocal o grado alto de indiferenciación.

A.3: sospechoso por elevación de marcadores (PSA).

**Estadio B: confinado a glándula prostática**

B.1: afectación de un solo lóbulo < 1,5 cm.

B.2: afectación de un solo lóbulo > 1,5 cm.

B.3: afectación de ambos lóbulos.

**Estadio C: localizado, pero extracapsular**

C.1: infiltración a través de la cápsula.

C.2: infiltración de cuello, trigono, vesículas seminales

C.3: infiltración de órganos adyacentes.

Continúa

#### Estadio D: carcinoma diseminado

D.0: elevación de marcadores sugiriendo diseminación sin evidencia de metástasis

D.1: afectación ganglionar limitada, por debajo del nivel de iliacos.

D.2: afectación ganglionar masiva, por encima de iliacos, o diseminación.

D.3: metástasis hormonorresistentes.

### 1.3. El sistema de grados y puntuación de Gleason

El sistema de grados de Gleason tiene en cuenta hasta qué punto las células tumorales están organizadas en estructuras glandulares reconocibles, basándose en el análisis histológico de muestras tumorales.

El sistema de Gleason reconoce 5 niveles de progresiva agresividad tumoral. Los tumores de grado 1 consisten en glándulas pequeñas y uniformes con cambios nucleares mínimos. Los tumores de grado 2 muestran acinis de tamaño medio, todavía separados por tejido estromal. Los tumores de grado 3, que son los que se encuentran más frecuentemente, muestran una variación marcada en el tamaño y organización glandular y generalmente infiltración del estroma y tejidos adyacentes. Los tumores de grado 4 muestran una atipia citológica marcada con infiltración extensa. Los tumores de grado 5 se caracterizan por láminas de células tumorales indiferenciadas.

Debido a que los tumores de próstata son con frecuencia heterogéneos, los números de los dos grados prominentes son sumados para producir la puntuación de Gleason, que proporciona una útil información relacionada con el pronóstico de la enfermedad. Puntuaciones mayores de 6 están asociadas con un mayor riesgo de progresión de la enfermedad, un potencial metastático aumentado y una supervivencia disminuida, como puede verse en la Tabla siguiente.

**Tabla 3. Puntuación de Gleason y probabilidad de progresión**

Puntuación de Gleason	Características histológicas	Probabilidad de progresión local a los 10 años
< 4	Bien diferenciado	25%
5-7	Moderadamente diferenciado	50%
> 7	Pobremente diferenciado	75%

## 1.4. Tipos de intervención analizados

En esta revisión se analizan los siguientes tipos de intervenciones terapéuticas, comparadas entre sí o frente a placebo o vigilancia expectante.

- Prostatectomía radical
- Radioterapia conformacional externa
- Braquiterapia

## 1.5. Tipos de medidas de resultado

Se han considerado medidas de resultado de interés para esta revisión las siguientes:

- la supervivencia global, definida desde la fecha de la asignación al azar hasta la fecha de muerte debida a cualquier causa, o hasta la fecha del último contacto.
- la supervivencia asociada a la enfermedad, definida desde la fecha de la asignación al azar hasta la fecha de la muerte provocada por el cáncer de próstata.
- supervivencia libre de enfermedad, desde la fecha de la asignación al azar o de la finalización del tratamiento del protocolo hasta la recidiva clínica (local, metástasis a distancia) o bioquímica, es decir, progresión del Antígeno Prostático Específico (PSA).
- los efectos secundarios relacionados con el tratamiento.
- cualquier medida de calidad de vida relacionada con la salud.

En la **Tabla** siguiente se muestran los criterios de una de las clasificaciones más utilizadas en estudios sobre radioterapia, la clasificación RTOG-EORTC de toxicidad genitourinaria y gastrointestinal inferior.

**Tabla 4. Clasificación de la RTOG-EORTC de toxicidad genitourinaria y gastrointestinal inferior**

Grado	Aparato digestivo bajo, incluyendo el recto	Genitourinario	Anal
0	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
1	Aumento en la frecuencia o cambio en la calidad del ritmo intestinal, que no requieren medicación. Disconfort rectal que no requiere analgesia.	Polaquiuria o nicturia dos veces superior al hábito miccional pretratamiento. Disuria y/o urgencia que no requiere medicación.	Disconfort o dolor que no requiere analgesia
2	Diarrea que requiere el empleo de drogas parasimpaticolíticas. Emisión de moco que no necesita el empleo de pañal. Dolor rectal o abdominal que requiere analgesia.	Polaquiuria o nicturia menor de 1 vez/hora. Disuria, urgencia o espasmo vesical que requiere anestésicos locales.	Disconfort o dolor que requiere analgesia

Continúa

3	Diarrea que requiere reposición hidroelectrolítica parenteral. Emisión severa de moco o sangre que requiere el uso de pañales. Asas intestinales abdominales distendidas.	Polaquiuria con urgencia y nicturia 1 vez/hora. Disuria, dolor pélvico o espasmo vesical que requiere el empleo de mórficos de forma regular y frecuente. Hematuria macroscópica con o sin expulsión de coágulos.	Disconfort o dolor que requiere opiáceos
4	Obstrucción aguda o subaguda, fístula o perforación. Sangrado gastrointestinal que requiere transfusión. Dolor abdominal o tenesmo que requiere descompresión o derivación intestinal.	Hematuria que requiere transfusión. Obstrucción vesical aguda no secundaria a la expulsión de coágulos, ulceración o necrosis.	
5	Complicación fatal	Complicación fatal	

## 1.6. Estrategia de búsqueda para la identificación de los estudios

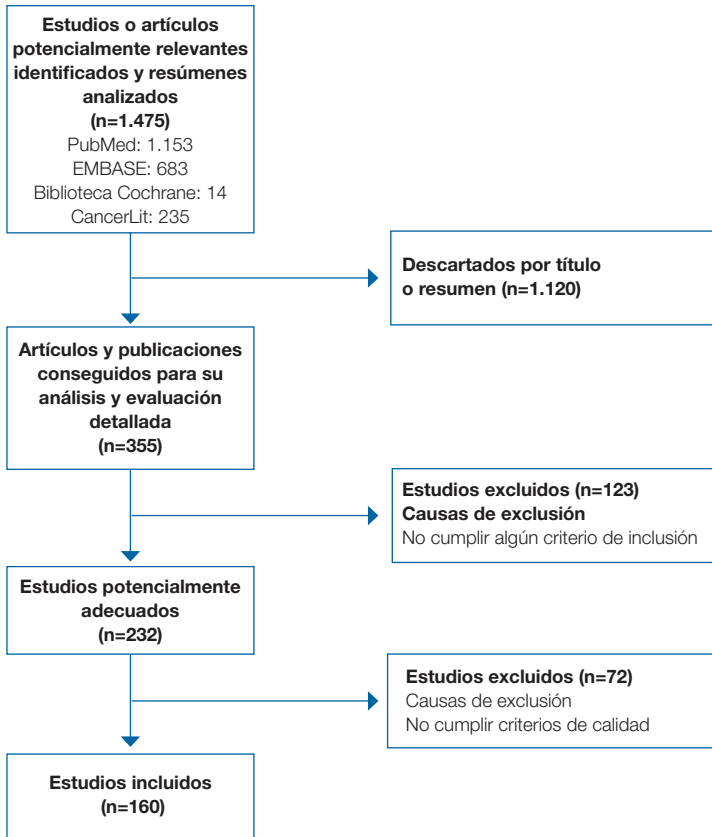
Se ha utilizado la estrategia de búsqueda del Cochrane Prostatic and Urologic Cancers Group, que incluyó una búsqueda electrónica de MEDLINE desde 1999 a marzo de 2007 para identificar todos los ensayos aleatorizados publicados pertinentes sobre el tratamiento del cáncer de próstata localizado.

La estrategia de búsqueda fue la siguiente:

1. randomized controlled trial.pt.
2. controlled clinical trial.pt.
3. exp randomized controlled trials/
4. exp random allocation/
5. exp double blind method/
6. exp single-blind method/
7. or/1-6
8. (animal not human).sh
9. 7 not 8
10. clinical trial.pt
11. exp clinical trials/
12. (clin\$ adj25 trial\$).tw
13. ((singl\$ or doubl\$ or tripl\$ or trebl\$) adj25 (blind\$ or mask\$)).tw
14. exp placebos/
15. placebo\$.tw
16. random\$.tw
17. exp research design/
18. or/10-17
19. 18 not 8
20. 19 not 9

21. exp Comparative Study/
22. exp evaluation studies/
23. exp follow up studies/
24. exp prospective studies/
25. (control\$ or prospectiv\$ or volunteer\$).tw
26. or/21-25
27. 26 not 8
28. 26 not (9 or 20)
29. 9 or 20 or 28
30. exp Prostatic Neoplasms/
31. prostatic intraepithelial neoplasia/
32. (prostat\$ adj3 (cancer\$ or carcinoma\$ or malignan\$ or tumor?\$ or neoplas\$ or intraepithelial or adeno\$)).tw
33. or/30-32

**Figura 1. Diagrama de flujo de inclusión de estudios**



Se realizaron búsquedas electrónicas adicionales en EMBASE y *The Cochrane Library*. Se han realizado búsquedas específicas de revisiones sistemáticas y de informes de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias, para localizar meta-análisis y estudios sobre el tratamiento del cáncer de próstata localizado. Además, se revisaron las listas de referencias de cada referencia principal para obtener estudios aleatorios adicionales.

## 1.7. Selección de estudios

La búsqueda de bibliografía localizó los resúmenes de los estudios potencialmente pertinentes sobre distintas terapias para el cáncer de próstata localizado. Dos revisores han evaluado de forma independiente los resúmenes de los estudios localizados y se han buscado y conseguido los artículos considerados pertinentes para este estudio. Se han considerado elegibles para esta revisión los ensayos aleatorios que tenían dos o más brazos, pero que incluyeron una de las comparaciones descritas anteriormente. En las comparaciones de tratamientos en las que no existían ensayos clínicos aleatorizados se han buscado los estudios que proporcionan el mayor nivel de evidencia científica disponible.

Se ha realizado la extracción de datos relevantes de cada estudio identificado sobre diseño de los ensayos, los participantes, el tipo de intervención y las medidas de resultados, información que se presenta resumida en una Tabla para cada estudio.

A la hora de elaborar las tablas de evidencia, en las comparaciones donde existen uno o pocos ensayos aleatorizados se ha optado por realizar tablas extensas donde se da información detallada de los aspectos metodológicos para que los/as lectores/as puedan tener elementos de juicio suficiente sobre posibles sesgos o limitaciones de los estudios.

En esos casos se ha optado también por incluir las tablas en el texto del informe, en lugar de colocarlas en anexos, como suele ser habitual.

## 1.8. Evaluación de la calidad de los ensayos

La evaluación de la calidad de los ensayos se realizó según las guías descritas en el *Manual Cochrane para la Revisión Sistemática de Intervenciones*. La calidad de cada estudio se ha evaluado con la escala de 5 puntos de Jadad (40;41). Estas puntuaciones no se utilizaron para seleccionar los estudios para la inclusión o para ponderar los estudios para el análisis.

Los 5 puntos se han asignado de acuerdo a los siguientes criterios:

Por ser un ensayo aleatorizado reciben 1 punto. Se considera que la *asignación al azar* es adecuada si se utiliza un único centro de aleatorización central, y si se realiza la asignación con sobres cerrados o con números codi-

ficados por el equipo de investigadores. Los ensayos que describen un método apropiado de asignación al azar, como la Tabla de números aleatorios o la asignación generada por ordenador computadora, reciben 1 punto adicional. Sin embargo, si la publicación describiera al ensayo como aleatorio y utilizara un método inapropiado, como la fecha de nacimiento o los registros hospitalarios, se restaría 1 punto.

Los estudios que informan que el ensayo fue *doble ciego* reciben 1 punto. Aquellos que describen el método de doble cegamiento, como el placebo idéntico o el placebo activo, reciben 1 punto adicional. Sin embargo, si la publicación describiera el ensayo como doble ciego y el método de enmascaramiento fuera inapropiado, se restaría 1 punto.

Los ensayos que informan el número y los motivos para los *abandonos y retiradas* en cada grupo reciben 1 punto. Sin embargo, si no se hallaban datos acerca de los abandonos no se da ningún punto por ese apartado.

La puntuación final de un ensayo clínico aleatorizado puede estar en un rango entre 0 y 5 puntos.

La puntuación según la escala de Jadad se resume de la siguiente manera; por ejemplo (2/2/1) correspondería a un estudio que ha dado las puntuaciones máximas en los tres apartados (2 aleatorización / 2 enmascaramiento / 1 seguimiento de pacientes).

Otros temas relacionados con la calidad incluyen la comparabilidad de los pacientes en los grupos de tratamiento y de control, el empleo de métodos estadísticos apropiados y si se realiza un análisis por intención de tratar, que se reflejan en las tablas de evidencia donde se resumen los aspectos relevantes de cada estudio.

## 2. Estudio comparativo de la efectividad a los 3 años de tres modalidades de tratamiento

### 2.1. Diseño

Estudio prospectivo de seguimiento a los 3 años después del tratamiento de pacientes diagnosticados de cáncer de próstata órgano-confinado con evaluación pre-tratamiento.

### 2.2. Sujetos del estudio

Pacientes reclutados consecutivamente entre Abril-2003 y Marzo-2005 en las consultas externas de 10 departamentos hospitalarios españoles (2 de Urología y 8 de Oncología Radioterápica). Los criterios de inclusión de los

pacientes fueron: Estadio clínico T1 o T2, N0 o Nx, M0 o Mx; y No resección transuretral prostática anterior. La evaluación inicial de los pacientes se realizó antes del tratamiento e incluyó evaluación clínica y de la calidad de vida. De 841 pacientes reclutados, 44 pacientes tuvieron que ser excluidos por no cumplir algunos de los criterios de inclusión, 18 cambiaron de centro antes del tratamiento y 14 rechazaron participar en el estudio; siendo finalmente 765 los pacientes participantes en el estudio de control del cáncer, de los cuales 614 fueron incluidos en la evaluación de la calidad de vida.

## 2.3 Grupos de tratamiento

El estudio incluye las tres opciones principales de tratamiento para el cáncer de próstata órgano-confinado en nuestro medio en el momento del reclutamiento: prostatectomía radical, braquiterapia y radioterapia externa conformacional 3D. Aunque se valoró la posibilidad de realizar una asignación aleatorizada de los pacientes a los diferentes tratamientos, esta fue finalmente desechada debido a los problemas de factibilidad descritos en la literatura (baja tasa de participación<sup>(28)</sup> y sobretodo a las consideraciones éticas derivadas de la evidencia disponible); evidencia que, aunque claramente insuficiente para establecer si una de las opciones de tratamiento es definitivamente superior a las otras, sí que aporta abundantes conocimientos sobre la importante diferencia en efectos secundarios entre las opciones. Por este motivo, los valores y las preferencias de los pacientes deben ser una parte importante en el proceso de elección.

En este estudio la decisión del tratamiento fue realizada conjuntamente entre médico y paciente. Durante el primer año de reclutamiento se siguió el procedimiento habitual de comunicación médico-paciente durante la visita clínica. Durante el segundo año de reclutamiento se intentó introducir diferentes materiales de ayuda a la toma de decisiones del paciente en el proceso de la comunicación. Para ello se seleccionó la guía desarrollada por la Universidad de Ottawa titulada “Making choices: Treatment options for Low Risk Prostate Cancer” (“Opciones para el tratamiento del cáncer de próstata de bajo riesgo. Guía informativa”). La selección de esta guía para su adaptación al español e introducción en el estudio se realizó a partir de la valoración de los materiales de ayuda del Registro de la Colaboración Cochrane. Fue adaptada mediante un procedimiento estándar para asegurar la equivalencia conceptual e incluye: un librito y un tríptico que debía ser entregado a los pacientes durante la visita en consultas externas para ser leído en casa. También se desarrolló una película en DVD (de 10 minutos) con los mensajes más importantes para ser visionada durante la visita médica.

**a. La prostatectomía radical retropúbica**

La prostatectomía radical retropúbica consiste en la extirpación de la glándula prostática y las dos vesículas seminales. Permite revisar los ganglios linfáticos para comprobar si se ha producido la extensión y su extirpación en el mismo acto quirúrgico en caso necesario. Se realiza bajo anestesia general, tiene una duración de entre 2 y 5 horas y la estancia requerida en hospital es de 3 a 6 días. El paciente lleva colocada una sonda urinaria durante 1 a 3 semanas adicionales para facilitar el vaciado vesical. Siempre que es posible se intentan preservar los nervios, lo que reduce la probabilidad de impotencia sexual a largo plazo, pero no es posible saber antes de la intervención si será o no posible preservarlos.

**b. La radioterapia externa**

La radioterapia externa que se utiliza es “conformacional” 3D que permite aplicar dosis más altas de radiación a la próstata con dosis más bajas en la zona que la rodea, reduciéndose la gravedad de los efectos secundarios. Los tratamientos se administran 5 días por semana, durante 6 a 8 semanas y cada sesión dura entre 15 y 30 minutos.

**c. La braquiterapia prostática**

La braquiterapia consiste en la implantación de ‘semillas’ radiactivas permanentes (Iodine-125) en la próstata (42). Las semillas son del tamaño de un grano de arroz y se insertan por la zona perineal mediante agujas guiadas por ecografía. El procedimiento que tiene una duración aproximada de 2 horas se hace generalmente bajo anestesia epidural, y las actividades normales se pueden reanudar después de 3 días. La localización de las semillas se comprueba mediante un escáner a las 4 semanas y la mayor parte de la radiación es emitida durante los primeros 6 meses después de la implantación.

## 2.4. Grupos de riesgo

Para la clasificación de los pacientes en grupos de riesgo basados en los factores pronósticos conocidos de progresión del cáncer (PSA, Gleason y estadio T clínico) se ha seguido la definición utilizada en el estudio de D’Amico y col.(24):

- pacientes de riesgo bajo (T1c o T2a, PSA < 10 y Gleason < 6)
- pacientes de riesgo intermedio (definido como T2b, PSA=11-20 o Gleason=7)
- pacientes de riesgo elevado (T2c, PSA > 20 o Gleason > 7)

## 2.5. Evaluación de los pacientes a los 3 años de seguimiento

La evaluación se realizó a los 3 años del inicio del tratamiento e incluyó evaluación clínica y de la calidad de vida. Los formularios clínicos fueron completados por el médico encargado del paciente en cada uno de los 10 centros clínicos participantes y enviados al centro coordinador desde donde se realizó la entrada de los datos centralizada. Las principales variables recogidas fueron: el PSA; las complicaciones urinarias e intestinales, así como su tratamiento; y la detección de recidivas, su tipo y el tratamiento.

Las evaluaciones de calidad de vida se realizaron centralizadamente mediante entrevista telefónica con ordenador (software QDS™) en la Unidad de Encuestas Telefónicas del Instituto Municipal de Investigación Médica de Barcelona. Las evaluaciones de calidad de vida del seguimiento a los tres años fueron realizadas siguiendo exactamente la misma metodología que en la evaluación de calidad de vida pre-tratamiento y en las evaluaciones de seguimiento previas (mes 1, 3, 6, 12 y 24). Estas evaluaciones incluyeron los cuestionarios estandarizados más utilizados en cáncer de próstata:

- a. el Cuestionario de Salud General SF-36;**
- b. el cuestionario del impacto Funcional de los Tratamientos Oncológicos, tanto el módulo general como el específico de próstata (Functional Assessment of Cancer Therapy, FACT-G y FACT-P, respectivamente);**
- c. el Índice Expandido Compuesto de Cáncer de Próstata (Expanded Prostate Cancer Index Composite - EPIC);**
- d. la Puntuación Internacional de Síntomas Prostáticos (International Prostate Symptom Score - IPSS); y**
- e. el Índice Internacional de la Función Eréctil (International Index of Erectile Function - IIEF).**

### *a. El Cuestionario de Salud General SF-36 versión 2*

Es un cuestionario genérico que incluye 36 preguntas que miden 8 dimensiones de la salud: Función Física, Rol Físico, Dolor, Salud general, Vitalidad, Función Social, Rol Emocional y Salud Mental (43;44). Sus propiedades psicométricas han sido evaluadas en más de 400 artículos (45). La versión española se publicó en 1995 y desde entonces también ha sido ampliamente utilizada y evaluada (43;44). Se trata de una medida genérica, en contraposición con la que se centra en una enfermedad concreta o un grupo de tratamiento. Por este motivo, el SF-36 ha resultado útil para comparar el estado de salud en población general y subgrupos específicos, para comparar la carga de

diversas enfermedades, para diferenciar los beneficios en salud producidos por un amplio rango de tratamientos diferentes y para valorar el estado de salud de pacientes individuales. Las modificaciones incluidas en la Versión 2 mejoran de forma sustancial la fiabilidad y la validez de las puntuaciones del SF-36 haciendo que el cuestionario sea más fácil de completar y de comprender sin necesidad de aumentar el número de preguntas.

Se obtuvo una puntuación para cada una de las ocho dimensiones que puntúan de 0 (peor) a 100 (mejor salud), así como las puntuaciones de los dos componentes sumario de la salud física y mental del SF-36 (PCS y MCS) mediante la aplicación de los algoritmos, pesos factoriales y normas de referencia recomendados por los autores del cuestionario (46). Las puntuaciones de los dos componentes sumarios son estandarizadas de manera que valores superiores o inferiores a 50 significan mejor o peor estado de salud, respectivamente, que la población general americana. Los valores de referencia para la población española del adulto están disponibles para facilitar la interpretación de las puntuaciones (47).

### ***b. El Cuestionario del Impacto Funcional de los Tratamientos Oncológicos FACT***

Cuestionario diseñado para los pacientes con cáncer en 1993 (48), cuyo módulo general (FACT-G) incluye 28 preguntas que miden 5 dimensiones del bienestar (Física, Social/Familiar, Emocional, Funcional y Relación con el médico). La versión actual del FACT-G es la cuarta, cuenta aproximadamente con 50 adaptaciones lingüísticas, entre ellas la española (49), y con valores de referencia de población general americana y de amplias y heterogéneas muestras de pacientes adultos con cáncer (50). Se obtiene una puntuación para cada dimensión que puntúan de 0 (peor) a 28 (mejor salud).

El módulo FACT-P es un módulo específico para los pacientes con cáncer de próstata (51) que contiene 12 preguntas sobre síntomas relacionados con la incontinencia urinaria y otras características de la enfermedad. Se obtiene una puntuación que va de 0 (peor) a 48 (mejor salud).

### ***c. El Índice Expandido Compuesto de Cáncer de Próstata EPIC***

Los cuestionarios de calidad de vida específicos para cáncer de próstata más establecidos, como el de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC-P) (52) o el del Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT-P) (51), han sido diseñados para pacientes con estadios avanzados y por lo tanto presentan importantes limitaciones para evaluar el impacto de los tratamientos en los pacientes con cáncer de próstata órgano-confinado. La necesidad de disponer de un instrumento capaz de capturar todos los aspectos relevantes ha llevado al diseño de dos cuestio-

narios específicos para esta población en EE.UU. Giesler y colaboradores (53;54) desarrollaron un instrumento de novo, mientras que Wei y colaboradores (55) expandieron el Índice para Cáncer de Próstata de la Universidad de California-Los Angeles (UCLA-PCI) (56) que dio lugar al Expanded Prostate Index Composite (EPIC). Los estudios de las características métricas de ambos instrumentos se publicaron en el año 2000, habiendo demostrado ser válidos y fiables. Cabe destacar que, a pesar de su reciente desarrollo, el EPIC ha sido considerablemente utilizado (33;34;57-59); motivo por el cual, permite la comparación con los estudios publicados.

El EPIC ha sido específicamente diseñado para medir el impacto de los tratamientos actuales para el cáncer localizado de próstata (prostatectomía radical, radioterapia externa y braquiterapia, así como los síntomas de la deprivación androgénica y la terapia hormonal). Contiene 50 ítems divididos en cuatro dominios: urinario, intestinal, sexual, y hormonal. Todas las preguntas se refieren a las 4 semanas previas y las opciones de respuesta son de tipo Likert con 5 niveles. Para cada uno de los 4 dominios se obtienen puntuaciones sumario con un rango de 0 a 100 (de peor a mejor calidad de vida).

#### ***d. La Puntuación Internacional de Síntomas Prostáticos IPSS***

Cuestionario específico para el síndrome prostático (60;61) que contiene 7 preguntas que cuantifican la frecuencia y la gravedad de los síntomas urinarios irritativos y obstructivos, y una pregunta adicional de la calidad de vida global. Cada una de las 7 preguntas de síntomas tiene una escala de respuesta de 6 opciones que van de 0 (ausencia de síntoma) a 5 (el síntoma está siempre presente).

Con la adición de las respuestas seleccionadas en las 7 preguntas de síntomas se obtiene una puntuación global que va de 0 a 35. Puntuaciones entre 0 y 7 se consideran síntomas urinarios leves, de 8 a 19 graves, y de 20 a 35 graves.

#### ***e. El Índice Internacional de la Función Eréctil IIEF***

Contiene 15 ítems relativos a 5 dimensiones de la función sexual masculina(62;63): Función eréctil (6 ítems), Función orgásmica (2 ítems), Deseo Sexual (2 ítems), Satisfacción con el acto sexual (3 ítems) y Satisfacción Global (2 ítems). Las escalas de respuesta de los ítems son de 5 o 6 opciones que van de 0 (ausencia de actividad sexual) o 1 (frecuencia o calidad más baja) a 5 (frecuencia o calidad más elevada).

Con la adición de las respuestas seleccionadas en los ítems se obtiene una puntuación para cada dimensión con un rango: de 1 a 30 en Función eréctil, de 0 a 10 en Función orgásmica, de 2 a 10 en Deseo Sexual, de 0 a 15 en Satisfacción con el acto sexual y de 2 a 10 en Satisfacción Global.

## 2.6. Implicaciones éticas

Este proyecto de investigación ha sido evaluado por el Comité Ético y de Investigación Clínica del Instituto Municipal de Asistencia Sanitaria, obteniendo el certificado de aprobación correspondiente.

Durante el estudio se siguieron las directrices nacionales e internacionales (código deontológico, Declaración de Helsinki) y la normativa legal sobre la confidencialidad de los datos (Ley Orgánica 15/1999 de 13 de Diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal [LOPD]). Se informó a los participantes de los objetivos y procedimientos del estudio antes de firmar el consentimiento informado.

## 2.7. Análisis estadístico

Los análisis se realizaron de forma cegada respecto del tratamiento asignado a cada grupo. Las diferencias entre los tres grupos de tratamiento en las características clínicas y puntuaciones de calidad de vida basales (pre-tratamiento) fueron testadas, según la naturaleza de las variables, mediante Chi cuadrado o test de homogeneidad de variancias (Anova), aplicándose contrastes a posteriori con la prueba de Tuckey cuando había diferencias significativas. Las diferencias entre los pacientes con seguimiento completo a los tres años y el resto de participantes en el estudio sin seguimiento a los tres fueron evaluadas mediante la prueba T de Student para datos independientes.

Para examinar las diferencias en las puntuaciones de los cuestionarios de calidad de vida durante el seguimiento se aplicó un test de homogeneidad de variancias para medidas repetidas (Anova), que tiene en cuenta la correlación intraindividual. Cuando había diferencias significativas se realizaron contrastes para testar la diferencia entre cada par de evaluaciones utilizando el método de Bonferroni para ajustar por comparaciones múltiples. Además, para describir gráficamente la evolución de la calidad de vida durante los 3 años de seguimiento según grupo de tratamiento se construyeron figuras que muestran la media de las puntuaciones en cada evaluación.

Las diferencias en las puntuaciones de calidad de vida a los tres años del seguimiento entre los pacientes de riesgo bajo y los pacientes con riesgo intermedio o alto fueron evaluadas mediante la prueba T de Student para datos independientes. Este análisis se realizó estratificado para cada grupo de tratamiento. Se evaluaron las diferencias en las puntuaciones de calidad de vida a los tres años del seguimiento entre grupos de tratamiento mediante test de homogeneidad de variancias (Anova), aplicándose contrastes a posteriori con la prueba de Tuckey cuando había diferencias significativas.

Se construyó un modelo de regresión lineal múltiple con cada una de las puntuaciones sumario del EPIC de la evaluación a los tres años para evaluar las diferencias entre tratamientos ajustando por la puntuación co-

rrespondiente obtenida en la evaluación pre-tratamiento, la edad, el grupo de riesgo (bajo vs. intermedio o alto), y el tratamiento hormonal.

Para examinar las diferencias de medias en el PSA nadir entre grupos de tratamiento se realizó la prueba de homogeneidad de variancias (Anova). La recidiva bioquímica se definió como un elevamiento de PSA  $>2$  respecto del PSA nadir, y las diferencias en la proporción de pacientes con recidiva bioquímica fueron testadas mediante Chi cuadrado.



# Resultados

## 1. Revisión sistemática sobre comparación entre modalidades de tratamiento

Presentamos aquí distintos apartados, en cada uno de los cuales se aborda una comparación entre dos opciones de tratamientos. Como se plantea en el apartado de metodología, queremos recordar que en cada apartado nos hemos centrado en la exposición y análisis de los estudios que proporcionan mayor nivel de evidencia científica para cada comparación entre tratamientos, preferentemente los ensayos clínicos aleatorizados o metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados.

En los primeros párrafos de cada apartado se presentan las conclusiones (en negrita y cursiva) y posteriormente se muestran los datos más relevantes de cada estudio, acompañados de una figura con la información más importante, prestando especial atención a los aspectos metodológicos.

### 1.1. Prostatectomía radical frente a vigilancia expectante

Solo se ha encontrado un ensayo clínico aleatorizado que compara la prostatectomía radical -prostatectomía y disección de ganglios linfáticos pélvicos- frente a la vigilancia expectante: el Scandinavian Prostate Cancer Group Study N.5 (SPCG-5), cuyos resultados principales han sido publicados en los artículos de Holmberg, Steineck y Bill-Axelsson (19;64;65).

***Los resultados de un único ensayo clínico aleatorizado muestran que la prostatectomía radical consigue una mejor supervivencia frente a la vigilancia expectante, por una menor mortalidad específica por cáncer de próstata, mejor control tumoral y menos metástasis, lo que hace recomendable intervenir en pacientes con esperanza de vida de 5 ó más años.***

Resumimos a continuación los resultados principales del estudio, tomados del artículo más reciente, el de Bill-Axelsson(65), tras una mediana de seguimiento de los pacientes de 8,2 años.

Respecto a la ***mortalidad específica por cáncer de próstata***, murieron por esa causa menos hombres del grupo prostatectomía que del grupo de vigilancia expectante (30 vs. 50;  $p=0,01$ ). El riesgo relativo de los asignados a prostatectomía radical frente a los de vigilancia expectante era de 0,56 (I.C.95%: 0,36-0,88).

La ***mortalidad por otras causas*** era similar en los dos grupos (53 vs. 56), aunque entre quienes murieron por otras causas diferentes al cáncer de

próstata un número mayor de personas del grupo de vigilancia expectante presentó metástasis o progresión local del tumor.

Si consideramos la **mortalidad global**, por todas las causas, fue mayor en el grupo de vigilancia expectante (106 vs. 83;  $p=0,04$ ). Durante los primeros cinco años de seguimiento la mortalidad acumulada para todas las causas era similar en ambos grupos (7,85% en prostatectomía vs. 9,8% en seguimiento expectante). A diez años de seguimiento, la reducción absoluta de riesgo de muerte por cualquier causa era del 5% para el grupo prostatectomía, correspondiendo a un riesgo relativo de 0,74 (I.C.95%: 0,56-0,99;  $p=0,04$ ).

### **Figura 2. Estudio: Scandinavian Prostate Cancer Group Study N. 5 (SPCG-5) Holmberg (2002), Steineck (2002), Bill-Axelsson (2005)**

**MÉTODOS:** Ensayo clínico aleatorizado comparando prostatectomía radical (prostatectomía y disección de ganglios linfáticos pélvicos) frente a vigilancia expectante (estadios T0d, T1o T2, NO, MO)

**CALIDAD METODOLÓGICA:** Puntuación de Jadad ( 1 / 0 / 1 )

**Aleatorización:** Centralizada fuera de los servicios clínicos que recibían la adscripción a tratamiento por teléfono. Estratificada por grado de diferenciación histológica y centro sanitario. No detallan método de aleatorización.

**Enmascaramiento intervenciones (análisis ciego):** No

**Pérdidas de seguimiento:** Ninguna, buen seguimiento de todos los participantes.

**Análisis por intención de tratar:** Sí

**Comparabilidad de los grupos:** Las características basales de los dos grupos comparados eran similares o sin diferencias significativas en cuanto a edad, niveles de PSA, estadio TNM, grado WHO, puntuación de Gleason, y método de detección del tumor.

**Métodos estadísticos:** Tasas de riesgo acumuladas por causas específicas por medio del uso del método de Kaplan-Meier para cada medida de resultado. Calculan las razones de riesgo acumuladas y sus intervalos por el test log-rank. Modelo de riesgos proporcionales de Cox. Análisis multivariante.

**PARTICIPANTES:** 695 pacientes con estadios T1 o T2 aleatorizados 348 a prostatectomía radical y 347 a vigilancia expectante. Pacientes con estado de salud que permitiera una prostatectomía, menores de 75 años y con una esperanza de vida más de 10 años. Los pacientes no presentaban afectación metastásica en radiografías de esqueleto y los niveles de Antígeno Prostático Específico eran menores de 50 ng/mm.

**INTERVENCIONES:** Prostatectomía radical frente a vigilancia expectante. Recomendaban tratamiento hormonal en personas que habían sido tratadas con prostatectomía y presentaban síntomas de progresión local y en aquellas con enfermedad diseminada o metástasis, independientemente del grupo de tratamiento.

#### **RESULTADOS**

Resultados medidos

- Mortalidad específica por cáncer de próstata, definida por el tiempo hasta la muerte por ese cáncer, considerando las muertes por otras causas como eventos censurados
- Tasa de metástasis distantes, considerando las muertes por otras causas como eventos censurados
- Progresión local, considerando la muerte como un riesgo competitivo
- Mortalidad global, definida como el tiempo hasta la muerte, independiente de la causa
- Calidad de vida: disfunción eréctil, incontinencia urinaria, obstrucción urinaria, función intestinal, ansiedad, depresión, bienestar, calidad de vida percibida. Nota: El estudio del efecto en la calidad de vida no estaba incluido en los objetivos principales del estudio.

Los resultados encontrados se detallan ampliamente en el texto de este informe, y se pueden resumir como que el grupo aleatorizado a prostatectomía presentó una mejor supervivencia, debida principalmente a una menor mortalidad por cáncer de próstata, así como mejor control tumoral y menos metástasis distantes, y menos intervenciones posteriores del tipo tratamiento hormonal, radiación paliativa o laminectomía.

La **incidencia acumulada de metástasis** distantes fue similar en los primeros 5 años de seguimiento (8,1% en el grupo de prostatectomía radical vs. 9,8% en el de vigilancia expectante;  $p=0,42$ ). No obstante en la segunda fase del seguimiento, 50 de los 347 hombres del grupo de prostatectomía radical tuvieron metástasis distantes, comparado con 79 de los 348 del grupo de vigilancia expectante. La reducción absoluta de riesgo a los 10 años era del 10,2% en el grupo de prostatectomía radical (I.C.95%: 3,1-17,2), correspondiendo a un riesgo relativo de 0,6 (I.C.95%: 0,42-0,86).

Respecto a la **progresión local del tumor**, la diferencia era estadísticamente significativa a los cinco años de seguimiento (8,1% en el grupo de prostatectomía radical vs. 27,2% en el de vigilancia expectante;  $p<0,01$ ) y se incrementaba con el tiempo. La reducción de riesgo a los diez años era de 25,1%, correspondiendo a un riesgo relativo de 0,33 (I.C.95%: 0,25-0,44) para el grupo de prostatectomía.

En el estudio constataron un menor uso de otras intervenciones posteriores como el uso de tratamientos hormonales, radiación paliativa o laminectomía, que fueron utilizados menos en el grupo de prostatectomía radical que en el de vigilancia expectante.

El artículo de Steineck (64) presenta los resultados de ese estudio en aspectos relacionados con la **calidad de vida** de los pacientes. Enviaron cuestionarios sobre aspectos relacionados con la calidad de vida a los primeros participantes en el estudio SPCG- 4 y recibieron una tasa de respuesta similar en pacientes de los dos grupos: 88% de los hombres tratados con prostatectomía y 86% del grupo de vigilancia expectante. Los datos finales se basan en datos de 166 y 160 pacientes de ambos grupos, respectivamente. Algunas personas no respondieron a alguna pregunta concreta. Los pacientes disponibles de ambos grupos eran comparables en cuanto a las características más relevantes: edad, estadio, grado de tumor, siendo superior el porcentaje de pacientes sometidos a castración del grupo de vigilancia expectante.

En relación a la **función sexual**, en ambos grupos era similar la frecuencia de pensamientos sexuales, pero la prevalencia de función eréctil satisfactoria era mayor en el grupo de vigilancia expectante: referían disfunción eréctil el 45% en ese grupo por el 80% en el grupo de prostatectomía. En los casos en que llegaban al orgasmo, el placer y el dolor en el coito eran similares en ambos grupos.

Respecto a la **función urinaria**, los síntomas relacionados con *obstrucción urinaria y los relacionados con limitada capacidad de almacenamiento en vejiga* eran menores en el grupo de pacientes tratados con prostatectomía. Referían un chorro urinario débil el 28% de los operados con prostatectomía radical frente al 44% de los del grupo de vigilancia expectante. Las dificultades de vaciado de la vejiga, evaluadas por medio del índice de sínto-

mas de la asociación Urológica Americana de 8 a 35 puntos, era del 35% en el grupo prostatectomía y del 49% en el de vigilancia expectante.

Por el contrario, los síntomas relacionados con la **incontinencia o goteo urinario** tenían una prevalencia más alta en el grupo de prostatectomía. Casi la mitad de los tratados con prostatectomía, tenían al menos un episodio de goteo a la semana; un 18% de los del grupo de prostatectomía y un 2% del de vigilancia expectante declararon tener un nivel de incontinencia moderado o severo. El 27% de los pacientes del grupo de prostatectomía y un 18% del de vigilancia expectante refirieron que estaban estresados, a nivel moderado o severo, por problemas urinarios, bien obstructivos o bien del tipo de incontinencia.

En lo referente a las alteraciones de la **función intestinal**, los datos encontrados eran para el grupo de prostatectomía y el de vigilancia expectante, respectivamente, los siguientes: estreñimiento el 9% y el 2%; prisa para defecar el 7% y 6%; 1% en ambos grupos para presencia de sangre o moco en heces; 8% y 5% para diarrea; 1% y 6% para incontinencia o pérdidas una vez o más a la semana, y 7% y 10% para alguna pérdida; distrés moderado o severo debido a la incontinencia en 2% y 5%, respectivamente. En conjunto el distrés por algún síntoma de función intestinal era del 3% y 6%.

Analizaron también los **trastornos o síntomas psicológicos** y eran menores en el grupo de prostatectomía, pero las diferencias no eran estadísticamente significativas.

## 1.2. Prostatectomía con placebo frente a placebo solo

Sólo se ha encontrado un ensayo clínico aleatorizado que compara la prostatectomía con fármaco placebo frente a fármaco placebo solo: el estudio del Veterans Administration Co-operative Urological Research Group VA-CURG, cuyos datos principales han sido publicados por Bryar (1981), Madsen (1988), Gravensen (1990) e Iversen (1995) (66-69).

***El único ensayo clínico aleatorizado, de muestra pequeña, publicado solo analizaba el impacto de los tratamientos en la supervivencia total y no encuentran diferencias significativas en mortalidad entre los dos tratamientos.***

A los 23 años de seguimiento, 100 de los 111 pacientes que estudiaron habían fallecido. La mediana de supervivencia era de 10,6 años en el grupo prostatectomía y de 8 años en el de placebo solo, aunque la diferencia no era estadísticamente significativa. Encuentran gran asociación inversa entre el grado de Gleason y la supervivencia, siendo la supervivencia menor a mayor grado de Gleason.

### 1.3. Prostatectomía laparoscópica frente a abierta

*No hemos encontrado ensayos clínicos aleatorizados publicados que comparen la prostatectomía radical laparoscópica frente a otra opción, por lo que la comparación se basa en información proveniente de ensayos clínicos controlados no aleatorizados o de series clínicas, estudios que no encuentran diferencias significativas entre ambas opciones en cuanto a supervivencia libre de recaída, resección tumoral completa o efectos secundarios genitourinarios, de función sexual o calidad de vida.*

El *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE)(70) inglés ha publicado recientemente sus recomendaciones guía sobre la prostatectomía radical laparoscópica, recomendaciones basadas en estudios y revisiones sistemáticas publicadas en los últimos dos años, cuyos resultados principales resumimos en este apartado.

**Figura 3. Estudio: Veterans Administration cooperative Urological Research Group (VACURG) Bryar (1981), Madsen (1988), Graversen (1990), Iversen (1995)**

**MÉTODOS:** Ensayo clínico aleatorizado comparando prostatectomía radical más placebo frente a placebo y vigilancia expectante

**CALIDAD METODOLÓGICA:** Puntuación de Jadad ( 1 / 0 / 0 )

Aleatorización: Local por bloques.

Enmascaramiento intervenciones (análisis ciego): No

Pérdidas de seguimiento: 16 de los 111 pacientes evaluables.

Análisis por intención de tratar: No

**Comparabilidad de los grupos:** Había más personas de edad mayor en el grupo de placebo, media de edad de 66 años, por 62,7 en el grupo prostatectomía. Entre los pacientes con estadio II, de los 7 pacientes con Gleason entre 6 y 10, 6 se resultaron por azar en el grupo de prostatectomía. Entre los pacientes con estadio I, de los 4 pacientes con Gleason entre 6 y 10, 3 se resultaron por azar en el grupo de placebo.

**Métodos estadísticos:** Análisis de supervivencia, curvas de supervivencia por el método actuarial de tabla de vida y la chi-cuadrado del método de Mantel-Haenzsel para comparar diferencias de supervivencia entre grupos, con nivel de  $p \leq 0,5$ . En último análisis (Iversen 1995) usan modelos de regresión de Cox. Los mismos autores reconocen que la muestra era pequeña para detectar diferencias estadísticamente significativas.

**PARTICIPANTES:** 142 pacientes con estadios T1 (76) o T2 (66) fueron aleatorizados a ambas opciones. De los 142 sólo 111 fueron considerados evaluables; 31 se excluyeron por rechazar el tratamiento tras la aleatorización (8), por estadiaje incorrecto (8) o por otras violaciones del protocolo del estudio (15).

**INTERVENCIONES:** Prostatectomía radical y placebo frente a placebo y vigilancia expectante. Pacientes evaluables: 74 prostatectomía radical más placebo y 68 a placebo y vigilancia expectante.

**RESULTADOS**

Resultados medidos: Mortalidad global, definida como el tiempo hasta la muerte, independiente de la causa. No encuentran diferencias significativas en mortalidad entre los dos tratamientos. Encuentran gran asociación inversa entre el grado de Gleason y la supervivencia, siendo la supervivencia menor a mayor grado de Gleason.

La revisión sistemática realizada por Tooher (71) mostraba cómo la **supervivencia libre de recaída bioquímica** medida por niveles de PSA tras una prostatectomía radical variaba en un rango entre 84% y 99% en operaciones realizadas por laparotomía transperitoneal, entre el 81% y 91% en operaciones realizadas por laparotomía extraperitoneal, y entre el 92% y 95% en operaciones realizadas por laparotomía asistida por ordenador (“*robotic assisted*”).

No obstante, ninguno de esos resultados era estadísticamente diferente al compararlos con los pacientes tratados con prostatectomía radical abierta que usaron como controles.

Un estudio de serie de casos que estimó la tasa de recurrencia bioquímica a los 5 años en 1.740 pacientes tratados con prostatectomía radical laparoscópica encontraba una tasa de recurrencia, medida por el PSA, del 95% en pacientes con tumores pT2 y del 18% en el caso de tumores pT3 (72).

Al evaluar en qué medida se lograba la **resección tumoral completa**, comparando conjuntamente todas las técnicas quirúrgicas laparoscópicas frente a las abiertas, Tewari (73), basándose en datos agregados de 6 series de casos y de dos bases de datos, encontraba que los márgenes del tumor extirpado eran positivos en el 20% de 1.439 pacientes tratados con cirugía laparoscópica y en el 24% de 22.164 tratados con prostatectomía abierta.

En la amplia serie de casos de estudio de Rassweiler (72) sobre 5.824 pacientes encontraban márgenes tumorales positivos en pacientes tratados por cirugía laparoscópica en el 11% de pacientes en estadio pT2 y en el 33% de los de estadio pT3.

Al comparar la **prostatectomía radical abierta frente a la laparoscópica vía transperitoneal**, la revisión de Tooher (2005) (71), de ensayos controlados no aleatorizados, con datos de 8 estudios relevantes, informa que en seis de los estudios no encontraron diferencias significativas de **márgenes tumorales positivos** entre ambas técnicas. Un estudio encontraba una mayor proporción en el caso de tratados con técnica laparoscópica: 50% vs. 29% ( $p=0,03$ ), mientras que otro estudio encontraba mayor tasa en operados por cirugía abierta: 14% vs. 26% ( $p=0,02$ ).

Al comparar la **prostatectomía radical abierta frente a la laparoscópica vía extraperitoneal**, la revisión de Tooher (71), encontró tres estudios que las comparaban. En dos de ellos no encontraban diferencias significativas, mientras que en uno reportaron una tasa menor de márgenes tumorales positivos en el grupo de cirugía laparoscópica: 26% vs. 40% ( $p=0,0001$ ).

Al comparar la **prostatectomía radical abierta frente a la laparoscópica robótica** asistida por ordenador, Tewari (73), basándose en datos agregados de 6 series de casos y de dos bases de datos, encontraba márgenes quirúrgicos positivos en el 15% de 373 pacientes tratados por técnica laparoscópica asistida por robótica, frente al 24% de 22.164 tratados con cirugía abierta.

Por su parte Tooher (71), en su revisión sistemática de ensayos clínicos controlados no aleatorizados, encuentra cuatro estudios que analizan ese resultado. En tres de ellos no encuentran diferencias significativas entre tratamientos, mientras que uno de ellos encuentra menos porcentajes de márgenes positivos en tratados con técnica laparoscópica asistida por robótica: 6% frente a 23% en cirugía abierta ( $p < 0,005$ ). El estudio de Remzi (74), ensayo clínico controlado no aleatorizado, comparaba tres opciones: la prostatectomía abierta y las laparoscópicas extraperitoneal y transperitoneal y no encontraba diferencias significativas de tasas de márgenes quirúrgicos positivos entre las tres opciones.

Respecto al impacto en la **calidad de vida**, el estudio de Soderdahl(75), ensayo clínico controlado no aleatorizado, con 116 pacientes, no encontraba diferencias de puntuaciones en ninguna de las áreas del cuestionario SF-36, entre hombres tratados con prostatectomía laparoscópica o abierta o con braquiterapia de dosis baja. Tampoco encontraban diferencias al usar el índice de puntuación UCLA para cáncer de próstata, entre los tratados con cirugía abierta o por cirugía laparoscópica.

Según la revisión de Tooher (71), de los 6 ensayos clínicos controlados no aleatorizados que analizaron el efecto en la **incontinencia urinaria**, en cinco de ellos no encontraban diferencias significativas de tasas de incontinencia urinaria entre cirugía abierta o laparoscópica, por uno solo que encontraba diferencias significativas a favor del grupo tratado por cirugía laparoscópica.

Al analizar el impacto de los tratamientos en relación a la **impotencia sexual**, las definiciones de la misma varían entre los estudios encontrados, lo que hace difíciles las comparaciones. En los estudios que analizaron este resultado, entre los hombres que no eran impotentes antes de la operación y que fueron sometidos a prostatectomía radical laparoscópica con conservación uni o bilateral del nervio, no padecieron impotencia el 53% de participantes en el estudio de Rassweiler (72) ni el 62% de los participantes en los estudios agrupados por Tewari (73). La potencia sexual se mantuvo asimismo en el 82% de personas tratadas por cirugía laparoscópica asistida por ordenador (73). En la revisión de Tooher (71) de ensayos clínicos controlados no aleatorizados que analizaron este tema, en tres de ellos que analizaban ese problema, no encontraban diferencias significativas de tasas de impotencia entre cirugía abierta o laparoscópica.

Los datos recogidos por Tewari (73) muestran la importante variabilidad entre resultados de distintos estudios, en lo referente al **mantenimiento de la potencia sexual**, definida como erección espontánea, en pacientes tratados por las distintas técnicas quirúrgicas: 45%-62% en tratados por técnicas laparoscópicas, 22%-82% en tratados por técnicas asistidas por robótica, 44%-75% en tratados por técnicas de cirugía abierta.

## 1.4. Prostatectomía frente a radioterapia

Hemos encontrado un único ensayo clínico aleatorizado que comparaba la prostatectomía frente a la radioterapia en cáncer de próstata en estadios T1/T2, el estudio del Uro-Oncology Research Group.(76;77) El número de pacientes reclutado era bajo (97), siendo la aleatorización inicial desigual (56 asignados a radioterapia y 41 a cirugía) y no realizaban un análisis por intención de tratar. Durante el periodo de seguimiento el 10% de los tratados con cirugía y el 30% de los tratados con radioterapia sufrieron una recurrencia del cáncer, diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,037$ ). El estudio no evaluaba el impacto a largo plazo, centrándose en el fallo del tratamiento, fue previo a la introducción de las pruebas del PSA y no se utilizó el tacto rectal para evaluar el fallo del tratamiento por lo que recurrencias locales pudieron no detectarse.

*Los resultados de un único ensayo clínico aleatorizado, de baja calidad, muestran un mejor resultado de la cirugía en el control tumoral y menos recurrencias que en los tratados con radioterapia.*

## 1.5. Radioterapia externa convencional frente a conformada

Hemos encontrado varios **ensayos clínicos aleatorizados** donde se compara la seguridad, medida por medio de los efectos secundarios, de la radioterapia conformada frente a la radioterapia externa convencional, aunque en general incluyen no solo pacientes en estadios localizados, sino también T3 y T4, y **no dan análisis desagregado para cáncer de próstata localizado de bajo riesgo**, objeto de esta revisión. No hemos encontrado estudios aleatorizados que, además de los efectos secundarios, evalúen el efecto de la radioterapia conformada en aspectos como supervivencia o el control tumoral a largo plazo. Hay publicada además una revisión reciente que incluye numerosos estudios no aleatorizados (78;79).

*Los ensayos aleatorizados publicados no dan datos desglosados para cáncer de próstata localizado de bajo riesgo y no analizan el efecto en supervivencia o control tumoral. Considerando cánceres de todos los estadios en conjunto, la diferencia principal es que algunos estudios encuentran una menor toxicidad rectal a favor de la radioterapia conformada frente a la convencional, siendo las diferencias del resto de resultados relacionados con la calidad de vida no significativas estadísticamente o clínicamente poco relevantes.*

#### Figura 4. Estudio: Uro-Oncology Research Group. Paulson (1982)

**MÉTODOS:** Ensayo clínico aleatorizado comparando prostatectomía radical más placebo frente a radioterapia

**CALIDAD METODOLÓGICA:** Puntuación de Jadad ( 1 / 0 / 0 )

**Aleatorización:** No especifica el método de aleatorización. Distribución equilibrada a los dos tratamientos por centro participante en el estudio

**Enmascaramiento intervenciones (análisis ciego):** No

**Pérdidas de seguimiento:** No

**Análisis por intención de tratar:** No

**Comparabilidad de los grupos:** Grado de Gleason similar en ambos grupos de tratamiento. Igual número de pacientes con estadios clínicos A2 y B en los dos tratamientos.

**Métodos estadísticos:** Análisis de supervivencia por el método Kaplan-Meier. Las diferencias en análisis de subgrupos analizadas por el test de Cox-Mantel.

**PARTICIPANTES:** pacientes con adenocarcinoma de próstata estadios T1 o T2, de diagnóstico nuevo, sin tratamiento previo, sin elevación de la fosfatasa ácida prostática, localizados en glándula prostática a tacto rectal, sin adenopatías en linfadenectomía pélvica, ni metástasis óseas. 59 pacientes aleatorizados a radioterapia, de los que 52 recibieron finalmente ese tratamiento, y 47 aleatorizados a prostatectomía, de los que 38 recibieron el tratamiento.

**INTERVENCIONES:** Prostatectomía bien retropúbica o perineal, con disección del ápex glandular y vesículas seminales. Los pacientes asignados a radioterapia recibieron tratamiento con terapia de megavoltaje, acelerador lineal de cobalto o rayos X por betatron, a una distancia mínima de 80 cm de axis a fuente. El campo radiado incluía la glándula prostática, la región periprostática y los ganglios pélvicos. Todos los campos tratados diariamente, en 5 fracciones a la semana, con una dosis en tumos entre 4.500 y 5000 rads.

#### RESULTADOS

Resultados medidos: Cualquier evidencia de fracaso en el tratamiento, medido como elevación de fosfatasas ácidas alcalinas, Karnofski y examen físico incluyendo en cada evaluación radiografía de tórax, escáner óseo. Los pacientes eran evaluados cada 2 meses en el primer año tras el tratamiento y luego cada tres meses hasta junio de 1980 y posteriormente cada seis meses. Encuentran un mejor resultado en tratados con prostatectomía, diferencia significativa estadísticamente ( $p=0,037$ )

#### Estudio del Royal Marsden Hospital

Este estudio incluía 225 pacientes con cáncer de próstata en estadio de T1 a T4 y evaluó la aparición de complicaciones tardías tras más de tres meses de recibir el tratamiento.(80) No presentan datos desglosados para pacientes con cáncer de próstata localizado (T1 y T2).

En ese estudio encuentran diferencias en lo referente a la aparición de efectos secundarios como la **proctitis y el sangrado rectal**, siendo menores en el grupo tratado con radioterapia conformada (37% frente al 56%  $\geq$  RTOG grado 1,  $p=0,004$ ; 5% frente a 15%  $\geq$  RTOG grado 2,  $p=0,01$ ). A los 5 años de seguimiento la probabilidad de estar libre de proctitis de grado 2 o superior era del 92% en el grupo de radioterapia conformada por 82% en el otro ( $p=0,002$ ). La probabilidad de estar libre de proctitis grado 1 a los 5 años era también menor en el grupo de radioterapia conformada, 51% frente a 27%,  $p=0,009$ ). No encontraron diferencias significativas respecto a la **síntomatología urinaria** (53% frente a 59  $\geq$  RTOG grado 1,  $p=0,34$ ; 20% frente a 23%  $\geq$  RTOG grado 2,  $p=0,61$ ).

Respecto a los *niveles de PSA*, el **control bioquímico** era mejor en el grupo de radioterapia conformada, pero las diferencias no eran estadísticamente significativas cuando los pacientes se estratificaban por los niveles de PSA previos al tratamiento.

La **supervivencia global** fue similar en los dos grupos de tratamiento.

#### **Figura 5. Estudio: Royal Marsden Hospital e Institute of Cancer Research. Dearnaley (1999)**

**MÉTODOS:** Ensayo clínico aleatorizado comparando radioterapia convencional frente a radioterapia conformada en pacientes con cáncer de próstata (estadios T1 a T4)

**CALIDAD METODOLÓGICA:** Puntuación de Jadad ( 2 / 0 / 1 )

**Aleatorización:** Por bloques de permutación, hecha por servicio independiente de estadística

**Enmascaramiento intervenciones (análisis ciego):** No

**Pérdidas de seguimiento:** Pocas (2 en cada grupo de tratamiento), en cuatro casos no fue recogida la información de resultados. 24 personas muertas en el seguimiento, 12 en cada grupo.

**Análisis por intención de tratar:** No

**Comparabilidad de los grupos:** Los del grupos de radioterapia conformada porcentualmente en estadios TNM ligeramente inferiores, con diferenciación histológica ligeramente mejor, niveles de PSA pre-tratamiento algo inferiores.

**Métodos estadísticos:** El estudio estaba diseñado para poder detectar una diferencia del 20% (40 frente a 20) en la frecuencia de efectos secundarios tardíos moderados. Chi cuadrado para comparar efectos secundarios; test de chi cuadrado de tendencia lineal para efecto de severidad creciente de síntomas; métodos de Kaplan-Meier; comparación de tablas de vida truncadas a los 5 años.

**PARTICIPANTES:** Pacientes diagnosticados de cáncer de próstata con cáncer confirmado histológicamente en estadios T1 a T4, N0 a N3, M0, con esperanza de vida superior a 5 años. Los estadios clínicos evaluados por radiografías óseas y escáner de abdomen y pelvis.

114 en grupo radioterapia conformada y 111 en convencional. Estadios: T1: 14% y 7%; T2: 32% y 36%; T3: 53% y 53%; T4: 1% y 4%. 1 caso de N1-3 en grupo radioterapia convencional.

Mediciones cada 6 meses los dos primeros años y luego anualmente. Seguimiento mínimo de dos años, rango de 2 a 8 años, y mediana de 3,6 años.

**INTERVENCIONES:** Radioterapia convencional frente a conformada. 64 Gy de dosis en 92 y 95% de pacientes de ambos grupos, el resto dosis inferiores. El 69% de pacientes de ambos grupos recibieron terapia hormonal neoadyuvante con análogos de la hormona liberadora de luteína. Todos los participantes fueron radiados en la base de la vesícula seminal. Además radiaron la vesícula seminal completa en casos de estadios T3 o superiores, en tumores poco diferenciados o en niveles de PSA superiores a 20ng/ml.

#### **RESULTADOS**

**Resultados medidos:** La variable principal a evaluar en el estudio eran los efectos secundarios tardíos, medidos usando la clasificación de toxicidad genitourinaria y gastrointestinal inferior de la RTOG-EORTC. También evaluaban niveles de PSA y el control local del cáncer de próstata por tacto rectal.

Encuentra una supervivencia similar en pacientes de ambos tratamientos y menor proctitis y sangrado rectal en el grupo de radioterapia conformada.

El ensayo clínico aleatorizado de Tait

El mismo equipo del estudio de Dearnaley publicó los resultados de un estudio previo, **el ensayo clínico aleatorizado de Tait (1997)**(81) sobre la radioterapia conformada, con 274 pacientes tratados por distintos tipos de cánceres pélvicos, el 41% con cáncer de vejiga y el 52% de ellos con cáncer de próstata de los que no dan datos detallados de sus características de edad, estadio tumoral, grado histológico o niveles de PSA.

El objetivo del estudio era analizar la *toxicidad aguda* en la radioterapia pélvica, tanto con los datos de todos los pacientes en conjunto como solo para los pacientes con cáncer de próstata. Los síntomas eran menores en el grupo de radioterapia conformada, aunque no encontraron diferencias en *efectos secundarios agudos* entre pacientes tratados con radioterapia conformada o con radioterapia convencional, a pesar de una diferencia significativa en cuanto a los volúmenes de tejido sano irradiado (792 cm<sup>3</sup> frente a 689 cm<sup>3</sup> en los tratados con radioterapia conformada, p=0,02).

#### **Figura 6. Estudio: Radioterapia en cánceres pélvicos. Tait (1997)**

**MÉTODOS:** Ensayo clínico aleatorizado comparando radioterapia convencional frente a radioterapia conformada en pacientes con cánceres pélvicos

**CALIDAD METODOLÓGICA:** Puntuación de Jadad ( 1 / 0 / 1 )

**Aleatorización:** Sí, aunque no explican el método utilizado.

**Enmascaramiento intervenciones (análisis ciego):** no lo mencionan.

**Pérdidas de seguimiento:** sólo un paciente. El 62% de pacientes rellenaron un paquete completo de cuestionarios hasta los 3 meses; en el resto que no rellenaron todos los cuestionarios no encontraron diferencias por toxicidad.

**Análisis por intención de tratar:** No lo especifican

**Comparabilidad de los grupos:** Similares en cuanto a localización del tumores y sexos de los pacientes

**Métodos estadísticos:** Estudio diseñado para detectar una reducción en la frecuencia de efectos secundarios moderados del 40% al 20%, con un 90% de poder estadístico (n=200 pacientes, alfa = 0,05. Permitía también detectar una disminución de efectos secundarios moderados del 25 al 10%. Calculan las respuestas máxima, media y mediana para cada grupo de síntomas. Usaron el test de Mann-Whitney para detectar diferencias de rango entre los dos tratamientos.

**PARTICIPANTES:** pacientes con cánceres pélvicos (52% de próstata, de los que no dan datos de estadíaje, grado histológico o niveles de PSA; 41% eran pacientes con cáncer de vejiga)

**INTERVENCIONES:** radioterapia convencional y radioterapia conformada

#### **RESULTADOS**

Resultados medidos: efectos secundarios a corto plazo, medidos por un cuestionario diseñado por los autores, según ellos basados en los ítems del cuestionario RTOG-EORTC, aunque sin haberlo validado expresamente, rellenado por los pacientes el primer día de tratamiento, semanalmente durante cuatro semanas y después dos veces más con diferencia de un mes. Los ítems del cuestionario medían aspectos físicos concretos, sin ninguna medida global de calidad de vida.

No encuentran diferencias estadísticamente significativas en efectos secundarios agudos entre los dos tratamientos comparados

#### Estudio del University Hospital de Rotterdam

Koper (82) estudia la toxicidad gastrointestinal y genitourinaria en 266 pacientes, estadios T1 a T4, aleatorizados a radioterapia convencional o conformada. No presentan resultados diferenciados por estadios tumorales.

Constataron una reducción altamente significativa en cuanto al volumen de vejiga irradiado en el grupo tratado con 3D-CRT (p<0,0001), con reducciones de hasta un 32% respecto al grupo convencional. Sin embargo esta diferencia no se tradujo en una reducción estadísticamente significativa en la sintomatología urinaria aguda (grado de toxicidad RTOG  $\geq 2$  en un 17% en el grupo convencional y en un 18% en el grupo 3D-CRT).

### **Figura 7. Estudio: University Hospital Rotterdam. Koper (1999, 2004)**

**MÉTODOS:** Ensayo clínico aleatorizado comparando radioterapia convencional frente a radioterapia conformada (estadios T1-T4, NO, MO) para estudiar posible reducción de toxicidad de la radioterapia. Ensayo tipo II.

**CALIDAD METODOLÓGICA:** Puntuación de Jadad ( 1 / 0 / 1 )

**Aleatorización:** Estratificada por volumen diana, no por grado de diferenciación histológico y/o nivel de PSA. No detallan método de aleatorización

**Enmascaramiento intervenciones (análisis ciego):** No lo mencionan.

**Pérdidas de seguimiento:** De los 266 pacientes iniciales estuvieron disponibles para el análisis de toxicidad 248. Otros 18 pacientes fueron excluidos; 3 por muerte, 7 por recurrencia tumoral a nivel loco-regional y 8 por no disponer de datos de seguimiento o sobre la dosis administrada

**Análisis por intención de tratar:** No lo mencionan.

**Comparabilidad de los grupos:** Las características basales de los dos grupos comparados eran similares o sin diferencias significativas en cuanto a edad, características del tumor, síntomas previos al tratamiento, parámetros de dosis volumen o toxicidad aguda.

**Métodos estadísticos:** Realizaron varios análisis de regresión logística entre la toxicidad a los dos años y el tipo de tratamiento, así como por diversas variables. Análisis actuarial de supervivencia, método de Kaplan-Meier.

**PARTICIPANTES:** 125 pacientes aleatorizados a radioterapia convencional frente a 123 a radioterapia conformada. Pacientes con estadios (estadios T1-T4, NO, MO) seguidos durante dos años. 25 pacientes (13%) estadio T1, 99 en estadio T2 (50%), 69 en estadio T3 (35%) y 6 en estadio T4 (3%).

**INTERVENCIONES:** Radioterapia convencional frente a radioterapia conformada; todos los pacientes tratados con la misma dosis de radioterapia 66 Gy de dosis tumoral en 33 fracciones. El 15% de pacientes recibieron tratamiento antiandrogénico adyuvante. Todos los pacientes fueron planificados con 3D con el 3D-TPS modelo CADPLAN de Varian y tratados con la misma técnica, dosis y acelerador lineal y verificación de imágenes portal.

#### **RESULTADOS**

**Resultados Medidos:** Toxicidad de acuerdo con las guías EORTC/RTOG, a corto plazo y a medio plazo (2 años). Además los pacientes valoraban su morbilidad percibida usando una versión modificada de la escala de Tait and Fransson.

No encuentran diferencias estadísticamente significativas en cuanto a toxicidad a los dos años, siendo algo menor la toxicidad anal precoz en tratados con radioterapia conformada.

Encuentran una reducción estadísticamente significativa en la sintomatología gastrointestinal en el grupo tratado con radioterapia conformada frente a la convencional (19% frente a 32% de morbilidad grado 2 de la escala RTOG,  $p=0,02$ ). Había una marcada reducción de toxicidad anal (16% frente a 8% de morbilidad anal grado 2,  $p<0,0001$ ), mientras que la diferencia de toxicidad en recto/sigma no era significativa (18% frente a 14% de morbilidad grado 2).

En los pacientes de ese mismo estudio, tras un seguimiento de dos años tras el tratamiento (83), analizando la toxicidad a largo plazo, hay únicamente una tendencia a menor toxicidad rectal a favor de la radioterapia conformada frente a la convencional: grado 1 el 47 y el 40%, grado 2 el 10% y 7%, respectivamente, aunque la diferencia era no significativa estadísticamente ( $p=0,1$ ). En el análisis multivariante se observaba que las variables más relevantes eran el volumen ano-rectal expuesto a  $\geq 90\%$  de la dosis de radiación tumoral y la frecuencia previa de defecación. La toxicidad urinaria tardía estaba relacionada con la frecuencia y síntomas previos al tratamiento.

## Estudio del Md Anderson Cancer Center

El estudio del Anderson Cancer Center (84) analizaba la toxicidad aguda de la radioterapia conformada y la convencional, en un ensayo aleatorizado con 60 pacientes con estadios T2 a T4, donde encontraban diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto al porcentaje de volumen de vejiga (43% en radioterapia convencional frente a 28 % en radioterapia conformada,  $p < 0,05$ ) por encima de 60 Gy, pero no encontraron diferencias en cuanto al porcentaje de recto irradiados o la toxicidad aguda.

### **Figura 8. Estudio: MD Anderson Cancer Center I. Pollack (1996)**

**MÉTODOS:** Ensayo clínico aleatorizado comparando radioterapia convencional frente a radioterapia conformada (estadios T2-T4) para estudiar posible reducción de toxicidad de la radioterapia.

**CALIDAD METODOLÓGICA:** Puntuación de Jadad ( 1 / 0 / 0 )

**Aleatorización:** No explican el método utilizado; estratificada por niveles de PSA previos al tratamiento

**Enmascaramiento intervenciones (análisis ciego):** no lo mencionan

**Pérdidas de seguimiento:** No lo mencionan

**Análisis por intención de tratar:** No. Refieren que dos pacientes no aceptaron el tratamiento radioterápico y optaron por vigilancia expectante y un tercero

**Comparabilidad de los grupos:** la media de edad era similar en ambos grupos y no había diferencias en estadio, Gleason, PSA o PAP pre-tratamiento.

**Métodos estadísticos:** las diferencias de proporciones por el test de la chi cuadrado y la de datos apareados por el método no paramétrico de Wilcoxon.

**PARTICIPANTES:** Pacientes con cáncer de próstata, confirmado por biopsia, en estadios T2 a T4, que cumplieran los siguientes criterios: no evidencia clínica o radiológica de metástasis; Zubrod  $< 2$ , función medular ósea adecuada (hemoglobina  $\geq 10$  mg/ml, leucocitos  $\geq 3500$  mm<sup>3</sup>, plaquetas  $\geq 75.000$ ); no radioterapia pélvica previa; no prostatectomía ni terapia hormonal previa o planificada; no historia previa de cáncer excepto de piel. En el artículo mencionan que el estudio es con 100 pacientes, de los que sólo presentan datos de los 60 primeros. El seguimiento fue de intervalos de 3 meses en los dos primeros años y después a intervalos de 6 meses.

**INTERVENCIONES:** Radioterapia convencional y radioterapia conformada, en ambos tratamientos los campos y dosis iniciales eran iguales, 46 Gy por fracción.

#### **RESULTADOS**

Resultados medidos: toxicidad aguda por el sistema RTOG. No encuentran diferencias estadísticamente significativas en la toxicidad aguda entre ambos tratamientos.

También se plantean como objetivo analizar fallo en el tratamiento por medio de tacto rectal o de incrementos de PSA y biopsia a los dos años de tratamiento para ver erradicación tumoral y fallo regional medido por radiología pélvica, pero ese análisis o no se realizó o no ha sido publicado.

## 1.6.Comparaciones entre dosis de radioterapia

Hay publicados varios ensayos clínicos aleatorizados que incluyen pacientes con tumores en estadios T1 a T4, pero que no dan resultados desglosados para cáncer de próstata localizado (T1 y T2) de bajo riesgo.

***Los ensayos aleatorizados publicados, que incluyen pacientes en estadios T1 a T4, muestran que las dosis más altas de radioterapia proporcionan una mejor supervivencia libre de recaída o de metástasis únicamente en pacientes con tumores con grados altos de Gleason o niveles elevados de PSA, que se correlacionan con mayor riesgo. La principal desventaja del tratamiento de dosis más altas es una mayor toxicidad rectal a largo plazo.***

## El estudio del Anderson Medical Center

El estudio del Anderson Medical Center II (85), con pacientes con cánceres en estadios T1 a T3, encontraba que las diferencias en la proporción de pacientes con supervivencia libre de recaída eran significativas estadísticamente entre quienes tenían niveles previos de PSA mayores de 10 µg/ml, siendo mejor en el grupo de mayor dosis (48% y 75%; p=0,011).

Por otra parte, a los 6 años de seguimiento, los niveles de toxicidad rectal, de grado 2 o superiores, eran mayores en tratados con dosis más altas: 12% y 26%, p=0,001; la toxicidad genitourinaria, por su parte, era similar en ambos tratamientos.

### **Figura 9. Estudio: Anderson Cancer Center II. Pollack (2000, 2002), Little (2003)**

**MÉTODOS:** Ensayo clínico aleatorizado comparando dos dosis de radioterapia externa, 70 Gy y 78 Gy en pacientes con cáncer de próstata en estadios T1-T3

**CALIDAD METODOLÓGICA:** Puntuación de Jadad ( 1 / 0 / 0 )

Aleatorización: No detallan métodos

Enmascaramiento intervenciones (análisis ciego): No lo mencionan

Pérdidas de seguimiento: No lo mencionan

Análisis por intención de tratar: Sí

Comparabilidad de los grupos: Similares en cuanto a niveles de PSA, estadio, o Gleason.

Métodos estadísticos: test de la chi cuadrado para comparar diferencias de proporciones; curvas de supervivencia por métodos de Kaplan-Meier y de Berkson-Gage; test log-rank para comparar curvas de supervivencia; análisis de covarianza múltiple por medio de regresión de Cox de riesgos proporcionales.

**PARTICIPANTES:** 301 pacientes con cáncer de próstata en estadios T1 a T3 (52% T1, 36% T2 y 12% T3), sin afectación ganglionar ni metástasis sin radioterapia pélvica previa; no terapia hormonal previa o planificada ni prostatectomía. A todos les medían niveles de PSA y si era mayor de 8 ng/ml realizaban radiografías óseas. Mediana y media de PSA previos de 7,8 y 9,4 ng/ml. Mediana de seguimiento de 40 meses.

**INTERVENCIONES:** 46 Gy de inicio a todos los pacientes, a 2 Gy por día. Hasta los 70 Gy en dosis de 2 Gy por fracción en el grupo de menor dosis y en el grupo de 78 Gy por medio de radioterapia conformada

#### **RESULTADOS**

Resultados medidos: Supervivencia libre de recaída, medida por clínica o radiología o por el criterio ASTRO: subidas de PSA en tres o más visitas tras el tratamiento. Resultados secundarios: supervivencia global, metástasis distantes, biopsia positiva a los dos años. Las diferencias en proporciones de supervivencia libre de recaída eran estadísticamente no significativas en conjunto en los tratados por una u otra dosis, pero el análisis de subgrupos encontraba que era significativamente mejor en el grupo de mayor dosis entre quienes tenían niveles previos de PSA > a 10 µg/ml (48% y 75%; p=0,011). Asimismo, en ese grupo de PSA alto, la supervivencia libre de metástasis distantes era menor en los tratados con dosis más altas: 98% frente a 88% a los 6 años; p= 0,056). La toxicidad rectal era superior en dosis altas.

## El Estudio Holandés

Realizado en cuatro hospitales holandeses,(86-91) comparaba radioterapia conformada a 68 Gy versus 78 Gy en pacientes con tumores T1 A T4, no encuentra diferencias significativas de supervivencia libre de recaída en pacientes con tumores de bajo riesgo (T1-T2, Gleason ≤6 y PSA ≤10µg/ml). La toxicidad aguda y tardía gastrointestinal o genitourinaria de grado ≥2 era algo mayor en el grupo de más dosis pero eran diferencias no significativas, salvo para sangrado rectal y nocturia.

**Figura 10. Estudio: Holandés. (Peeters 2005 a, 2005 b, 2006 a, 2006 b; Heemsbergen 2006, 2007)**

**MÉTODOS:** Ensayo clínico aleatorizado comparando dos dosis de radioterapia conformada, 68 Gy y 78 Gy en fracciones de 2 Gy, en pacientes con cáncer de próstata en estadios T1-T4

**CALIDAD METODOLÓGICA:** Puntuación de Jadad ( 1 / 0 / 0 )

**Aleatorización:** No detallan el método; estratificada por grupo de tratamiento según volumen diana, hospital, edad de los pacientes y uso de terapia hormonal.

**Enmascaramiento intervenciones (análisis ciego):** No lo mencionan

**Pérdidas de seguimiento:** Contabilizadas, pero no analizan las causas ni si habían diferencias entre los tratamientos

**Análisis por intención de tratar:** Sí.

**Comparabilidad de los grupos:** Los dos grupos estaban equilibrados en variables como edad, estadio, grado de Gleason, PSA, terapia hormonal o centro de tratamiento.

**Métodos estadísticos:** Análisis de Kaplan-Meier para comparar incidencias acumuladas de efectos tardíos; modelo de Cox de regresión de riesgos proporcionales; análisis multivariante por regresión logística.

**PARTICIPANTES:** Pacientes con cáncer de próstata en estadios T1 a T4 (19% T1, 44% T2, 36% T3 y 1% T4). Inclúan cualquier paciente con cualquier estadio tumor con PSA < 60ng/ml, excepto casos de T1a y tumores T1b-c bien diferenciados con PSA  $\leq$ 4ng/ml. La evaluación pre-tratamiento incluía: historia clínica, examen físico, ecografía transrectal, analítica sanguínea completa, creatinina, fosfatasa alcalina, GT y PSA, radiografías óseas y opcionalmente un TAC pélvico; tacto rectal y biopsia. Estratificados por cuatro grupos de dosis-volumen (por riesgo de afectación de vesículas seminales) edad, tratamiento hormonal y centro hospitalario. Pacientes seguidos una vez a la semana durante la radioterapia y visitas cada 3 meses durante el primer año, cada 4 meses en el segundo año, bianualmente en los siguientes 3 años, y luego anualmente. En cada visita realizaban examen físico incluyendo tacto rectal, analítica sanguínea completa, PSA, fosfatasas alcalinas y creatinina. Si había recaída bioquímica por niveles de PSA definidos por criterios ASTRO, hacían estudio óseo, escáner de abdomen y biopsia de próstata.

**INTERVENCIONES:** Radioterapia conformada en fracciones de 2 Gy, 68 Gy frente a 78 Gy.

**RESULTADOS**

Resultados medidos: supervivencia libre de recaída, medida bioquímica o clínicamente (fallo locorregional, metástasis distantes o comienzo de terapia hormonal por tratamiento); toxicidad aguda - considerando los 120 primeros días- y tardía medidas por medio del sistema RTOG-EORTC y SOMALENT y cuestionario propio para autoevaluación de pacientes, al que unían datos recogidos por los profesionales. Publican resultados de toxicidad agrupados para todos los estadios tumorales (T1 a T4). Al comparar globalmente los dos tratamientos, agrupando todos los pacientes, independientemente de estadios, Gleason, etc, encuentran una diferencia significativa en supervivencia libre de recaída a los 5 años en tratados con mayor dosis (64% y 54%, razón de riesgos 0,74, p= 0,02). No encontraban diferencias al analizar la supervivencia global ni la supervivencia libre de recaída clínica. En el análisis por subgrupos no encuentran diferencias de supervivencia libre de enfermedad en los pacientes con tumores de bajo riesgo (T1-T2, Gleason  $\leq$ 6 y PSA  $\leq$ 10ug/ml), aunque los autores no descartan un posible beneficio, porque aunque el estudio no estaba diseñado para tener un poder estadístico suficiente para ese análisis. Toxicidad aguda y tardía gastrointestinal o genitourinaria de grado  $\geq$ 2 algo mayor en el grupo de más dosis pero eran diferencias no significativas estadísticamente, salvo para sangrado rectal y nocturia.

## Estudio del Instituto de Investigación del Cáncer de Sutton

Encuentran un mejor control tumoral en tratados a mayor dosis pero la diferencia no era significativa estadísticamente (92). Respecto a los síntomas secundarios sólo encuentran una diferencia significativa y clínicamente relevante en la sintomatología gastrointestinal, que era superior en tratados con mayor dosis, tanto a corto plazo como a los dos años.

### **Figura 11. Estudio: Instituto de Investigación del Cáncer de Sutton. Dearnaley (2005)**

**MÉTODOS:** Ensayo clínico aleatorizado comparando dos dosis de radioterapia conformada, 64 Gy y 74 Gy en cáncer de próstata en estadios T1b a T3b N0 M0.

**CALIDAD METODOLÓGICA:** Puntuación de Jadad (2 / 0 / 0)

**Aleatorización:** Por bloques de permutación, hecha por servicio independiente de estadística, estratificada por niveles de riesgo de afectación de vesículas seminales.

**Enmascaramiento intervenciones (análisis ciego):** No lo mencionan

**Pérdidas de seguimiento:** 13 personas, de las que detallan rama de tratamiento. Mediana de seguimiento de 6,2 años y el 93% de pacientes vivos fueron seguidos al menos 5 años.

**Análisis por intención de tratar:** No lo mencionan.

**Comparabilidad de los grupos:** Equilibrada entre tratamientos al considerar distintos factores de posible mayor riesgo: PSA, Gleason, estadio o riesgo de afectación de vesículas seminales.

**Métodos estadísticos:** Kaplan-Meier y diferencias contrastadas por el test log-rank; Modelos de regresión de Cox. Test U de Mann-Whitney para comparar niveles nadir de PSA. Chi cuadrado para comparar efectos secundarios.

**PARTICIPANTES:** 126 pacientes con cáncer de próstata en estadios T1b a T3b N0 M0 (21% T1; 50% T2 y 29% T3) que previamente no habían sido tratados con supresión androgénica o radioterapia. Los estadios clínicos evaluados por radiografías óseas y escáner de abdomen y pelvis. Historia clínica y evaluación previa a tratamiento: examen físico y tacto rectal, analítica de células sanguíneas, creatinina, fosfatasa alcalina y PSA; biopsia y Gleason o puntuación OMS.

**INTERVENCIONES:** Todos recibieron terapia de supresión androgénica por inyección de acetato de ciproterona durante 3 a 6 meses previo a la radioterapia. El volumen diana inicial para tratamiento radioterápico incluía la próstata y la base de las vesículas seminales o las vesículas completas según el riesgo de afectación de las mismas. Un grupo recibió 64 Gy, con dos subgrupos tratados un margen adicional sobre el tumor de 1 y 1,5 cm, frente al grupo que recibió 10 Gy más sin tratar margen adicional alrededor del tumor.

#### **RESULTADOS**

Resultados medidos: control tumoral por medio de PSA y examen clínico; los efectos secundarios agudos y tardíos por medio de los sistemas RTOG y LENT SOMA.

Mejor control tumoral a los 5 años en el grupo de más dosis, 71% frente a 59%, pero no significativo estadísticamente; no diferencia entre tratados con margen de 1 o 1,5 cm. Efectos secundarios agudos: diferencia estadísticamente significativa, en molestias genitourinarias siendo mayor en tratados con 74 Gy y en tratados con un margen de 1,5 cm; según los autores eran leves y de poca significación clínica. No había diferencia en patología urinaria a los dos años. Respecto a sintomatología gastrointestinal era superior en tratados con mayor dosis, tanto a corto plazo como a los dos años, medidas como la presencia de molestias grado 2 o superiores del RTOG,  $p=0,02$ . No había diferencias significativas entre tratamientos en la afectación de la función sexual. Concluyen que el radiar un margen de 1,5 cm es innecesario por no mejorar el control tumoral y producir más efectos secundarios.

## 1.7. Comparaciones entre distintos esquemas de fraccionamiento en radioterapia

Hemos encontrado publicados dos ensayos clínicos aleatorizados que analizan el efecto de distintos esquemas de fraccionamiento de la radioterapia en pacientes con cáncer de próstata localizado.

*Los resultados de dos ensayos clínicos aleatorizados globalmente indican que la toxicidad a corto plazo es mayor en los tratamientos más cortos, aunque a largo plazo sólo se mantiene la diferencia en la toxicidad gastrointestinal, en concreto en la urgencia para defecar, en uno de los dos estudios y no en el otro. No encontraban diferencias significativas en control de la enfermedad o en la recaída clínica o bioquímica.*

## Figura 12. Estudio: Centros oncológicos de Ontario. Lukka (2005)

**MÉTODOS:** Ensayo clínico aleatorizado comparando dos esquemas de fraccionamiento de radioterapia

**CALIDAD METODOLÓGICA:** Puntuación de Jadad (2 / 0 / 0)

**Aleatorización:** Generada por ordenador, centralizada, estratificada por niveles de PSA, Gleason, método de evaluación linfática (quirúrgica o radiológica) y centro de tratamiento.

**Enmascaramiento intervenciones (análisis ciego):** Sí.

**Pérdidas de seguimiento:** No las mencionan.

**Análisis por intención de tratar:** Sí.

**Comparabilidad de los grupos:** Los grupos eran equilibrados en las características basales y de estratificación de riesgos: edad, PSA, Gleason, estadio T, categorías Eastern Cooperative Oncology Group.

**Métodos estadísticos:** Análisis de supervivencia con método de Kaplan-Meier a los 5 años. Los casos de pacientes que no sufrieron fallo clínico o bioquímico y murieron por otras causas fueron censurados en el análisis con fecha de su muerte.

**PARTICIPANTES:** 936 pacientes con adenocarcinoma de próstata en estadios T1 o T2. Criterios de exclusión: PSA mayor de 40ug/l, terapia previa del carcinoma diferente a la TURP o biopsia, tratamiento hormonal, otro cáncer previo salvo de piel o de colon o tiroides curados con tratamiento terminado al menos 5 años antes, volumen simulado superior a 1000 mL, radioterapia pélvica previa, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad no cancerosa grave, inaccesibilidad geográfica para el seguimiento, trastorno psiquiátrico o adicciones. Realizaron mediciones previas de: PSA, urea sérica, creatinina, hemoglobina, glóbulos blancos y plaquetas; escáner pélvico, y evaluación de ganglios; radiografía de tórax y ósea.

El seguimiento de los pacientes: una primera evaluación a las 4 semanas del tratamiento, a los 6 meses tras la aleatorización y después cada 6 meses. Los síntomas urinarios y rectales fueron evaluados antes de la intervención, semanalmente 4 veces en el tratamiento corto y 6 en el largo, y posteriormente cada 6 meses. Biopsia transrectal a los 2 años de terminar la radioterapia. Seguimiento hasta la aparición de metástasis clínicas.

**INTERVENCIONES:** 66 Gy en 33 fracciones durante 45 días, tratamiento largo, en total frente a 52,5 Gy en 20 fracciones durante 28 días, tratamiento corto. Ambos realizados con acelerador lineal de  $\geq 10$ -MV. 470 aleatorizados al tratamiento largo y 466 al corto. 7 pacientes no recibieron el tratamiento, uno cruzó de un tratamiento a otro.

### RESULTADOS

Resultados medidos: el resultado principal era una medida compuesta de fallo clínico o bioquímico, definido como uno de los siguientes sucesos: 3 subidas de PSA, evidencia clínica de fallo local o metástasis, inicio de tratamiento hormonal, o muerte por cáncer de próstata. Los resultados secundarios incluían la presencia de tumor en biopsia de próstata a los 2 años, la supervivencia y la toxicidad. Medición de la toxicidad por medio de una escala estandarizada del Instituto del Cáncer de Canadá. 236 pacientes en tratamiento largo y 263 del corto tuvieron fallo clínico o bioquímico. Encuentran una estimación de riesgo de fallo clínico o bioquímico algo superior 60% en la rama de tratamiento corto frente a 53%, siendo la razón de riesgos de 1,18 (IC 95%: 0,99 a 1,41). No encuentran diferencias significativas ni en el porcentaje de biopsias positivas a los dos años del tratamiento, ni en la supervivencia global a los 5 años (era similar, 85,2% y 87,6). La toxicidad aguda era ligeramente superior en el tratamiento corto, mientras que la toxicidad a largo plazo era similar en ambos tratamientos.

## El estudio de los Centros Oncológicos de Ontario

En este estudio (93) compararon un tratamiento de radioterapia estándar más largo y uno más corto, y concluyen que no pueden descartar que el régimen más corto sea inferior al tratamiento estándar. Encuentran una estimación de riesgo de fallo clínico o bioquímico algo superior (60%) en la rama de tratamiento corto frente a 53%, siendo la razón de riesgos de 1,18 (IC 95%: 0,99 a 1,41). No encuentran diferencias significativas ni en el porcentaje de biopsias positivas a los dos años del tratamiento, ni en la supervivencia global a los 5 años (85,2% y 87,6). La toxicidad aguda era ligeramente superior en el tratamiento corto, mientras que la toxicidad a largo plazo era similar en ambos tratamientos.

### **Figura 13. Estudio: Hospital Adelaide de Australia. Yeoh (2006)**

**MÉTODOS:** Ensayo clínico aleatorizado comparando radioterapia fraccionada a la manera convencional frente a hipo fraccionamiento en cáncer de próstata localizado

**CALIDAD METODOLÓGICA:** Puntuación de Jadad ( 1 / 0 / 0 )

**Aleatorización:** No explican el método utilizado

**Enmascaramiento intervenciones (análisis ciego):** No lo menciona

**Pérdidas de seguimiento:** A los dos años el 85% de pacientes rellenaron los cuestionarios sobre síntomas genitourinarios y gastrointestinales (GU y GI) y la mayoría no rellenaron el cuestionario sobre funcionamiento sexual. El PSA a los dos años disponible en el 96%. A los 2 años 76 pacientes perdidos por pasar a ser atendidos en otros centros. Los pacientes eran evaluados al mes del tratamiento, luego cada 3 meses durante los dos años siguientes, y posteriormente cada 6 meses durante 3 años más. Tras 5 años de la radioterapia las visitas eran anuales hasta la muerte de los pacientes.

**Análisis por intención de tratar:** No lo menciona

**Comparabilidad de los grupos:** No lo menciona

**Métodos estadísticos:** El test de Friedman de análisis de la varianza de rangos de medidas repetidas (ANOVA) para puntuaciones genitourinarias y gastrointestinales (GU y GI); Test U de Mann-Whitney para comparar puntuaciones GI y GU y de PSA basales y posteriores a radioterapia para comparar los dos tratamientos; test de la Chi cuadrado para comparar la proporción de pacientes con aumento de síntomas GU y/o GI por cada tratamiento y por PSA previo y grado histológico. Método de Kaplan-Meier para análisis de supervivencia global y de recurrencia bioquímica por PSA.

**PARTICIPANTES:** 217 pacientes con cáncer de próstata en estadios T1 y T2, edad entre 44 y 82 años, mediana de edad de 69 años, que no habían tenido terapia hormonal previa.

**INTERVENCIONES:** 55 Gy en 20 fracciones durante 4 semanas frente a 64 Gy en 32 fracciones durante 6,5 semanas, siendo esta última pauta la estándar en Australia. Los primeros 156 pacientes tratados con radioterapia planificada en 2D y los 61 últimos planificados en 3D.

#### **RESULTADOS**

Resultados medidos: Toxicidad aguda y a largo plazo, en las áreas gastrointestinal y genitourinarias medidas con una escala modificada de la escala LENT-SOMA; la afectación de la función sexual medida por el cuestionario EORTC; eficacia del tratamiento medida por medio de niveles de PSA y el fracaso bioquímico según el criterio de la American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) o por signos clínicos o radiológicos de recaída tumoral. Tuvieron molestias gastrointestinales un mes tras la radioterapia, el 48% de pacientes y en el 51% refirieron algún efecto en sus actividades de la vida diaria; aunque eran más frecuentes en el tratamiento hipofraccionado, las diferencias desaparecían tras pasar un mes, salvo en la urgencia para defecar que a los 5 años era mayor en el tratamiento hipofraccionado (dato este último basado en información de solo un tercio de los pacientes iniciales). En relación a las molestias genitourinarias las puntuaciones eran significativamente peores en el tratamiento hipofraccionado a los 2 y 3 años, aunque no había diferencias en lo referente a alteraciones en las actividades de la vida diaria. Respecto al control de la enfermedad o la recaída clínica o bioquímica, no encontraron diferencias significativas entre ambos tratamientos, a los 5 años.

## 1.8. Radioterapia externa sólo de la próstata versus incluyendo radiación a ganglios pélvicos

Sólo hemos encontrado un ensayo clínico que analice este tema, el estudio RTOG 77-06 (95), que aleatorizó a 445 pacientes a recibir radiación sólo en próstata y tejidos adyacentes o además en ganglios pélvicos.

***Los resultados de un único ensayo clínico aleatorizado no muestran diferencias significativas en supervivencia, supervivencia libre de tumor, control local del tumor, o aparición de metástasis.***

#### **Figura 14. Estudio: RTOG 77-06. Asbell (1988)**

**MÉTODOS:** Ensayo clínico aleatorizado diseñado para evaluar la utilidad de la radiación electiva de los ganglios pélvicos en cáncer de próstata localizado.

**CALIDAD METODOLÓGICA:** Puntuación de Jadad ( 1 / 0 / 0 )

**Aleatorización:** No menciona el método; estratificada por grado histológico, ausencia o presencia de tratamiento hormonal (estrógenos u orquidectomía) y por método de evaluación de estado ganglionar (linfangiografía o laparotomía).

**Enmascaramiento intervenciones (análisis ciego):** No lo menciona.

**Pérdidas de seguimiento:** No lo menciona. Mediana de seguimiento de 7 años, mínimo de 4,5 años

**Análisis por intención de tratar:** No lo menciona.

**Comparabilidad de los grupos:** No había diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento en grado tumoral, Gleason, uso de hormonas, fosfatasa ácida, tamaño tumoral, edad o método de estadiaje ganglionar.

**Métodos estadísticos:** Curvas de supervivencia por método de Kaplan-Meier, comparación entre tratamientos por el test de Mantel-Haenszel.

**PARTICIPANTES:** 445 pacientes con cáncer de próstata en estadios clínicos A2 o B de la clasificación de Jewitt, sin evidencia radiológica o quirúrgica de afectación ganglionar. Excluyeron los pacientes tratados previamente con radioterapia o prostatectomía y personas con cánceres previos o concurrentes, distintos al cáncer de piel. El estudio previo al tratamiento incluía historia clínica, examen físico, SMA 12, fosfatasa ácida sérica, radiografía de tórax y ósea, pielografía intravenosa y linfangiografía o estadiaje quirúrgico de ganglios.

Excluyeron 22 pacientes por violaciones del protocolo y 10 no pudieron ser evaluados, lo que dejó 413 pacientes para el análisis.

**INTERVENCIONES:** 6,5 semanas de irradiación del lecho prostático con 6500 Gy en fracciones de 180-200 Gy frente a irradiación de ganglios pélvicos con 4500 Gy y un refuerzo de 2000 Gy en lecho prostático.

#### **RESULTADOS**

Resultados medidos: Control local, incidencia de metástasis distantes, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia.

No encuentran diferencias significativas en supervivencia, supervivencia libre de tumor, control local del tumor, metástasis.

## 1.9. Modos de aplicación de la braquiterapia prostática

### Braquiterapia de baja tasa

Se trata del método más comúnmente empleado. Se colocan de 75 a 125 semillas radiactivas de unos 5 mm de longitud bajo anestesia general con guía por ultrasonidos. La dosis especificada es menor a los 2 Gy/min.<sup>(96)</sup> La mayoría de los implantes son de I-125 o Pd-103, no existiendo evidencia para recomendar uno u otro isótopo (97-101).

### Braquiterapia de alta tasa

Estas técnicas se realizan en un limitado número de centros. La braquiterapia HDR (Alta Tasa de dosis) se utiliza habitualmente en combinación con tratamiento de radioterapia externa conformacional y/o hormonoterapia. También puede utilizarse como tratamiento de rescate para aquellos casos en que el tumor ha recidivado tras una prostatectomía radical, radioterapia

externa o implante de semillas. La braquiterapia HDR como sobredosis tras radioterapia externa está recomendada en pacientes que:

- tienen cualquier estadio de enfermedad localizada, Estadios T1-T3b
- presentan extensión extra-capsular extensión o afectación de las vesículas seminales
- presentan cualquier valor de PSA sin evidencia de enfermedad metastática
- tienen cualquier grado de Gleason
- presentan invasión perineural, evidenciada por TAC, RM o biopsia
- han tenido una resección transuretral (RTU) previamente
- presentan cualquier tamaño de próstata
- han tenido o no tratamiento de radioterapia previa
- han sido tratados previamente mediante radioterapia externa y/o implantes permanentes y tienen en la actualidad enfermedad recurrente (fallos locales)
- presentan recidivas locales tras prostatectomía radical

El procedimiento de braquiterapia de Alta Tasa de dosis (HDR) consiste en 1 implante que suministra la dosis en dos o más grandes fracciones (de 4 a 6 Gy cada una de ellas). Los pacientes deben ingresar para la realización del procedimiento. La principal ventaja de la braquiterapia de alta tasa es que la dosis es aproximadamente 1.000 veces la conseguida por la de baja tasa, similar a la obtenida por un acelerador lineal pero con una mejor distribución de la dosis.

## 1.10. Resultados del tratamiento con braquiterapia prostática

Los resultados de la técnica han mejorado en el tiempo, sobre todo debido a mejoras en la técnica de implantación y en la selección de pacientes (24;102-116). Parte de esta mejoría puede deberse a un artefacto estadístico.

Algunos centros publican datos de seguimiento de hasta 12-15 años (112;115) con unas *tasas de supervivencia libre de recaída bioquímica* de entre un 86-89%.

La interpretación de los resultados requiere la estratificación por diversos factores de riesgo conocidos y ha llevado a los distintos autores a intentar construir diversos modelos predictivos (110;117;118). En la **Tabla 5** se puede observar la estratificación del riesgo previa al tratamiento para el cáncer de próstata.

**Tabla 5. Estratificación del riesgo previa al tratamiento para el cáncer de próstata**

Grupos de riesgo	Estadio clínico	Puntuación de Gleason	Suero PSA
<b>Clasificación estándar</b>			
Bajo riesgo	T1c-T2a	<6	<10 ng/mL
Riesgo Intermedio	T2b	7	10 - 20 ng/mL
Alto riesgo	T2c	8 - 10	>20 ng/mL
<b>Clasificación utilizada por memorial Sloan-Kettering y Seattle groups (1,2)</b>			
Alto riesgo	<T2a	<6	<10 ng/mL
Riesgo Intermedio	Un factor de riesgo elevado: Estadio clínico ≤ T2a, puntuación de Gleason score 7, PSA 10 ng/mL		
Alto riesgo	Factor de riesgo elevado		

T1c: tumor identificado por biopsia; T2a: tumor afecta la mitad de un lóbulo o menos; T2b: más de la mitad o un lóbulo pero no afecta a los dos lóbulos; T2c: el tumor afecta ambos lóbulos.

1. Zelefsky, M, *et al.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 47:1261

2. Blasko, J, *et al.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48:111.

### 1.11. Braquiterapia de baja tasa frente a prostatectomía o radioterapia convencional

No hemos localizado ensayos clínicos aleatorizados que comparen directamente la braquiterapia de baja tasa de dosis (LDR) con la prostatectomía radical o radioterapia convencional.

En las series actuales la braquiterapia LDR parece arrojar resultados similares a otros tipos de tratamiento para este tipo de tumores, al menos para aquellos pacientes considerados como de bajo riesgo. Algunos autores (119;120) informan de resultados menos favorables (al menos en los de alto riesgo).

Una serie de casos (102) compara las **tasas de supervivencia libres de progresión bioquímica** para los hombres con cáncer de próstata estadio T1-2 tratado con braquiterapia (n=695) o radioterapia externa (n=1.527). La tasa total a los 5 años fue de 69% y 71%, respectivamente (P=0,91). No se observó ninguna diferencia significativa en las tasas a 5 años entre radioterapia y braquiterapia para estadios T1 (78 vs. 83%, P=0,47) o T2 (67 vs. 67%, P=0,89). Los resultados cuando se consideró a pacientes con puntuaciones de Gleason mayores de 8-10 tratados con radioterapia vs. braquiterapia (52 vs. 28%, P=0,04). Los pacientes con valores iniciales de PSA 10-20 ng/dl

tenían tasas mejores con radioterapia que con braquiterapia (70 vs. 53%,  $P=0,001$ ). Los resultados para los cánceres de bajo-grado eran similares con cualquier tratamiento.

Un estudio de cohortes retrospectivas (24) compara los resultados observados en 1.872 hombres con tumores localizados de los cuales 218 recibieron tratamiento con braquiterapia LDR, otros 766 radioterapia convencional, y 888 Prostatectomía. Los resultados se expresaron como tasas de supervivencia libres de progresión bioquímica. Los autores encontraron que el riesgo relativo (RR) en paciente de bajo riesgo.

Estadio T1c, T2a, PSA  $\leq$  a 10 ng/mL y puntuación en la escala de Gleason  $\leq$  6) tratados con radioterapia, braquiterapia o braquiterapia más terapia hormonal fue 1,1 (CI 95%, 0,5-2,7), 0,5 (CI 95%, 0,1-1,9), y 1,1 (CI 95%, 0,3-3,6), respectivamente, comparados con aquellos tratados con prostatectomía. En los pacientes con riesgo intermedio (estadio T2b o Gleason de 7 o PSA  $>10$  y  $\leq$  20 ng/ml) y alto riesgo (estadio T2c o PSA  $>20$  ng/ml o Gleason  $\geq$  8) tratados con el implante comparado con prostatectomía eran de 3,1 (95% CI, 1,5-6,1) y 3,0 (95% CI, 1,8-5,0), respectivamente. La adición de terapia de deprivación androgénica no mejora los resultados en pacientes de alto riesgo.

Recientemente se han publicado datos del National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, And End Results (SEER) program (121) que intenta conocer la supervivencia de pacientes con cáncer de próstata órgano confinado tras cirugía, braquiterapia o ninguna terapia definitiva específicamente para determinar el impacto de la edad en el momento del diagnóstico. Se estudian los datos de 60.290 hombres tratados ente los años 1988 y 2002. La mediana de seguimiento fue de 46 meses (rango entre 0 y 189 meses). Para los hombres menores de 60 años la **mortalidad específica por cáncer de próstata** a los 10 años era de 1,3%, 0,5%, y 3,7% para cirugía, braquiterapia y tratamiento no definitivo respectivamente. En el caso de los hombres mayores de 60 años la **mortalidad específica por cáncer de próstata** era de 3,8%, 5,3%, y 8,4%, respectivamente. Como conclusión observan una mejora de la supervivencia en el grupo tratado. Comentan que la magnitud del beneficio observado fue similar en cirugía y braquiterapia independientemente de la edad.

Un análisis retrospectivo de 2.991 hombres tratados en tres instituciones distintas con prostatectomía (n=1034), radioterapia con  $< 72$  Gy n=484), radioterapia con  $> 72$  Gy (n=301), braquiterapia LDR (n= 950) y braquiterapia con radioterapia añadida (n=222) encuentran unas **tasas de supervivencia libres de progresión bioquímica** a los 5 años de 81%, 51%, 81%, 83%, y 77%, respectivamente ( $p < 0,001$ ). A los 7 años las tasas para prostatectomía, radioterapia con  $< 72$  Gy, radioterapia con  $> 72$  Gy, braquiterapia

LDR y braquiterapia con radioterapia añadida fueron de 76%, 48%, 81%, 75%, y 77%, respectivamente. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 66, 75, 49, 47, y 46 meses, respectivamente. Un análisis multivariante de los datos excluyendo a aquellos pacientes que recibieron radioterapia con < 72 Gy mostró como variables predictoras de buen resultado los niveles de PSA previos al tratamiento ( $p < 0,001$ ), la puntuación de Gleason ( $p < 0,001$ ) y el año de tratamiento ( $p < 0,001$ ). Los autores concluyeron que las **tasas de supervivencia libres de progresión bioquímica** eran similares con todos los tratamientos en cinco y siete años, mientras las dosis de radioterapia fueran >72 Gy (119). Un estudio realizado sólo con pacientes del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (n= 1819) llega a conclusiones similares (122).

Un estudio que compara el resultado de PSA después de prostatectomía radical con el de braquiterapia dirigida por resonancia magnética (n=196) en pacientes con estadio clínico T1c, PSA  $\leq 10$  ng/ml, Gleason  $\leq 3 + 4$  sin infiltración perineural y con un seguimiento mínimo de 2 años.(123). A los 5 años las cifras de control estimado de PSA fueron de un 93% versus 95% (P(log-rank) = 0,16) para prostatectomía y braquiterapia, respectivamente.

Una revisión sistemática de los estudios que compararon la rentabilidad clínica de la braquiterapia o radioterapia externa con la prostatectomía para los pacientes con cáncer localizado de próstata (124). Los autores no identificaron ningún ensayo controlado aleatorizado, pero incluyeron cinco estudios observacionales en la en revisión. No había datos válidos sobre supervivencia total o libre de enfermedad. No apreciaron diferencias en la supervivencia libre de enfermedad basada en el PSA como medida sustituta, o en índices de complicaciones. No se encontró ningún estudio de la rentabilidad. De acuerdo con datos noruegos, el coste anual de las tres opciones del tratamiento es bastante similar. Como conclusión: la evidencia en cuanto a la eficacia clínica de las terapias para el cáncer localizado de la próstata es escasa, pero el resultado parece ser comparable para la prostatectomía radical, radioterapia externa y braquiterapia.

Una revisión sistemática de 13 series de casos y 3 estudios de cohortes (107) concluyó que los resultados de la braquiterapia eran comparables a los de la prostatectomía en hombres con tumores de riesgo favorable (estadio clínico T1-T2, Gleason  $\leq 6$ , y PSA <10 ng/ml) pero no en aquellos con peor pronóstico. En la tabla adjunta se resumen los resultados de la revisión en aquellos estudios que informan de datos acerca de **tasas de supervivencia libres de progresión bioquímica**. Los resultados variaban considerablemente desde un 63% en 4 años (n = 92) al 93% en 5 años (n = 197) esta variación era en gran parte debido a los criterios de selección de los pacientes. La **tabla** siguiente (tomada de Crook) ilustra esta afirmación (107).

**Tabla 6. Series de casos con braquiterapia como tratamiento único que reportaron índices de ausencia de fallo bioquímico**

Series de casos	Nº de casos	Estadio del tumor, tamaño de muestra		Puntuación Gleason, tamaño de muestra		Seguimiento mediana (y rango)	Índice de ausencia de fallo*, %
D'Amico y col.	68	T1 – T2a		2 – 4: 6 5 – 6: 47 7 – 10: 13	60	A los 5 años: 88%	
Ragde y col.	126	T1a: 5 T1b: 4 T1c: 19 T2a: 76 T2b: 17 T2c: 1		2 – 4: 61 5 – 6: 61	69	A los 7 años: 89%	
Bayer and Priestley	489	T1a: 64 T2a: 260 T2b: 117		2 – 4: 106 5 – 6: 306 7 – 10: 61	34 (3 – 70)	A los 5 años Gleason 2 – 4 : 86% Gleason 5 – 6 : 63% Gleason 7–10 : 32%	
Stokes y col.	142	T1b: 13 T1c: 8 T2a: 63 T2b: 46 T2c: 12		≤ 7 : 142	30 (12 – 72)	total : 76%	
Blasko y col.	197	T1b: 5 T1c: 33 T2a: 139 T2b: 21		2 – 4: 105 5 – 6: 87	36 (12 – 84)	A los 5 años: 93% T1b: 100% T1c: 92% T2a: 95% T2b: 81%	
Stock y col.	97	T1b: 4 T1c: 9 T2a: 22 T2b: 52 T2c: 10		2 – 4: 31 5 – 6: 49 ≤ 7 : 17	18 (6 – 51)	A los 2 años : 76% T1b- T2a: 91% T2b/T2c: 69%	
Wallner y col.	92	T1: 34 T2: 58		2 – 4: 27 5 – 7: 64	36 (12 – 84)	A los 4 años: 63%	

\*Nota: Sin evidencia bioquímica de enfermedad (no hay aumento del nivel de PSA), excepto en el estudio de Stokes, que se refiere a la no evidencia de enfermedad ni bioquímica ni clínica.

*Como con otros tratamientos para este tipo de tumores, los resultados de la braquiterapia se pueden predecir en base a variables previas al tratamiento tales como nivel sérico de PSA, puntuación de Gleason, y estadio clínico. Los datos disponibles sugieren que los resultados de esta técnica son comparables a los observados en pacientes tratados con prostatectomía o radioterapia en pacientes de bajo riesgo.*

## 1.12. Braquiterapia de baja tasa combinada con radioterapia convencional

Al igual que ocurre con los datos de estudios observacionales que estudian braquiterapia de baja tasa de dosis (LDR) en monoterapia, los datos de la literatura parecen sugerir que los resultados variarán en función de los niveles de PSA y puntuación de Gleason previo al tratamiento.(103-106;115;125-131)

Los resultados de la serie de seguimiento más larga (115) refieren una *tasas de supervivencia libre de recaída bioquímica* de un 86% para el grupo de bajo riesgo, 72% para el grupo de riesgo intermedio y de un 46% para el de alto riesgo. La *supervivencia total* fue de un 93%, un 86% y un 59%, respectivamente.

En la serie de n más grande, 689 hombres con cáncer de próstata estadio T1-T2 N0/Nx que recibieron braquiterapia con I-125 seguida tres semanas más tarde por radioterapia (45 Gy), (125) las tres cuartas partes de los pacientes tratados tenían enfermedad de riesgo favorable (Gleason <7, PSA <10 ng/ml).(132) La mediana de seguimiento fue de 4 años. Las *tasas de supervivencia libres de recaída bioquímica* para los hombres con los niveles del PSA previa al tratamiento de 0-4 ng/mL (n=50), 4-10 ng/ml (n=451), 10-20 ng/ml (n=144), y >20 ng/mL (n=44) eran 94%, 93%, 75%, y 69 %, respectivamente.

Estos estudios no plantean si la terapia combinada es superior a la braquiterapia utilizada como monoterapia. Los ensayos clínicos aleatorizados no se han diseñado para contestar a esta pregunta, aunque al menos un estudio está en marcha.(133) Los resultados preliminares a 3 años muestran una supervivencia actuarial libre de progresión bioquímica del 85% con 59 pacientes seguidos más allá de 3 años. Un total de 21 pacientes ha desarrollado fallo bioquímico, 12 tratados con 20 Gy y nueve tratados con 44 Gy. Las *tasas de supervivencia libres de recaída bioquímica* en 3 años eran del 83% para los pacientes tratados con 20 Gy vs. el 88% para pacientes tratados con 44 Gy (P=0,64). Los autores interpretan estos resultados preliminares para sugerir que la radiación externa suplementaria es innecesaria, en el ajuste de un alto grado de cobertura de la próstata por la dosis de braquiterapia.

Una serie retrospectiva comparó resultados de tratamiento en 403 hombres que recibieron braquiterapia LDR solamente con los 213 recibieron radioterapia externa (45 Gy) más braquiterapia (103-105). La mediana de seguimiento fue de 59 meses (134). Con una media de seguimiento de 58 meses, las *tasas de supervivencia libres de recaída bioquímica* estratificados por grupo de riesgo (braquiterapia vs. terapia combinada) estaba como sigue: bajo riesgo, 94% vs. 87%; riesgo intermedio, 84% vs. 85%; riesgo elevado, 54% vs. 62 %. Las diferencias no eran estadísticamente significativas para cualquier grupo de riesgo.

De manera semejante, no se observaron ventajas al agregar radioterapia a braquiterapia en una segunda serie de 668 hombres que recibieron braquiterapia con (n=370) o sin (n=298) radioterapia y con (n=277) o sin (n=391) terapia de deprivación androgénica.(78;79) Para todo el grupo las *tasas de supervivencia libres de recaída bioquímica* a 8 años (mediana de seguimiento 58,6 meses) eran 98%, 98%, y 88% para los casos con enfermedad de riesgo bajo, intermedio, y de riesgo elevado, respectivamente. El reducido tamaño de la muestra limita la capacidad de determinar una posible ventaja de la terapia combinada en los pacientes de riesgo bajo. Dentro del grupo con enfermedad riesgo intermedio (n=251), no había evidencia que los resultados fueron influenciados de manera favorable por la adición de radioterapia. La adición de braquiterapia más radioterapia externa parecía beneficiar selectivamente a hombres con enfermedad de riesgo elevado.

Sin embargo, este tipo de estudios aportan una evidencia limitada puesto que los pacientes con una enfermedad más agresiva tienden a recibir un tratamiento más agresivo. Así, no proporcionan ningún dato definitivo en apoyo o contra de la adición de radioterapia a la braquiterapia LDR.

Una razón por la que los hombres que presentan enfermedad clínicamente localizado de características adversas tienden a no tener peores resultados sólo con braquiterapia es la rápida caída de la dosis recibida por los tejidos periprostáticos. El combinar braquiterapia con radioterapia (tanto conformal como convencional) puede permitir conseguir dosis efectivas más altas con un control mejor del tumor.

### 1.13. Braquiterapia de Alta Tasa combinada con radioterapia convencional

La braquiterapia de Alta Tasa (HDR) se administra generalmente con radiación externa, aunque como ocurre con la LDR, ningún ensayo clínico aleatorizado ha comparado directamente braquiterapia HDR con o sin radioterapia vs. radioterapia. A pesar de la experiencia acumulada, se aprecia una carencia general de datos a largo plazo sobre seguridad y eficacia de la braquiterapia HDR como monoterapia.(135;136)

Solamente se dispone de datos de un ensayo clínico aleatorizado en el cual 104 hombres con cáncer localmente avanzado de estadio clínico T2 no metastásico (n=63) o estadio T3 (n=42) fueron asignados a recibir radioterapia solamente (66 Gy durante 6,5 semanas) o a implantación transperineal de Ir-192 (35 Gy) previo a radioterapia (40 Gy durante 4 semanas) (137). El seguimiento medio fue de 8,2 años, *la tasa de fallo bioquímico* era perceptiblemente más baja con la terapia combinada (29% vs. 61%). Sin embargo,

la dosis de radioterapia usada en el brazo de control era baja para los estándares actuales. No parece claro que este planteamiento sea superior a radioterapia combinada con terapia de deprivación androgénica.

Un estudio prospectivo no aleatorizado (138) analiza el efecto a largo plazo de utilizar braquiterapia HDR y radioterapia externa en pacientes con cáncer localizado de próstata sin tratamiento hormonal coadyuvante. Se estudian un total de 324 pacientes que no recibieron terapia de deprivación androgénica del total de los 579 pacientes tratados en dos instituciones. El seguimiento fue mayor o igual a 18 meses. Todos los pacientes tenían por lo menos un factor de mal pronóstico (estadio  $\geq$  T2b, score de Gleason  $\geq$  7, y PSA  $\geq$  10 ng/ml). La cohorte se estratificó según la dosis equivalente recibida (1,  $\leq$  94 Gy, n = 58, y nivel de dosis 2,  $>$  94 Gy, n = 266). La mediana del seguimiento fue de 5,3 años (1,5-13,9 años). Para el total de los 324 pacientes, la tasa de control bioquímico a los 5 años era del 79%, la supervivencia libre de enfermedad era del 98%, y la supervivencia total del 90%. No se apreciaron diferencias entre instituciones en cuanto a los resultados. Los autores concluyen que la braquiterapia HDR es un método adecuado para el tratamiento de estos pacientes.

La mayoría de los datos publicados se limitan sobre todo a informes institucionales, con variaciones en la técnica del tratamiento, dosis, número de fracciones, uso de terapia de deprivación androgénica, y características de los pacientes. Generalmente los hombres tratados con braquiterapia HDR más radioterapia externa tienen factores pronósticos relativamente desfavorables, además el tiempo de seguimiento a largo plazo en las series observacionales disponibles es más limitada que para la braquiterapia LDR (139-152). Los datos más relevantes de estas 13 series se resumen en la **Tabla 7**.

## 1.14. Terapia de deprivación androgénica más braquiterapia

La evidencia disponible parece apoyar que los resultados son mejores cuando se combina radioterapia externa y terapia de deprivación androgénica concurrente en el caso de enfermedad localizada de riesgos intermedio/elevado hasta el punto de haberse convertido en un tratamiento habitual en enfermedad localmente avanzada.

El papel de terapia de deprivación androgénica concurrente en braquiterapia para el cáncer localizado de próstata no se ha evaluado en ensayos clínicos aleatorizados. Se intentó en los años 90 pero se desistió debido a la dificultades en el reclutamiento de los pacientes.

Las series retrospectivas publicadas son difíciles de interpretar porque en muchos casos, los hombres que recibieron terapia de deprivación androgénica pudieron haber tenido tumores más grandes o de peor pronóstico (153).

**Tabla 7. Series de casos de pacientes tratados con braquiterapia de alta tasa combinada con radioterapia convencional**

Ref.	n	Estadio Clínico T, n			Gleason (Score) %			PSA sérica + ng/mL			Md	Superv libre de fallo bioquímica	Control local
		T1	T2	T3	1	2	3	<10	10-20	>20			
Astrom, L; 2005	214	45	137	32	74	17	9 †	51	25	23	48 m	Bajo: 92\$ Int: 88 Alto: 61	98
Borghede, G; 1997	50	6	68	26	28	60	12	60	24	16	45 m	84	96
Deger, S; 2005	442 ◊	26	167	247	18	65	17	43	28	29	60 m	Bajo: 81\$ Int: 65 Alto: 59	85
Demanes, D; 2005	209	85	101	13	64	24	11	67	24	9	7 a	Bajo: 90\$ Int: 88 Alto: 69	-
Hiratsuka, J; 2004	71	17	58	25	64	18	18	35	35	30	44 m	93	-
Kovacs, G; 2003	144	1	67	32	15	49	36	42	38 Δ	16 Δ	8 a	83	91
Martin, T; 2004	102	2	68	30	28	45	27	26	35	39	2.6 a	82¥	-
Martinez, A; 2003	207	17	73	10	39	42	19	59	31	10	53 m	68	98

Continúa

Ref	n	Estadio Clínico T, n			Gleason (Score) %			PSA sérica + ng/mL			Md	Superv libre de fallo bioquímica	Control local
		T1	T2	T3	1	2	3	<10	10-20	>20			
Mate, T; 1998	104	30	60	10	79	16	5	52	8	20	46 m	Bajo / Int: 84§ Alto: 50	-
Phan 2002	309				67	109	133				59 m	Bajo 98 Int: 90 Alto: 78	86
Pellizzon, A; 2003	119	52	35	13	14	57	29	48	34	18	41 m	75	-
Sathya, J; 2005	51	0	31	20	37	45	18		29 33 37		5 m	71	-
Syed, A; 2001	200	14	65	21	14	75	11		"Promedio 10"			93	97
Yamada 2006	105										44 m	Bajo 100 Int: 98 Alto: 72	

Δ valores de PSA 10-40 ng/mL + >40 ng/mL.

◇ estadíaje quirúrgico. Nódulos linfáticos negativos

§ Resultados estratificado según grupos de riesgo (basado en niveles de PSA, score de Gleasons score, y estadíaje clínico T) como Bajo, Intermedio o Alto

¥ 84 porcentaje de Alto riesgo"

# No disponible para 97.

Los datos disponibles de series observacionales proporcionan la información que está en conflicto en cuanto a la ventaja de añadir terapia de deprivación androgénica en hombres tratados con braquiterapia o radioterapia externa (112;154-157).

Parece que los hombres que recibían terapia de deprivación androgénica conjuntamente con braquiterapia presentaban mejores resultados tal y como sugieren los datos de una serie de 201 hombres con cáncer de riesgo intermedio/elevado (T1b-3bN0 y Gleason 7 o PSA >10 ng/mL), 132 de los cuales recibieron terapia de deprivación androgénica y el resto sólo braquiterapia (155). Los hombres que recibieron terapia de deprivación androgénica tenían puntuaciones de Gleason más altas pero niveles más bajos de PSA que aquellos que recibieron sólo braquiterapia. En un seguimiento de 42 meses el grupo de terapia de deprivación androgénica tenía tasas perceptiblemente más altas de supervivencia libre de enfermedad bioquímica a los cinco años (79% vs. 54 %).

Se aprecia una ventaja selectiva en el caso de la enfermedad de alto riesgo según sugiere un estudio que implica a 938 hombres con cáncer clínico localizado que recibieron braquiterapia LDR de los cuales 532 recibieron además radioterapia y 382 terapia de deprivación androgénica (277 durante menos de seis meses) (156;157). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al resultado según el uso de terapia de deprivación androgénica para toda la cohorte. Sin embargo, dentro del grupo con enfermedad de riesgo elevado, el uso de terapia de deprivación androgénica se asoció a una mejora significativa en las tasas a diez años de supervivencia libre de enfermedad bioquímica (93,3% y 98,4% para los hombres que reciben terapia de deprivación androgénica vs. 82% para aquellos que no la reciben). El uso de terapia de deprivación androgénica no mejoró la supervivencia específica o total. Sin embargo, la enfermedad cardiovascular y los segundos cánceres compensaron el posible descenso en las tasas de mortalidad observadas; solamente 12 de 102 muertes eran debidas al cáncer metastásico de próstata.

Por otra parte, en un estudio de casos y controles retrospectivos no se apreció ninguna ventaja para la terapia de deprivación androgénica mediante análisis de concurrencia de pares (casos-contrroles) anidado a una cohorte larga de pacientes tratados mediante radioterapia (braquiterapia sola o con radioterapia externa); en el cual compararon a 163 hombres con enfermedad clínica localizada que recibieron terapia de deprivación androgénica por un promedio de 3,4 meses antes de braquiterapia con o sin radioterapia y 263 controles emparejados tratados en la misma institución que no recibieron terapia de deprivación androgénica (112). La terapia de deprivación androgénica no se asoció a una mejoría en análisis a cinco años de las tasas

de supervivencia libre de enfermedad bioquímica. Al estratificar por el score de Gleason, tratamiento previo, PSA, o estadio de la enfermedad no se pudo identificar ningún factor para el cual la terapia de deprivación androgénica era beneficiosa.

En resumen la evidencia que soporta la ventaja de añadir terapia de deprivación androgénica en los hombres que reciben braquiterapia es confusa. Sin embargo, el uso de terapia de deprivación androgénica está aumentando. Según datos de CaPSURE, que incluye a 7.195 hombres con cáncer de próstata, los índices del uso de terapia de deprivación androgénica aumentaron perceptiblemente entre 1989 y 2001 (7% a 25%) (158).

***En resumen, no hay evidencia consistente para sugerir que la terapia de deprivación androgénica es beneficiosa para los hombres que reciben sólo braquiterapia.***

### 1.15. Complicaciones de la braquiterapia

***En general, la revisión de la literatura existente parece sugerir un grado de toxicidad más favorable para braquiterapia de Alta Tasa de dosis (HDR) con respecto a braquiterapia de baja tasa de dosis (LDR).***

Grills presenta unos resultados de un estudio comparativo entre 149 hombres que recibieron monoterapia con braquiterapia de Alta Tasa de dosis (HDR) (38 Gy en 4 fracciones en dos días, n=65) o monoterapia de braquiterapia de baja tasa de dosis (LDR)(Pd-103, n=84); una fracción similar (cerca del 36%) recibió terapia de deprivación androgénica neoadyuvante.(135) La mediana de seguimiento fue de 35 meses, las tasas de supervivencia libres de recaída bioquímica eran 97% y 98% para LDR y HDR, respectivamente. La HDR se asoció perceptiblemente a menos disuria aguda (67% vs. 36%), a menos urgencia miccional (92% vs. 54%), y a menor porcentaje de impotencia a los tres años (45% vs. 16%).

Sin embargo, la monoterapia de braquiterapia HDR se considera actualmente un acercamiento experimental, y la mayoría de datos disponibles es de hombres tratados con braquiterapia de baja tasa de dosis (LDR) .

Las complicaciones que siguen a braquiterapia de baja tasa de dosis (LDR) se limitan generalmente a los aparatos genitourinarios y gastrointestinales.

#### Complicaciones tempranas

La morbilidad debida a la inserción de semillas radioactivas permanentes puede ocurrir de modo similar a lo conocido tras radioterapia externa. Así mismo, existe una morbilidad asociada al posicionamiento de las agujas y al acto del implante de las semillas. El edema y la hemorragia son efectos secundarios agudos, debidos al procedimiento invasivo, mientras que la inflamación se puede manifestar como prostatitis o uretritis.

Los pacientes pueden referir disuria, urgencia miccional, polaquiuria y nicturia, esta sintomatología tiende a no aparecer hasta varios días después de la implantación (109;113;130;159-161).

Kleinberg comunicó que el síntoma urinario agudo más frecuente tras el implante de I-125 es la nicturia. Encontró síntomas urinarios en el 80% de los pacientes, cuyas molestias se iniciaban entre los dos primeros meses postimplante y duraban hasta un año en el 45% de los casos (162).

Desai evaluó los síntomas urinarios agudos tras el implante con I-125 usando el International Prostate Symptom Score (IPSS). La intensidad de los síntomas fue máxima al mes del implante, y desaparecieron progresivamente a los 24 meses. Los síntomas urinarios se correlacionaban claramente con la dosis recibida en próstata y uretra (163).

El estudio de Grimm (serie de casos) encontró que un 90% de los 310 hombres tratados tenían síntomas urinarios del grado 1 o 2 durante los primeros 12 meses postratamiento (109). Un 46% de los hombres tratados tenían síntomas urinarios que requerían medicación en el plazo de un mes tras braquiterapia (161).

Crook, a partir de datos de estudios observacionales recogidos en su revisión sistemática (107) estima que entre un 46 y un 54% de los pacientes tratados presentaron síntomas urinarios del grado 1 o 2 durante los primeros 12 meses postratamiento.

La inflamación prostática puede provocar una retención urinaria aguda tras el implante que puede requerir sondaje. La incidencia de este evento está entre el 1 y el 14% (107;132).

En un estudio con 451 pacientes, Terk encontró que la intensidad de los síntomas urinarios era mejor predictor de retención de lo que suponía el tamaño de la próstata. Los pacientes con un IPSS mayor de 15 tenían un 25% de probabilidad de desarrollar retención urinaria (132;164;165).

No está clara la ventaja de añadir bloquantes alfa (v.g. tamsulosin), dos ensayos clínicos aleatorizados han aportado conclusiones opuestas (166;167).

La migración de las semillas radiactivas a diversas localizaciones pero sobre todo a los pulmones se ha descrito en diversas series de casos, pero su frecuencia y consecuencias clínicas son confusas (168-172).

Stone estima una incidencia acumulada de 10 semillas migradas sobre un total de 21.654 implantadas en 238 pacientes (172). Sin embargo, la sociedad de Brachytherapy Americana recomienda una radiografía de tórax en la primera visita postratamiento (173).

## Complicaciones tardías

Las posibles complicaciones tardías incluyen síntomas urinarios (incontinencia o retención urinaria persistente, urgencia miccional, síntomas irritativos), sintomatología rectal (urgencia rectal, sangrado y/o ulceración, alteración de la frecuencia intestinal, fístulas prostaticectales) y alteraciones de la función sexual (disfunción eréctil, impotencia) (161;162;174-179).

Dos revisiones sistemáticas de la literatura (107;180) recogen amplia información sobre el tema. Buron en un estudio sobre calidad de vida y Zelfsky también aportan datos al respecto (116;181).

Las dificultades metodológicas observadas en los estudios recogidos son grandes, y van desde sesgos en la selección de pacientes (p. ej. la edad puede ser fundamental a la hora de decidir el tratamiento en algunos estudios se tiende a realizar prostatectomía radical a los pacientes más jóvenes...), de diseño del estudio y de la forma de recogida de datos planteada, además alguna sintomatología puede variar a lo largo del tiempo (180). Los autores enfatizan la necesidad de diseñar estudios de metodología adecuada dada la dificultad de comparar directamente los estudios encontrados.

En la **Tabla 8** se pueden observar los resultados referidos en los estudios citados.

## Síntomas intestinales

La posibilidad de proctitis actínica se deriva de la proximidad de la pared anterior rectal con la parte posterior de la próstata, donde se sitúan un gran número de semillas. A pesar de que, en la mayoría de pacientes, la proctitis es moderada con rectorragia intermitente, algunos desarrollarán serias complicaciones, con ulceración y fístulas. Los pacientes tratados con radioterapia externa más implante tienen una mayor tasa de proctitis. La sintomatología tiende a mejorar con el transcurso del tiempo.

Una serie de casos encuentra que 19 de 109 pacientes tratados presentarían sangrado persistente de menor cuantía en los 28 meses siguientes a la implantación de I-125 (175). Estos hallazgos son consistentes con lo publicado por Talcott sobre una serie de pacientes seguidos durante un promedio de 5,2 años. Los síntomas intestinales estaban presentes en solamente 4-9% en pacientes que no habían recibido radioterapia externa (177).

## Síntomas urinarios

Con respecto a los síntomas urinarios estos aparecen entre un 3% y un 15% de los casos (180). Sin embargo, otros estudios aportan cifras de casi un 45% de incontinencia urinaria aunque solamente un 16 por ciento usaron absorbentes (177). En la revisión de Crook se cita un trabajo de Wallner en el que solamente un 14% de los hombres tratados tenían síntomas urinarios grado 2 o peores después de dos años del tratamiento (161).

<b>Tabla 8. Complicaciones tardías de la braquiterapia</b>				
<b>Ref</b>	<b>N</b>	<b>Síntomas urinarios</b>	<b>Síntomas intestinales</b>	<b>Disfunción sexual</b>
<b>Bhatnagar 2006</b>	R	3 - 15 %	2 - 19 %	16 - 50 %
<b>Crook 2001</b>	R	Grado 2* 14 % a los 24 m Incontinencia: 5%-6% Incontinencia tras TURP: 13% Hematuria: 1%-2% Stricture: 1%-2%	Proctitis: 1%-3%	Impotencia: 4%-14%
<b>Buron 2007</b>	308 con BT	Resultados a 2 años: Incontinencia : 12,7% Urgencia urinaria: 26,5 % Disuria: 2,1 %	Incontinencia: 8,9 % Sangrado: 15,1%	Disfunción eréctil: 12,5 %
<b>Stone 2007</b>	325 con I125	Incontinencia: 1,2%	Sangrado: 2,5%	Disfunción eréctil: 16,6 %
<b>Zelevsky 2000</b>	248	Incidencia a 5 años Incontinencia : 41%	Incidencia a 5 años Sangrado: 9%	

Otro tipo de problemas urinarios tales como retención urinaria persistente, que requiriere sondaje urinaria a largo plazo o intermitente, cistitis y restricciones uretrales ocurren en menos del 8 % de los casos (107;130;139;144;148;157).

### Cánceres secundarios

No hay evidencia clara de que la administración de braquiterapia como único tratamiento se asocie a un riesgo aumentado de tumores secundarios.

Los datos del registro Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) no sugieren ningún exceso de riesgo para cáncer secundario entre hombres diagnosticados de cáncer de próstata entre 1973 y 1999 y tratados con implantes o isótopos radiactivos, solamente o conjuntamente con radioterapia conformacional externa (182). Sin embargo, la braquiterapia se usa de manera extensa desde mediados de los años 90 por lo que el tiempo de seguimiento de esta cohorte puede ser demasiado corto (1973-1999) para determinar adecuadamente el riesgo.

De manera similar en una serie de 348 hombres tratados con braquiterapia en Seattle entre 1987 y 1994, solamente 2 de los 15 cánceres secundarios de la vejiga, el colon recto, o la uretra se diagnosticaron en hombres tratados con braquiterapia como monoterapia (n = 125).(183) El resto apareció en los 223 hombres que recibieron braquiterapia y radioterapia externa.

## Potencia sexual

Cualquier tratamiento del cáncer localizado de próstata puede causar disfunción eréctil. Históricamente, se ha atribuido a la braquiterapia la menor tasa de impotencia en comparación con la prostatectomía o la radioterapia externa.

Debido a la rápida caída de dosis de las semillas, la radiación total sobre los vasos pélvicos y las bandeletas neurovasculares es menor que la administrada con radioterapia externa, y probablemente mucho menos traumática que la causada con la prostatectomía.

El impacto de la braquiterapia en la potencia sexual se ha evaluado en varios estudios (78;79;107;161;176;177;180;184-186).

Entre los hombres que son sexualmente activos antes de comenzar el tratamiento la tasa de disfunción eréctil se estima entre un 14 a un 53%, y puede ser más probable en pacientes tratados con braquiterapia más radioterapia convencional (184). Las tasas de impotencia varían según lo referido por el médico o por el paciente.

En una revisión sistemática, la impotencia según lo determinado por los médicos ocurrió entre un 4 y un 14% (107). En contraste, en un estudio en el que los síntomas eran referidos por el paciente, la impotencia completa y las erecciones inadecuadas para la penetración sin ayuda manual fueron de entre un 51 y un 72 % de los hombres que tenían erecciones completas antes de comenzar el tratamiento (177).

Otros efectos secundarios en la esfera sexual menos comunes incluyen hematospermia y dolor con la eyaculación (187).

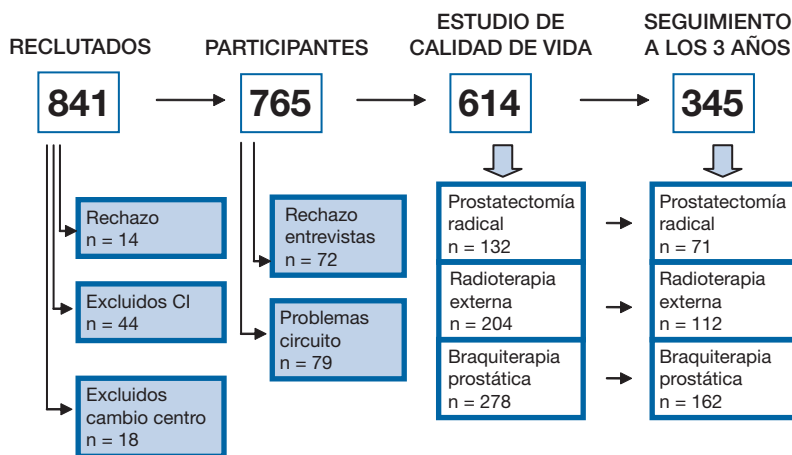
## 2. Estudio comparativo de la efectividad a los 3 años de tres modalidades de tratamiento

De los 765 pacientes participantes en el Estudio Multicéntrico Español de calidad de vida en Cáncer de Próstata Órgano-confinado (**Figura 15**), 72 rechazaron las entrevistas telefónicas de calidad de vida y a 79 participantes no se les realizó la evaluación de calidad de vida previa al tratamiento debido a problemas técnicos o de circuito (principalmente por retraso en la comunicación de los datos al centro coordinador); siendo, finalmente, 614 los pacientes incluidos en la evaluación de la calidad de vida.

Los resultados de calidad de vida presentados en esta monografía provienen de la submuestra de 345 pacientes para los que a 31 de mayo de 2007 se habían cumplido los 3 años desde el inicio del tratamiento, puesto que

para los 269 restantes el tiempo de seguimiento a dicha fecha desde que se les realizó el tratamiento era inferior a tres años. La distribución de los 345 pacientes con seguimiento a los 3 años en los 3 grupos de tratamiento fue la siguiente: 71 prostatectomía radical retropúbica, 112 radioterapia conformacional externa y 162 braquiterapia prostática.

**Figura 15. Número de pacientes reclutados en el estudio multicéntrico español de calidad de vida en cáncer de próstata órgano-confinado**



## 2.1. Características basales de los pacientes según grupo de tratamiento

La **Tabla 9** muestra las características clínicas basales de los pacientes del estudio según grupo de tratamiento y seguimiento hasta los tres años después del tratamiento. En general, para cada rama de tratamiento el grupo de pacientes con evaluación a los tres años no difiere del grupo con seguimiento inferior a los tres años. Únicamente en los pacientes tratados con braquiterapia prostática el grupo con evaluación a los 3 años presentó menor porcentaje de pacientes de riesgo bajo (82,7% vs. 93,1%,  $P=0,003$ ).

Respecto a la comparación entre las tres ramas de tratamiento, existen diferencias estadísticamente significativas entre los 71 pacientes tratados con prostatectomía radical, los 112 pacientes de radioterapia conformacional externa y los 162 tratados con braquiterapia prostática, con seguimiento hasta los 3 años, en todas las variables incluidas en la **Tabla 9**. Específicamente, los contrastes a posteriori muestran que la edad era significativamente dife-

rente en cada grupo, los pacientes tratados con prostatectomía radical eran los más jóvenes con una media de edad de 63,5 años, seguidos del grupo de braquiterapia prostática y del de radioterapia conformacional externa con medias de 67,2 y 69,1 años, respectivamente. Los pacientes tratados con radioterapia externa presentaron una media de PSA de 10,8, significativamente más elevada que los otros dos grupos de tratamiento. Mientras que la media del Gleason presentó diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de prostatectomía y el de braquiterapia (7,2 vs. 5,4,  $p=0,003$ ). El grupo de pacientes de braquiterapia prostática presentó un porcentaje de pacientes con estadio clínico T1 muy elevado (80,9%), significativamente más alto que en el grupo de cirugía y radioterapia externa (63,4% y 50%, respectivamente). De forma similar, el porcentaje de pacientes con riesgo bajo fue muy superior en el grupo de braquiterapia. Mientras que la terapia hormonal era menos frecuente en el grupo de cirugía (9,9%) comparado con el grupo de radioterapia externa y braquiterapia (37,5% y 32,7%, respectivamente).

La **Tabla 10** muestra las puntuaciones basales (pre-tratamiento) de los cuestionarios de calidad de vida, genéricos y específicos, en los pacientes del estudio según grupo de tratamiento y cumplimentación de la evaluación a los tres años. En general, para cada rama de tratamiento el grupo de pacientes con evaluación a los tres años de seguimiento no difiere del grupo con seguimiento inferior a los tres años. Únicamente se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo con evaluación a los 3 años y el grupo con seguimiento inferior a los 3 años para el IPSS ( $p=0,04$ ) y el sumario hormonal del EPIC ( $p=0,03$ ) en los pacientes tratados con prostatectomía radical. Respecto a la comparación entre las tres ramas de tratamiento, no se observaron diferencias estadísticamente significativas, excepto para el sumario urinario del EPIC, en el que los pacientes de prostatectomía radical presentaron puntuaciones más bajas (peores) que los de braquiterapia o radioterapia conformacional externa ( $p=0,01$ ).

## 2.2. Evolución hasta los tres años de las puntuaciones de los Cuestionarios de calidad de vida según grupo de tratamiento

La **Tabla 11** muestra las puntuaciones pre y post-tratamiento de los cuestionarios de calidad de vida, genéricos y específicos, en los pacientes del estudio tratados con prostatectomía radical retropúbica. En el análisis de la variancia de medidas repetidas se observó deterioro en el Sumario Físico del SF-36, el FACT-P, el EPIC urinario y sexual, el IPSS y la Satisfacción general sexual del IIEF.

**Tabla 9. Comparación de las características clínicas basales de la muestra con evaluación a los tres años con el resto de la muestra**

	Prostatectomía radical			Radioterapia externa			Braquiterapia			P*
	Muestra con seguimiento <3 años	Muestra evaluada a los 3 años	p	Muestra con seguimiento <3 años	Muestra evaluada a los 3 años	p	Muestra con seguimiento <3 años	Muestra evaluada a los 3 años	p	
<b>Edad</b>	64,41 (5,2)	63,54 (5,7)	0,37	69,05 (5,6)	69,13 (5,4)	0,92	66,47 (6,1)	67,15 (6,7)	0,39	0,000 <sup>ab,c</sup>
<b>PSA</b>	7,810 (2,8)	7,959 (3,6)	0,795	9,323 (6,1)	10,848 (8,9)	0,167	6,810 (2,6)	7,134 (2,4)	0,298	0,000 <sup>a,c</sup>
<b>Gleason</b>	6,459 (0,6)	7,239 (8,4)	0,472	6,098 (1,2)	6,036 (1,1)	0,704	6,224 (6,6)	5,383 (1,0)	0,115	0,004 <sup>b</sup>
<b>Estadio clínico T:</b>			0,145			0,176			0,972	0,000 <sup>b,c</sup>
<b>T1</b>	31 (50,8%)	45 (63,3%)		50 (54,3%)	56 (50,0%)		94 (81,0%)	131 (80,8%)		
<b>T2</b>	30 (49,1%)	26 (36,6%)		42 (45,6%)	52 (46,4%)		22 (18,9%)	31 (19,1%)		
<b>Tx</b>	0	0		0	4 (3,5%)		0	0		
<b>Grupo de riesgo:</b>			0,864			0,997			0,003	0,000 <sup>b,c</sup>
<b>Bajo</b>	24 (39,3%)	25 (35,2%)		44 (47,8%)	53 (47,3%)		108 (93,1%)	134 (82,7%)		
<b>Intermedio</b>	29 (47,5%)	37 (52,1%)		31 (33,6%)	38 (33,9%)		5 (4,3%)	27 (16,6%)		
<b>Alto</b>	3 (13,1%)	2 (12,6%)		18 (18,4%)	21 (18,7%)		1 (2,5%)	1 (0,6%)		
<b>Tratami. hormonal</b>			0,450			0,470			0,375	0,001 <sup>ab</sup>
<b>No</b>	56 (91,8%)	63 (88,7%)		62 (67,3%)	67 (69,8%)		78 (67,2%)	108 (66,6%)		
<b>Si</b>	3 (4,9%)	7 (9,8%)		27 (29,3%)	42 (37,5%)		35 (30,1%)	53 (32,7%)		
<b>Missing</b>	2 (3,2%)	1 (1,4%)		3 (3,2%)	3 (2,6%)		3 (2,5%)	1 (0,6%)		
<b>Preserva. neural (%)</b>			0,007			-			-	-
<b>No</b>	41 (67,2%)	49 (69,0%)		-	-		-	-		
<b>Unilateral</b>	2 (3,2%)	1 (1,4%)		-	-		-	-		
<b>Bilateral</b>	7 (11,4%)	19 (26,7%)		-	-		-	-		
<b>Missing</b>	11 (18,0%)	2 (2,8%)		-	-		-	-		

P\* valor (ANOVA) de la comparación de las características basales entre las tres ramas de tratamiento en la muestra evaluada a los 3 años del tratamiento;

	Prostatectomía radical			Radioterapia externa			Braquiterapia			P*
	Muestra con seguimiento <3 años	Muestra evaluada a los 3 años	p	Muestra con seguimiento <3 años	Muestra evaluada a los 3 años	p	Muestra con seguimiento <3 años	Muestra evaluada a los 3 años	p	
<b>SF-36 PCS</b>	53,93 (4,4)	52,50 (7,3)	0,184	52,41 (6,1)	52,24 (6,2)	0,842	54,03 (5,0)	53,60 (5,8)	0,523	0,177
<b>SF-36 MCS</b>	54,92 (4,6)	52,87 (6,8)	0,050	54,99 (5,1)	54,11 (6,0)	0,271	53,34 (7,1)	54,36 (5,4)	0,180	0,211
<b>FACT-G</b>	81,51 (7,3)	78,9 (7,9)	0,059	79,11 (8,6)	79,89 (11,0)	0,599	78,74 (8,8)	80,30 (8,1)	0,146	0,588
<b>FACT-P</b>	39,98 (4,0)	38,96 (3,9)	0,142	38,87 (3,9)	38,42 (5,1)	0,489	39,54 (3,5)	39,05 (4,2)	0,312	0,498
<b>EPIC urinario</b>	96,40 (7,2)	92,12 (12,2)	0,190	95,48 (6,9)	96,17 (7,0)	0,487	94,86 (8,8)	95,38 (9,7)	0,628	0,011
<b>EPIC intestinal</b>	98,21 (3,9)	97,83 (3,2)	0,544	97,84 (4,5)	96,62 (7,0)	0,153	97,64 (5,4)	96,51 (6,6)	0,132	0,311
<b>EPIC sexual hormonal</b>	59,58 (23,4)	56,58 (24,6)	0,479	47,94 (25,4)	49,04 (23,6)	0,751	46,68 (24,2)	50,11 (25,8)	0,263	0,112
<b>IPSS</b>	95,68 (6,9)	92,24 (10,4)	0,031	93,61 (9,7)	92,74 (10,7)	0,550	92,89 (10,5)	93,04 (9,3)	0,898	0,855
<b>IIEF sexual general</b>	5,57 (2,3)	7,70 (2,0)	0,043	6,35 (2,1)	6,47 (2,2)	0,861	5,60 (1,9)	5,92 (1,9)	0,631	0,099
	7,50 (2,3)	7,50 (2,0)	1,000	6,9 (2,1)	6,77 (2,2)	0,615	6,74 (1,9)	6,88 (1,9)	0,592	0,063

P\*, valor (ANOVA) de la comparación de las características basales entre las tres ramas de tratamiento en la muestra evaluada a los 3 años del tratamiento

<b>Tabla 11. ANOVA de medidas repetidas de las puntuaciones de calidad de vida en el grupo de pacientes tratados con prostatectomía radical</b>																	
	Media (Error estándar)										P valor			P valor (contrastes a posteriori comparando con evaluación pre-tratamiento)			
	Pre-tratamiento	Mes 03	Mes 06	Mes 12	Mes 24	Mes 36	ANOVA	Mes 03	Mes 06	Mes 12	Mes 24	Mes 36	Mes 03	Mes 06	Mes 12	Mes 24	Mes 36
<b>SF-36 PCS</b>	53,3 (0,7)	52,4 (0,6)	53,1 (0,7)	52,9 (0,7)	51,2 (0,9)	49,5 (1,1)	0,038	1,000	1,000	1,000	0,44	0,044	1,000	1,000	1,000	0,44	0,044
<b>SF-36 MCS</b>	52 (0,9)	51,5 (1,2)	52,1 (1,3)	54,6 (0,8)	54,9 (1,1)	54,1 (0,9)	0,088	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----
<b>FACT-G</b>	78,8 (1,1)	77 (1,4)	78,1 (1,3)	79,5 (1,4)	76,3 (1,6)	76,5 (1,5)	0,237	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----
<b>FACT-P</b>	39,5 (0,5)	35,5 (0,5)	37 (0,5)	38 (0,5)	37,2 (0,6)	37,5 (0,5)	<0,001	<0,001	0,001	0,186	0,012	0,125	<0,001	0,001	0,186	0,012	0,125
<b>EPIC urinario</b>	94 (1,3)	79,8 (2,2)	82,4 (2,1)	87,8 (1,8)	86,7 (1,8)	86,6 (1,6)	0,003	0	0,001	0,144	0,024	0,02	0	0,001	0,144	0,024	0,02
<b>EPIC intestinal</b>	98,5 (0,2)	96,3 (0,7)	95,6 (1,5)	97,3 (1,2)	97,3 (1,1)	98,5 (0,7)	0,125	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----
<b>EPIC sexual</b>	57,4 (3,2)	24,5 (2,5)	22,6 (2,1)	32,3 (2,8)	33,5 (2,8)	33,7 (2,7)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
<b>EPIC hormonal</b>	91,3 (1,5)	91,5 (1,4)	92,3 (1,5)	93,1 (1,4)	93,3 (1,4)	92,3 (1,6)	0,841	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----
<b>IPSS</b>	6,7 (0,7)	8,2 (0,7)	6,9 (0,7)	5 (0,6)	4,9 (0,7)	4,5 (0,6)	0,013	1,000	1,000	0,742	0,596	0,232	1,000	1,000	0,742	0,596	0,232
<b>IIEF satisfacción sexual general</b>	7,5 (0,3)	5,9 (0,3)	5,2 (0,3)	6,5 (0,3)	5,7 (0,3)	5,4 (0,3)	0	<0,001	1,000	0,272	0,001	0,001	<0,001	1,000	0,272	0,001	0,001

En general, los cuestionarios genéricos (FACT-G y SF-36) mostraron estabilidad, únicamente se observaron diferencias estadísticamente significativas para el sumario físico del SF-36 entre la evaluación pre-tratamiento y la evaluación a los 3 años (53,3 vs. 49,5;  $p=0,04$ ). Los cuestionarios específicos mostraron que el mayor impacto de la cirugía se produce en el área sexual y urinaria al mes 3 y 6 después del tratamiento. Al año se observó una recuperación parcial pero las diferencias respecto de estas dos puntuaciones pre-tratamiento del EPIC continúan siendo significativas en las evaluaciones del 2º y 3º año.

La **Tabla 12** muestra las puntuaciones pre y post-tratamiento de los cuestionarios de calidad de vida, genéricos y específicos, en los pacientes del estudio tratados con radioterapia conformacional externa. En el análisis de la variancia de medidas repetidas se observó deterioro en el Sumario Físico del SF-36, el FACT-G y FACT-P, el EPIC urinario y el IPSS. En general, los cuestionarios genéricos (FACT-G y SF-36) mostraron estabilidad, únicamente se observaron diferencias estadísticamente significativas para el sumario físico del SF-36 entre la evaluación pre-tratamiento y la evaluación a los 3 años (52,0 vs. 47,7;  $p<0,001$ ). Los cuestionarios específicos mostraron impacto de la radioterapia externa sólo en el área urinaria a los 3 meses del inicio del tratamiento, tanto en la puntuación sumario urinaria del EPIC como el IPSS. A los 6 meses los pacientes ya se habían recuperado y presentaban puntuaciones similares a las previas al tratamiento que se mantuvieron estables hasta los 3 años.

La **Tabla 13** muestra las puntuaciones pre y post-tratamiento de los cuestionarios de calidad de vida, genéricos y específicos, en los pacientes del estudio tratados con braquiterapia prostática. En el análisis de la variancia de medidas repetidas se observó deterioro en el Sumario Físico del SF-36, el EPIC urinario y hormonal, y el IPSS. En general, los cuestionarios genéricos (FACT-G y SF-36) mostraron estabilidad, únicamente se observaron diferencias estadísticamente significativas para el sumario físico del SF-36 entre la evaluación pre-tratamiento y la evaluación al 2º y 3º año (53,7 vs. 51,5 y 50,3; respectivamente). Los cuestionarios específicos mostraron el impacto de la braquiterapia prostática en el área urinaria, máximo al tercer mes después del tratamiento. Al mes sexto se observó una recuperación parcial pero las diferencias respecto de la puntuación pre-tratamiento del EPIC urinario fueron significativas en todas las evaluaciones, excepto al del año.

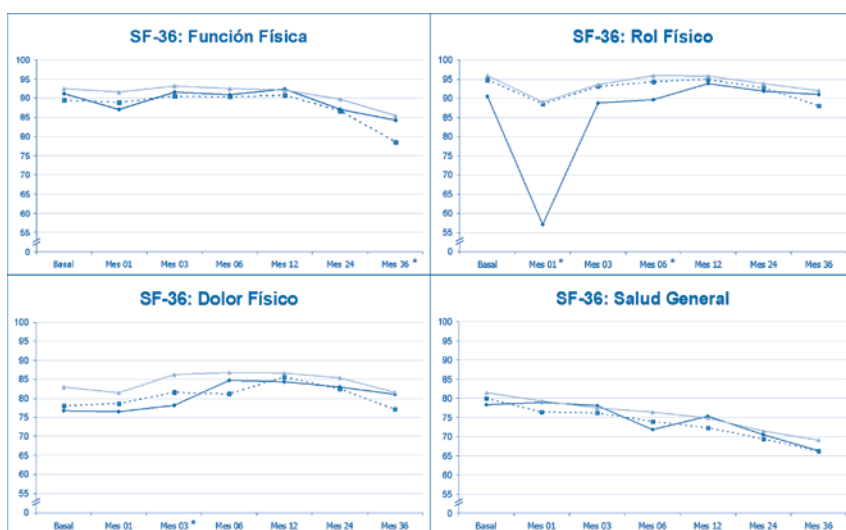
<b>Tabla 12 . ANOVA de medidas repetidas de las puntuaciones de calidad de vida en el grupo de pacientes tratados con radioterapia externa</b>																	
	Media (Desviación estándar)										P valor		P valor (contrastando a posteriori comparando con evaluación pre-tratamiento)				
	Pre-tratamiento	Mes 03		Mes 06		Mes 12		Mes 24		Mes 36		Anova	Mes 03	Mes 06	Mes 12	Mes 24	Mes 36
<b>SF-36 PCS</b>	52,0 (0,6)	51,6 (0,6)	51,5 (0,5)	51,4 (0,5)	50,1 (0,6)	47,7 (0,8)	0,001	1,000	1,000	1,000	0,124	<0,001	1,000	1,000	1,000	0,124	<0,001
<b>SF-36 MCS</b>	54,5 (0,6)	54,8 (0,7)	54,7 (0,7)	56,3 (0,6)	56,7 (0,6)	55,1 (0,6)	0,060	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----
<b>FACT-G</b>	79,9 (1,2)	80,4 (1,2)	79,6 (1,2)	81,7 (1,2)	78,9 (1,2)	76,9 (1,2)	<0,001	1,000	1,000	0,726	1,000	0,119	1,000	1,000	1,000	1,000	0,013
<b>FACT-P</b>	38,8 (0,5)	38,1 (0,5)	38,4 (0,4)	39,0 (0,4)	38,1 (0,4)	37,2 (0,5)	0,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,001	0,042	1,000	1,000	1,000	0,001
<b>EPIC urinario</b>	97,0 (0,6)	93,4 (1,1)	96,3 (0,8)	95,9 (0,8)	95,6 (0,9)	91,6 (1,2)	0,014	0,042	1,000	1,000	1,000	0,001	----	----	----	----	----
<b>EPIC intestinal</b>	96,9 (0,5)	92,4 (1,3)	93,5 (1,2)	94,9 (1,0)	95,2 (0,9)	94,8 (1,1)	0,059	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----
<b>EPIC sexual</b>	50,3 (2,4)	43,2 (2,4)	46,8 (2,5)	46,4 (2,3)	44,6 (2,3)	43,4 (2,2)	0,127	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----
<b>EPIC hormonal</b>	92,9 (1,1)	89,8 (1,3)	90,1 (1,4)	92,4 (1,1)	93,4 (1,2)	93,4 (1,2)	0,052	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----
<b>IPSS</b>	6,7 (0,6)	9,2 (0,7)	6,7 (0,6)	5,3 (0,5)	5,5 (0,5)	6,5 (0,6)	0,002	0,012	1,000	0,322	0,576	1,000	0,012	1,000	0,322	0,576	1,000
<b>IIIEF satisfacción sexual general</b>	7,1 (0,2)	6,7 (0,2)	6,8 (0,2)	7,0 (0,2)	6,3 (0,2)	6,3 (0,2)	0,106	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----

**Tabla 13. ANOVA de medidas repetidas de las puntuaciones de calidad de vida en el grupo de pacientes tratados con braquiterapia prostática**

	Media (Desviación estándar)										P valor (Anova)	P valor (contrastes a posteriori comparando con evaluación pre-tratamiento)					
	Pre-tratamiento	Mes 03		Mes 06		Mes 12		Mes 24		Mes 36		Mes 03	Mes 06	Mes 12	Mes 24	Mes 36	
<b>SF-36 PCS</b>	53,7 (0,5)	53,2 (0,4)	53,0 (0,5)	52,2 (0,4)	51,5 (0,5)	50,3 (0,6)	0,002	1,000	1,000	0,068	0,008	<0,001					
<b>SF-36 MCS</b>	54,2 (0,5)	54,3 (0,6)	55,0 (0,5)	56,5 (0,5)	56,2 (0,5)	54,8 (0,6)	0,038	1,000	1,000	0,004	0,082	1,000					
<b>FACT-G</b>	80,3 (0,7)	80,4 (0,7)	80,7 (0,7)	82,8 (0,7)	80,0 (0,7)	78,0 (0,8)	<0,001	1,000	1,000	0,081	1,000	0,069					
<b>FACT-P</b>	39,0 (0,3)	38,1 (0,3)	38,8 (0,3)	39,5 (0,3)	39,1 (0,3)	38,3 (0,4)	0,049	0,163	1,000	1,000	1,000	1,000					
<b>EPIC urinario</b>	95,9 (0,6)	86,3 (1,2)	90,1 (1,1)	92,7 (0,9)	93,8 (0,8)	91,6 (1,0)	<0,001	<0,001	<0,001	0,015	0,202	<0,001					
<b>EPIC intestinal</b>	96,6 (0,5)	95,2 (0,6)	94,9 (0,7)	96,8 (0,7)	98,2 (0,3)	97,9 (0,5)	0,012	1,000	1,000	1,000	0,085	0,912					
<b>EPIC sexual</b>	49,3 (2,1)	45,0 (2,0)	46,2 (2,0)	50,0 (2,1)	49,8 (2,0)	46,5 (2,0)	0,097	----	----	----	----	----					
<b>EPIC hormonal</b>	93,0 (0,8)	92,5 (0,9)	94,2 (0,7)	95,9 (0,6)	96,3 (0,4)	94,9 (0,6)	0,009	1,000	1,000	0,005	0,004	0,554					
<b>IPSS</b>	5,9 (0,4)	12,9 (0,6)	9,3 (0,5)	5,6 (0,4)	5,3 (0,4)	6,0 (0,5)	<0,001	<0,001	<0,001	1,000	1,000	1,000					
<b>IIIEF satisfacción sexual general</b>	7,1 (0,1)	7,0 (0,1)	7,0 (0,1)	7,2 (0,2)	7,4 (0,1)	6,9 (0,2)	0,190	----	----	----	----	----					

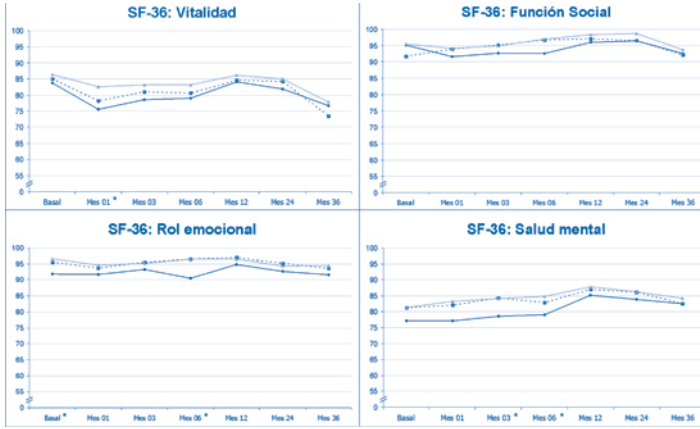
La **Figura 16** muestra la media de las puntuaciones de las cuatro dimensiones del SF-36 más relacionadas con el componente físico de la salud en cada evaluación hasta los 3 años de seguimiento. En general, se observa el mayor impacto de la cirugía en los primeros 3 meses después del tratamiento para después recuperar el nivel de salud previo, con resultados similares en los tres grupos de tratamiento desde el mes 6 hasta los 3 años de seguimiento. El impacto inmediato de la cirugía fue mucho menor en las dimensiones relacionadas con el componente mental de la salud, tal como puede observarse en la **Figura 17**. Las cuatro dimensiones del módulo general del FACT muestran un patrón similar al del SF-36 (**Figura 18**). Por último, en la **Figura 19** se puede observar el mayor impacto de la prostatectomía en los sumarios urinario y sexual del EPIC comparado con los otros dos grupos de tratamiento.

**Figura 16. Evolución de las puntuaciones de las dimensiones del SF-36 relacionadas con el componente físico de la salud, según grupo de tratamiento**



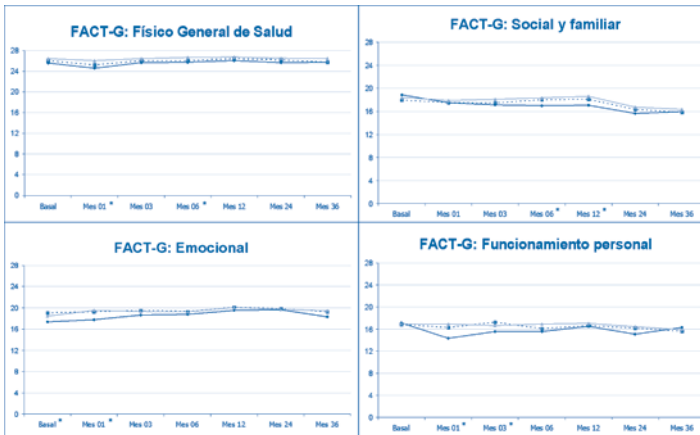
La línea continua negra corresponde al grupo de pacientes tratados con prostatectomía radical retropúbica; la línea negra discontinua al grupo de radioterapia conformacional externa; y la línea gris al grupo tratado con braquiterapia prostática.

**Figura 17. Evolución de las puntuaciones de las dimensiones del SF-36 relacionadas con el componente mental de la salud, según grupo de tratamiento**



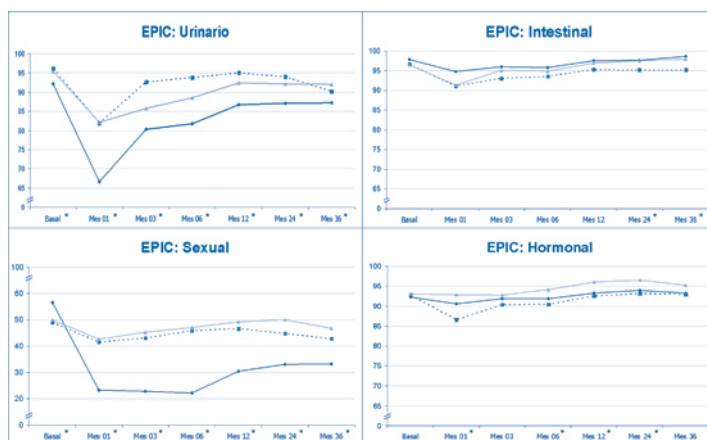
La línea continua negra corresponde al grupo de pacientes tratados con prostatectomía radical retropúbica; la línea negra discontinua al grupo de radioterapia conformacional externa; y la línea gris al grupo tratado con braquiterapia prostática.

**Figura 18. Evolución de las puntuaciones de las dimensiones del FACT-G, según grupo de tratamiento**



La línea continua negra corresponde al grupo de pacientes tratados con prostatectomía radical retropúbica; la línea negra discontinua al grupo de radioterapia conformacional externa; y la línea gris al grupo tratado con braquiterapia prostática.

**Figura 19. Evolución de las puntuaciones sumario del EPIC, según grupo de tratamiento**



La línea continua negra corresponde al grupo de pacientes tratados con prostatectomía radical retropúbica; la línea negra discontinua al grupo de radioterapia conformacional externa; y la línea gris al grupo tratado con braquiterapia prostática.

### 2.3. Comparación de las puntuaciones de los Cuestionarios de calidad de vida genéricos a los tres años de seguimiento

La **Tabla 14** muestra las puntuaciones de calidad de vida de los cuestionarios genéricos SF-36 y FACT-G a los 3 años de seguimiento, según tratamiento y grupo de riesgo. En general, para cada rama de tratamiento, la calidad de vida en el grupo de pacientes con cáncer de próstata de riesgo bajo no difiere del grupo con riesgo intermedio o alto. Únicamente en los pacientes tratados con braquiterapia prostática el grupo de pacientes con cáncer de próstata de riesgo bajo presentó una media más elevada en el FACT-G (mejor calidad de vida) comparado con el grupo de riesgo intermedio o alto (79,2 vs. 74,6,  $P=0,014$ ).

Respecto a la comparación entre las tres ramas de tratamiento, no se observaron diferencias estadísticamente significativas (última columna de **Tabla 14**), indicando que el resultado de estas tres opciones terapéuticas es comparable en términos de salud general.

<b>Tabla 14. Puntuaciones de calidad de vida a los tres años de seguimiento según tratamiento y grupo de riesgo</b>										
	Prostatectomía radical			Radioterapia externa			Braquiterapia			P*
	Riesgo bajo	Riesgo intermedio o alto	p	Riesgo bajo	Riesgo intermedio o alto	p	Riesgo bajo	Riesgo intermedio o alto	p	
<b>SF-36 PCS</b>	50,72 (6,5)	48,67 (9,1)	0,293	46,76 (8,6)	48,21 (9,1)	0,391	50,48 (7,6)	47,63 (9,5)	0,089	0,048c
<b>SF-36 MCS</b>	55,52 (6,8)	52,71 (7,9)	0,119	54,98 (6,5)	54,31 (7,1)	0,607	55 (6,9)	55,63 (7,5)	0,669	0,507
<b>FACT-G</b>	77,4 (9,5)	75,57 (9,8)	0,432	76,1 (10,5)	76,3 (12)	0,925	79,15 (8,6)	75,3 (8,7)	0,037	0,111
<b>FACT-P</b>	37,7 (3,6)	37,27 (4,4)	0,658	37 (5,5)	37,18 (5,6)	0,860	38,67 (4,8)	36,63 (4,9)	0,045	0,112
<b>ipss7tot</b>	4,71 (3,8)	4,58 (5,1)	0,903	6,06 (5,5)	6,79 (7)	0,541	5,78 (5,9)	6,56 (6,6)	0,540	0,123
<b>EPIC urinario</b>	87,06 (11,1)	87,32 (12)	0,926	89,62 (13,8)	90,55 (12,8)	0,718	92,62 (11,7)	88,94 (11,4)	0,145	0,024b
<b>EPIC intestinal</b>	98,96 (2,6)	98,39 (5,8)	0,615	95,25 (10,4)	94,79 (10,9)	0,822	97,96 (5,8)	98,74 (3,8)	0,503	0,001ac
<b>EPIC sexual</b>	32,46 (20,9)	33,71 (19,7)	0,797	43,03 (20,6)	42,37 (22,6)	0,872	48,84 (24,2)	38,91 (23)	0,052	0,000ab
<b>EPIC hormonal</b>	95,82 (9,2)	91,31 (12,2)	0,090	93,78 (10,4)	91,72 (13)	0,360	95,78 (7,2)	94,53 (7,6)	0,419	0,042c
<b>IIEF eréctil</b>	21,33 (5,5)	17,75 (7,9)	0,359	19,84 (6,6)	19,95 (9,3)	0,966	23,65 (6,5)	20,25 (8,2)	0,177	0,022c
<b>IIEF f orgásmica</b>	2,61 (2,8)	3 (3)	0,582	4,13 (4,3)	3,62 (4,1)	0,525	5,26 (4,4)	3,26 (3,8)	0,029	0,001b
<b>IIEF deseo sexual</b>	5,45 (1,8)	5,33 (1,7)	0,759	4,74 (1,7)	4,78 (1,9)	0,910	5,32 (2,1)	4,48 (1,6)	0,051	0,070
<b>IIEF satisfacción sexual general</b>	5,43 (2,2)	5,4 (2,6)	0,963	6,1 (2,2)	6,29 (2,3)	0,672	7,02 (2,2)	5,68 (2,5)	0,008	0,000b

P\*valor (ANOVA) de la comparación de las características basales entre las tres ramas de tratamiento en la muestra evaluada a los 3 años del tratamiento; con p<0,005 en los contrastes a posteriori siguientes: a)Prostatectomía vs. radioterapia externa; b)Prostatectomía vs. braquiterapia; c)Braquiterapia vs. radioterapia externa.

## 2.4. Comparación a los tres años de seguimiento de los efectos secundarios, medidos mediante Cuestionarios de calidad de vida específicos

La **Tabla 14** muestra las puntuaciones de calidad de vida de los cuestionarios específicos a los 3 años de seguimiento, según tratamiento y grupo de riesgo. En general, para cada rama de tratamiento, la calidad de vida en el grupo de pacientes con cáncer de próstata de riesgo bajo no difiere del grupo con riesgo intermedio o alto. Únicamente en los pacientes tratados con braquiterapia prostática el grupo de pacientes con cáncer de próstata de riesgo bajo presentó medias más elevadas (mejores resultados) en el FACT-P, sumario sexual del EPIC y satisfacción sexual general y función orgásmica del IIEF comparado con el grupo de riesgo intermedio o alto.

Respecto a la comparación entre las tres ramas de tratamiento, se observaron diferencias estadísticamente significativas (última columna de **Tabla 14**) en las puntuaciones sumario urinaria, intestinal y sexual del EPIC, así como en la satisfacción sexual general, función eréctil y función orgásmica del IIEF. Específicamente, los contrastes a posteriori muestran que: el EPIC urinario fue significativamente inferior (peor) en el grupo tratado con prostatectomía radical comparado con el grupo de braquiterapia; el grupo tratado con radioterapia externa presentó peores resultados en el sumario intestinal del EPIC que los otros dos grupos de tratamiento (95,2 vs. 98,4 y 98,0;  $p=0,006$  en ambos contrastes a posteriori); el grupo tratado con prostatectomía presentó peores resultados en el sumario sexual del EPIC que los otros dos grupos de tratamiento (33,2 vs. 42,9 y 47,1;  $p=0,013$  y  $p<0,001$  respectivamente en los contrastes a posteriori); y en dos de las dimensiones del IIEF el grupo de prostatectomía presentó medias significativamente más bajas (inferiores) que el grupo tratado con braquiterapia.

Los modelos de regresión lineal múltiple creados con las cuatro puntuaciones sumario del EPIC como variable dependiente, en general, mostraron que ni el grupo de riesgo ni el tratamiento hormonal están asociados con las puntuaciones del EPIC a los 3 años de seguimiento. Respecto al tratamiento, los pacientes sometidos a prostatectomía radical retrospectiva presentaron resultados significativamente inferiores (peores) que aquellos tratados con braquiterapia en el EPIC sexual (coeficiente Beta= -14,9,  $p<0,001$ ) y en el urinario (coeficiente Beta= -4,17,  $p=0,027$ ), aunque en este último en menor medida.

El grupo de pacientes tratados con radioterapia conformacional externa no presentó resultados significativamente diferentes del grupo de braquiterapia excepto en el EPIC intestinal (coeficiente Beta= -2,5,  $p=0,005$ ).

**Tabla 15. Modelos de regresión lineal múltiple para estudiar la relación con las puntuaciones del EPIC a los tres años después del tratamiento**

	EPIC urinario			EPIC intestinal			EPIC sexual			EPIC hormonal		
	Beta	(DE)	valor p	Beta	(DE)	valor p	Beta	(DE)	valor p	Beta	(DE)	valor p
<b>Intercepto</b>	56,13	(10,5)	<0,001	63,19	(7,04)	<0,001	68,23	(13,7)	<0,001	64,52	(7,16)	<0,001
<b>Puntuación pre-tratamiento</b>	0,37	(0,08)	<0,001	0,26	(0,06)	<0,001	0,33	(0,05)	<0,001	0,30	(0,05)	<0,001
<b>Edad</b>	-0,01	(0,11)	0,936	0,14	(0,06)	0,024	-0,58	(0,19)	0,002	0,03	(0,09)	0,739
<b>Grupo de riesgo</b>												
<b>Intermedio o alto</b>	(referencia)			(referencia)			(referencia)			(referencia)		
<b>Bajo</b>	0,15	(1,42)	0,917	0,17	(0,83)	0,842	4,87	(2,58)	0,060	3,16	(1,17)	0,007
<b>Tratamiento hormonal</b>												
<b>Si</b>	(referencia)			(referencia)			(referencia)			(referencia)		
<b>No</b>	1,99	(1,42)	0,163	0,93	(0,82)	0,258	-4,14	(2,73)	0,131	-2,15	(1,22)	0,080
<b>Grupo de tratamiento</b>												
<b>Braquiterapia</b>	(referencia)			(referencia)			(referencia)			(referencia)		
<b>Prostatectomía</b>	-4,17	(1,88)	0,027	0,69	(1,10)	0,532	-14,94	(3,39)	<0,001	0,05	(1,55)	0,973
<b>Radioterapia externa</b>	-0,64	(1,52)	0,672	-2,50	(0,88)	0,005	-1,77	(2,74)	0,517	-1,58	(1,25)	0,206

## 2.5. Recidivas bioquímicas medidas con el PSA a los tres años de seguimiento

Las características del PSA nadir según grupo de tratamiento se muestran en la **Tabla 16**. Como era esperable se encontraron grandes diferencias entre el PSA nadir en el grupo de prostatectomía radical y los grupos de radioterapia externa o braquiterapia. Mientras que ningún paciente de cirugía presentaba PSA nadir superior a 0,5, en el grupo de radioterapia externa el 32,35% de los pacientes tenían un PSA nadir entre 0,5 y 1, y en el 15,69% era de 1 o superior. En el grupo de braquiterapia estos porcentajes eran de 26,32% y 13,16%, respectivamente.

La **Tabla 17** muestra los pacientes con recidiva según el grupo de tratamiento. A los tres años de seguimiento ninguno de los pacientes tratados con prostatectomía radical presentaba recidiva bioquímica, 2 pacientes de radioterapia externa (1,96%), y 10 pacientes del grupo de braquiterapia presentaban recidiva bioquímica (3,7%).

<b>Tabla 16. Características del PSA nadir según grupo de tratamiento</b>							
	<b>Prostatectomía radical</b>		<b>Radioterapia externa</b>		<b>Braquiterapia</b>		<b>p-valor</b>
<b>N</b>		70		102		152	
<b>PSA nadir</b>							
Media (DS)	0,084	(0,041)	0,541	(0,530)	0,520	(0,615)	0,000
<b>PSA nadir (%)</b>							0,000
<0,10	34,29%		15,69%		17,11%		
[0,10 , 0,20)	64,29%		16,67%		16,45%		
[0,20 , 0,5)	1,43%		19,61%		26,97%		
[0,5 , 1)	0,00%		32,35%		26,32%		
≥ 1	0,00%		15,69%		13,16%		
<b>Mes PSA nadir (%)</b>							0,000
Mes 01	7,14%		0,00%		7,24%		
Mes 03	70,00%		22,55%		9,87%		
Mes 06	12,86%		10,78%		9,21%		
Mes 12	2,86%		12,75%		11,18%		
Mes 18	2,86%		18,63%		12,50%		
Mes 24	2,86%		22,55%		20,39%		
Mes 30	0,00%		0,00%		2,63%		
Mes 36	1,43%		12,75%		26,97%		

**Tabla 17. Pacientes con recidiva bioquímica (PSA) según grupo de tratamiento**

	Prostatectomía radical		Radioterapia externa		Braquiterapia		p-valor
	n	%	n	%	n	%	
<b>Recidiva al año</b>							0,7196
<b>No</b>	70	100%	101	99,02%	151	99,34%	
<b>Si</b>	0	0%	1	0,98%	1	0,66%	
<b>Recidiva a 2 años</b>							0,010
<b>No</b>	70	100%	102	100%	144	94,74%	
<b>Si</b>	0	0%	0	0%	8	5,26%	
<b>Recidiva a 3 años</b>							0,029
<b>No</b>	70	100%	100	98,04%	142	93,42%	
<b>Si</b>	0	0%	2	1,96%	10	3,70%	



# Discusión

## 1. Revisión sistemática sobre comparación entre modalidades de tratamiento

La exposición y análisis de la revisión sistemática realizada se ha centrado en los estudios que proporcionaban mayor nivel de evidencia científica para cada comparación entre tratamientos, preferentemente los ensayos clínicos aleatorizados o metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados. Sin embargo, en varias de las comparaciones entre distintas opciones de tratamientos no hay publicados ensayos clínicos aleatorizados y cuando los hay el número de los mismos y su poder estadístico suele ser bajo. Por ello, las conclusiones presentadas aquí provienen de la mejor evidencia disponible en la fecha actual, que en general puede clasificarse como evidencia de grado medio.

Como problema general de muchos de los estudios cabe destacar que el periodo de seguimiento de los pacientes es demasiado corto para poder proporcionar la información necesaria para evaluar resultados clave como la supervivencia.

Finalmente, aunque la revisión sistemática incluía inicialmente como objetivo realizar meta-análisis combinando datos de diferentes estudios, no ha sido posible por dos razones principales: la primera es que en la mayoría de las comparaciones había un solo ensayo clínico publicado, la segunda razón es que cuando había publicado más de un ensayo aleatorizado, la heterogeneidad clínica de los pacientes o entre los tratamientos no hacían razonable una integración de los datos de distintos estudios.

## 2. Estudio comparativo de la efectividad a los 3 años de tres modalidades de tratamiento

Los resultados de efectividad a los tres años presentados en esta monografía representan los primeros resultados de un estudio español comparando modalidades de tratamiento en pacientes con cáncer de próstata órgano-confinado, confirmando las diferencias entre prostatectomía radical, braquiterapia prostática y radioterapia conformacional externa en términos de efectos secundarios.

Sin embargo, es necesario valorar la magnitud o importancia clínica de las principales diferencias significativas encontradas entre tratamientos. Respecto a los efectos secundarios de la prostatectomía radical retropúbica

sobre la función sexual, los pacientes tratados con esta técnica quirúrgica presentan una diferencia respecto al grupo tratado con braquiterapia de casi 15 puntos en la puntuación sumario sexual del EPIC (coeficiente Beta de la regresión= -14,9). Considerando que la desviación estándar de dicha puntuación es de 20, el tamaño del efecto de esta diferencia es de 7,5 que se puede calificar de importante. Mientras que el tamaño del efecto para la diferencia observada en la puntuación sumario urinaria del EPIC respecto al grupo de braquiterapia sería de 3,5 que puede calificarse entre pequeña y moderada. Por último, el impacto de la radioterapia externa sobre la función intestinal tres años después del tratamiento corresponde a un tamaño del efecto de 2 que se puede calificar de pequeño.

El diseño del estudio de efectividad presenta respecto a estudios anteriores algunas ventajas o puntos fuertes que vale la pena comentar. En primer lugar, incluye evaluación pre-tratamiento de la calidad de vida. A pesar de que la medición antes y después de la intervención es fundamental para poder comparar ambas mediciones y extraer conclusiones acerca de la efectividad, la mayoría de los estudios de calidad de vida en estos pacientes no disponían de evaluación pre-tratamiento.(33;34;188-192) En segundo lugar, se realizaron mediciones repetidas de la calidad de vida que permiten comprobar si los resultados se modifican con el tiempo y el seguimiento es de tres años, mientras que muchos de los estudios publicados tienen una sola evaluación o seguimientos no superiores al año.(11;12;31;189) En tercer lugar, la forma de administración de los cuestionarios de calidad de vida es homogénea para todos los sujetos del estudio, independientemente del centro donde se reclutaron y trataron, puesto que se realizó mediante entrevistas telefónicas centralizadas. Por último destacar que la entrevista de calidad de vida incluyó todos los cuestionarios de calidad de vida tanto genéricos como específicos más utilizados y que han demostrado mayor validez en este tipo de pacientes. Las versiones españolas administradas de todos los cuestionarios habían sido previamente validadas, excepto en el cuestionario específico EPIC, para el que no existía versión española; motivo por el cual se realizó la adaptación transcultural al español del cuestionario EPIC siguiendo un proceso sistemático de traducción directa, traducción inversa, valoración por comité de expertos y entrevistas con pacientes.

Respecto a las limitaciones, la no aleatorización de los participantes a cada grupo de tratamiento es sin duda la más importante. Probablemente, las diferencias en las características clínicas entre grupos de tratamiento observadas no se hubieran producido si la asignación de los pacientes a los grupos de tratamiento hubiera sido aleatorizada. Sin embargo, es importante señalar que, en general, no se observaron diferencias entre grupos de tratamiento en las puntuaciones de calidad de vida obtenidas previamente al tratamiento. Por otra parte, los resultados obtenidos en los modelos de re-

gresión lineal múltiple construidos para ajustar por las principales variables pronósticas son consistentes con los resultados obtenidos mediante comparaciones bivariadas de los grupos de tratamiento. Finalmente, aunque se observan algunas diferencias significativas en el porcentaje de recidivas, el número de recidivas observado es muy bajo y son necesarios seguimientos más largos para poder valorar las diferencias en control bioquímico del cáncer entre tratamientos.



# Conclusiones

## 1. Revisión sistemática sobre comparación entre modalidades de tratamiento

### Prostatectomía radical

Los resultados de un único ensayo clínico aleatorizado muestran que la prostatectomía radical consigue una mejor supervivencia frente a la vigilancia expectante, por una menor mortalidad específica por cáncer de próstata, mejor control tumoral y menos metástasis, lo que hace recomendable intervenir en pacientes con esperanza de vida de 5 o más años. Mientras que el único ensayo clínico aleatorizado que compara prostatectomía y fármaco placebo frente a vigilancia y placebo, de muestra pequeña, publicado solo analizaba el impacto de los tratamientos en la supervivencia total y no encuentran diferencias significativas en mortalidad entre los dos tratamientos.

No se han encontrado ensayos clínicos aleatorizados publicados que comparen la prostatectomía radical laparoscópica frente a otra opción, por lo que la comparación se basa en información proveniente de ensayos clínicos controlados no aleatorizados o de series clínicas, estudios que no encuentran diferencias significativas entre ambas opciones en cuanto a supervivencia libre de recaída, resección tumoral completa o efectos secundarios genitourinarios, de función sexual o calidad de vida.

Los resultados de un único ensayo clínico aleatorizado, de baja calidad, muestran un mejor resultado de la cirugía en el control tumoral y menos recurrencias que en los tratados con radioterapia, aunque dicho estudio se realizaba mediante técnicas radioterápicas hoy obsoletas.

### Radioterapia externa

En el caso de la comparación radioterapia convencional frente a conformada, los ensayos aleatorizados publicados no dan datos desglosados para cáncer de próstata localizado de bajo riesgo y no analizan el efecto en supervivencia o control tumoral. Considerando cánceres de todos los estadios en conjunto, la diferencia principal es que algunos estudios encuentran una menor toxicidad rectal a favor de la radioterapia conformada frente a la convencional, siendo las diferencias del resto de resultados relacionados con la calidad de vida no significativas estadísticamente o clínicamente poco relevantes.

Los ensayos aleatorizados publicados, que incluyen pacientes en estadios T1 a T4, muestran que las dosis más altas de radioterapia proporcio-

nan una mejor supervivencia libre de recaída o de metástasis únicamente en pacientes con tumores con grados altos de Gleason o niveles elevados de PSA, que se correlacionan con mayor riesgo. La principal desventaja del tratamiento de dosis más altas es una mayor toxicidad rectal a largo plazo.

Respecto a los distintos esquemas de fraccionamiento en radioterapia, los resultados de dos ensayos clínicos aleatorizados globalmente indican que la toxicidad a corto plazo es mayor en los tratamientos más cortos, aunque *a largo plazo* solo se mantiene la diferencia en la toxicidad gastrointestinal, en concreto en la urgencia para defecar, en uno de los dos estudios y no en el otro. No encontraban diferencias significativas en control de la enfermedad o en la recaída clínica o bioquímica.

Cuando se compara la radiación externa de órgano frente a la radiación de órgano y ganglios adyacentes, los resultados de un único ensayo clínico aleatorizado no muestran diferencias significativas en supervivencia, supervivencia libre de tumor, control local del tumor, o aparición de metástasis.

## Braquiterapia prostática

Como con otros tratamientos para este tipo de tumores, los resultados de la braquiterapia se pueden predecir en base a variables previas al tratamiento tales como nivel sérico de PSA, puntuación de Gleason, y estadio clínico. No se ha localizado ningún ensayo clínico aleatorizado que compare directamente la braquiterapia de bajas dosis con la prostatectomía radical o radioterapia convencional. En las series actuales la braquiterapia de bajas dosis parece arrojar resultados similares a otros tipos de tratamiento para este tipo de tumores, al menos para aquellos pacientes considerados como de bajo riesgo.

La revisión de la literatura existente parece sugerir un grado de toxicidad más favorable para braquiterapia de alta tasa respecto a braquiterapia de baja tasa. No hay evidencia clara de que la administración de braquiterapia como único tratamiento se asocie a un riesgo aumentado de tumores secundarios comparado con los tratamientos combinados.

## Tratamientos combinados de diferentes tipos de radioterapia o deprivación androgénica

La ventaja de agregar radioterapia a la braquiterapia de bajas dosis, particularmente para los hombres con enfermedad de bajo riesgo, permanece incierta. La ventaja de agregar braquiterapia de altas dosis a la radioterapia externa es también incierta para los cánceres del estadio T2 o T3, particularmente debido a más datos sobre la ventaja de aplicar radioterapia más terapia de deprivación androgénica.

La evidencia disponible parece apoyar que los resultados son mejores cuando se combina radioterapia externa y terapia de privación androgénica concurrente en el caso de enfermedad localizada de riesgos intermedio/elevado hasta el punto de haberse convertido en un tratamiento habitual en enfermedad localmente avanzada.

El papel de la terapia de privación androgénica concurrente en braquiterapia para el cáncer localizado de próstata no se ha evaluado en ensayos clínicos aleatorizados. Se intentó en los años 90 pero se desistió debido a las dificultades en el reclutamiento de los pacientes. Sin embargo, no hay evidencia consistente para sugerir que terapia de privación androgénica aporte beneficios en los hombres que reciben sólo braquiterapia.

## 2. Estudio comparativo de la efectividad a los 3 años de tres modalidades de tratamiento

La efectividad de los tres tratamientos evaluados es comparable en términos de salud general a los tres años de seguimiento. Aunque cabe destacar que el impacto de la prostatectomía sobre el componente físico de la salud es importante en los primeros meses después de la cirugía.

Los efectos secundarios de la prostatectomía radical retropúbica sobre la función sexual son mucho más elevados que en las otras dos opciones de tratamiento evaluadas. Los pacientes tratados con esta técnica quirúrgica sufren un empeoramiento que se puede calificar de importante y aunque se produce una ligera recuperación al año, los resultados de función sexual se mantienen muy por debajo de los previos a la cirugía durante todo el seguimiento. También son destacables, aunque de menor magnitud, los efectos secundarios de la prostatectomía radical retropúbica sobre la función urinaria, sobre la que presenta mayor impacto a los tres años que la braquiterapia o la radioterapia conformacional externa.

Tres años después del tratamiento, los efectos secundarios de la radioterapia externa sobre la función sexual son similares a los de la braquiterapia; y en ambos grupos de tratamiento después de un deterioro en el post-tratamiento inmediato, se produce una recuperación hasta niveles cercanos a los de antes del tratamiento. Sin embargo, el impacto sobre la función intestinal, tres años después del tratamiento es más elevado que en la braquiterapia, con una diferencia respecto a esta que se puede calificar de pequeña.



# Recomendaciones

Es necesario que se realicen más ensayos clínicos aleatorizados, metodológicamente sólidos, con muestras y periodos de seguimientos suficientes sobre distintos tratamientos del cáncer de próstata localizado.

En particular, destacar la necesidad de estudios en los pacientes con diagnóstico originado por el cribado de niveles de PSA que no presentan clínica previa por ser un grupo creciente con características propias (suelen tener cáncer en estadios más iniciales) que no ha sido suficientemente evaluado en los ensayos clínicos disponibles.

Considerando las especiales dificultades de los ensayos clínicos aleatorizados en este campo debido a los problemas de reclutamiento, una alternativa pudiera ser la monitorización de la técnica con estándares de calidad con el fin de mejorar cada uno de los procedimientos de manera individualizada.

Dadas las importantes diferencias entre la prostatectomía radical retropúbica, la radioterapia externa conformacional y la braquiterapia prostática en los efectos secundarios producidos a largo plazo, es importante que el paciente participe en la elección del tratamiento según sus valores y preferencias.

Para facilitar la comprensión por parte de los pacientes de toda la información relevante sobre las diferentes opciones terapéuticas y que puedan participar en la decisión en base a sus preferencias es necesario disponer de guías o materiales de ayuda.



# Bibliografía

1. González JR, Moreno V, Fernández E, Izquierdo A, Borràs J, Gispert R. Probabilidad de desarrollar y morir por cáncer en Cataluña en el período 1998-2001. *Med Clin (Barc)*. 2005;124(11):411-4.
2. Morote-Robles J. ¿Ha pasado la época del antígeno prostático específico?. *Med Clin (Barc)*. 2006;126(15):579-80.
3. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol*. 1994;151(5):1283-90.
4. Morote J, Raventós CX, Lorente JA, López-Pacios MA, Encabo G, de Torres I, et al. Measurement of free PSA in the diagnosis and staging of prostate cancer. *Int J Cancer*. 1997;71(5):756-9.
5. Morote J. La cuantificación de la isoforma compleja del antígeno prostático específico (PSAc). Un nuevo reto en la era del PSA. *Med Clin (Barc)*. 2004;122:241-4.
6. Catalona WJ, Loeb S. The PSA era is not over for prostate cancer. *Eur Urol*. 2005;48(4):541-5.
7. Ochiai A, Babaian RJ. Update on prostate biopsy technique. *Curr Opin Urol*. 2004;14(3):157-62.
8. Catalona W, Yu X, Roehl R, Yeh J, Gashti S, Antenor J, et al. Serum PSA correlates more strongly with percentage of cancer and cancer volume than with prostate size. *J Urol*. 2005;173(Suppl. 4):257.
9. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*. 1999;281(17):1591-7.
10. Kupelian P, Katcher J, Levin H, Zippe C, Klein E. Correlation of clinical and pathologic factors with rising prostate-specific antigen profiles after radical prostatectomy alone for clinically localized prostate cancer. *Urology*. 1996;48(2):249-60.
11. Borchers H, Kirschner-Hermanns R, Brehmer B, Tietze L, Reineke T, Pinkawa M, et al. Permanent 125I-seed brachytherapy or radical prostatectomy: a prospective comparison considering oncological and quality of life results. *BJU Int*. 2004;94(6):805-11.
12. Schapira MM, Lawrence WF, Katz DA, McAuliffe TL, Nattinger AB. Effect of treatment on quality of life among men with clinically localized prostate cancer. *Med Care*. 2001;39(3):243-53.

13. Polascik TJ, Pound CR, DeWeese TL, Walsh PC. Comparison of radical prostatectomy and iodine 125 interstitial radiotherapy for the treatment of clinically localized prostate cancer: a 7-year biochemical (PSA) progression analysis. *Urology*. 1998;51(6):884-9.
14. Ragde H, Blasko JC, Grimm PD, Kenny GM, Sylvester JE, Hoak DC, et al. Interstitial iodine-125 radiation without adjuvant therapy in the treatment of clinically localized prostate carcinoma. *Cancer*. 1997;80(3):442-53.
15. Moreno V, Sánchez V, Galceran J, Borràs JM, Borràs J, Bosch FX. Riesgo de enfermar y morir de cáncer en Cataluña. *Med Clin (Barc)*. 1998;110(3):86-93.
16. Cancer incidence in five continents. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 1997.
17. Mortalidad por cáncer en España. Madrid: Instituto de Salud Carlos III. Centro Nacional de Epidemiología (CNE); 1997 [citado Junio 2007]. Disponible en: [http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/boletin\\_semanal/bes0050.pdf](http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/boletin_semanal/bes0050.pdf)
18. Cáncer de próstata ¿Qué es? [página en Internet]. American Cancer Society; 2000 [citado Junio 2007]. Disponible en: <http://www.cancer.org>
19. Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgesen F, Salo JO, Folmerz P, Häggman M, et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(11):781-9.
20. Wilt TJ, Brawer MK. The Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT). *Oncology (Williston Park)*. 1997;11(8):1133-9.
21. Oliva G. Braquiterapia en el cáncer de próstata. Barcelona: Agencia d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2001.
22. Medical Services Advisory Committee (MSAC). Brachytherapy and prostate cancer. Canberra (Australia): MSAC. Australian Minister for Health and Ageing. Commonwealth of Australia; 2000.
23. Ramos CG, Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Catalona WJ. Retrospective comparison of radical retropubic prostatectomy and 125iodine brachytherapy for localized prostate cancer. *J Urol*. 1999;161(4):1212-5.
24. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998;280(11):969-74.
25. Stokes SH. Comparison of biochemical disease-free survival of patients with localized carcinoma of the prostate undergoing radical prostatec-

- tomy, transperineal ultrasound-guided radioactive seed implantation, or definitive external beam irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47(1):129-36.
26. 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.
  27. Crook J, Lukka H. Seed implant brachytherapy for prostate cancer. *CMAJ.* 2001;165(8):1004.
  28. Wilt TJ. Can randomized treatment trials in early stage prostate cancer be completed? *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 1998;10(3):141-3.
  29. Wallace K, Fleshner N, Jewett M, Basiuk J, Crook J. Impact of a multidisciplinary patient education session on accrual to a difficult clinical trial: the Toronto experience with the surgical prostatectomy versus interstitial radiation intervention trial. *J Clin Oncol.* 2006;24(25):4158-62.
  30. Mols F, van de Poll-Franse LV, Vingerhoets AJ, Hendriks A, Aaronson NK, Houterman S, et al. Long-term quality of life among Dutch prostate cancer survivors: results of a population-based study. *Cancer.* 2006;107(9):2186-96.
  31. Lee WR, Hall MC, McQuellon RP, Case LD, McCullough DL. A prospective quality-of-life study in men with clinically localized prostate carcinoma treated with radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or interstitial brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51(3):614-23.
  32. Namiki S, Satoh T, Baba S, Ishiyama H, Hayakawa K, Saito S, et al. Quality of life after brachytherapy or radical prostatectomy for localized prostate cancer: a prospective longitudinal study. *Urology.* 2006;68(6):1230-6.
  33. Wei JT, Dunn RL, Sandler HM, McLaughlin PW, Montie JE, Litwin MS, et al. Comprehensive comparison of health-related quality of life after contemporary therapies for localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20(2):557-66.
  34. Miller DC, Sanda MG, Dunn RL, Montie JE, Pimentel H, Sandler HM, et al. Long-term outcomes among localized prostate cancer survivors: health-related quality-of-life changes after radical prostatectomy, external radiation, and brachytherapy. *J Clin Oncol.* 2005;23(12):2772-80.
  35. Downs TM, Sadetsky N, Pasta DJ, Grossfeld GD, Kane CJ, Mehta SS, et al. Health related quality of life patterns in patients treated with interstitial prostate brachytherapy for localized prostate cancer--data from CaPSURE. *J Urol.* 2003;170(5):1822-7.

36. Krahn M, Bremner KE, Tomlinson G, Ritvo P, Irvine J, Naglie G. Responsiveness of disease-specific and generic utility instruments in prostate cancer patients. *Qual Life Res.* 2006;16(3):509-622.
37. Henderson A, Andreyev HJ, Stephens R, Dearnaley D. Patient and physician reporting of symptoms and health-related quality of life in trials of treatment for early prostate cancer: considerations for future studies. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2006;18(10):735-43.
38. Ferrer M, Aguiló F, Garin O, Pont A, Fernández P, Mariño A, et al. Impact on health-related quality of life (HRQL) of radical prostatectomy and prostate brachytherapy in patients with low-risk clinically localized prostate cancer [abstract]. En: 13th Annual Meeting of the International Society for Quality of Life Research. Lisbon (Portugal); 2006. Disponible en: <http://www.isoqol.org/2006AbstractsBook.pdf>
39. Ferrer M, Aguiló F, Fernández P, Mariño A, Hervás A, Villavicencio H, et al. Impacto de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de la prostatectomía radical retropúbica y la braquiterapia prostática en pacientes con cáncer de próstata órgano confinado de bajo riesgo [abstract]. En: XXIV Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología. Logroño; 2006. *Gac Sanit.* 2006;20(Esp.Congreso):84.
40. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17(1):1-12.
41. Moher D, Cook DJ, Jadad AR, Tugwell P, Moher M, Jones A, et al. Assessing the quality of reports of randomised trials: implications for the conduct of meta-analyses. *Health Technol Assess.* 1999;3(12):1-98.
42. Ragde H, Elgamal AA, Snow PB, Brandt J, Bartolucci AA, Nadir BS, et al. Ten-year disease free survival after transperineal sonography-guided iodine-125 brachytherapy with or without 45-gray external beam irradiation in the treatment of patients with clinically localized, low to high Gleason grade prostate carcinoma. *Cancer.* 1998;83(5):989-1001.
43. Alonso J, Prieto L, Antó JM. La versión española del "SF-36 Health Survey" (Cuestionario de Salud SF-36): Un instrumento para la medida de los resultados clínicos. *Med Clin (Barc).* 1995;104:771-6.
44. Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, Quintana JM, et al. El cuestionario de salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gac Sanit.* 2005;19(2):135-50.
45. Garratt A, Schmidt L, Mackintosh A, Fitzpatrick R. Quality of life measurement: bibliographic study of patient assessed health outcome measures. *BMJ.* 2002;324(7351):1417.
46. Ware JE, Kosinski M, Dewey JE. How to Score. Version 2 of the SF-36 Health Survey (Standard & Acute Forms); Lincoln, RI (US): Quality-Metric Inc; 2000.

47. Alonso J, Regidor E, Barrio G, Prieto L, Rodríguez C, de La Fuente de Hoz L. Valores poblacionales de referencia de la versión española del Cuestionario de Salud SF-36. *Med Clin (Barc)*. 1998;111(11):410-6.
48. Cella DF, Wiklund I, Shumaker SA, Aaronson NK. Integrating health-related quality of life into cross-national clinical trials. *Qual Life Res*. 1993;2:433-40.
49. Cella D, Hernández L, Bonomi AE, Corona M, Vaquero M, Shiimoto G, et al. Spanish language translation and initial validation of the functional assessment of cancer therapy quality-of-life instrument. *Med Care*. 1998;36(9):1407-18.
50. Brucker PS, Yost K, Cashy J, Webster K, Cella D. General population and cancer patient norms for the Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G). *Eval Health Prof*. 2005;28(2):192-211.
51. Esper P, Mo F, Chodak G, Sinner M, Cella D, Pienta KJ. Measuring quality of life in men with prostate cancer using the functional assessment of cancer therapy-prostate instrument. *Urology*. 1997;50(6):920-8.
52. Borghede G, Sullivan M. Measurement of quality of life in localized prostatic cancer patients treated with radiotherapy. Development of a prostate cancer-specific module supplementing the EORTC QLQ-C30. *Qual Life Res*. 1996;5(2):212-22.
53. Giesler RB, Miles BJ, Cowen ME, Kattan MW. Assessing quality of life in men with clinically localized prostate cancer: development of a new instrument for use in multiple settings. *Qual Life Res*. 2000;9(6):645-65.
54. Befort CA, Zelefsky MJ, Scardino PT, Borrayo E, Giesler RB, Kattan MW. A measure of health-related quality of life among patients with localized prostate cancer: results from ongoing scale development. *Clin Prostate Cancer*. 2005;4(2):100-8.
55. Wei JT, Dunn RL, Litwin MS, Sandler HM, Sanda MG. Development and validation of the expanded prostate cancer index composite (EPIC) for comprehensive assessment of health-related quality of life in men with prostate cancer. *Urology*. 2000;56(6):899-905.
56. Litwin MS, Hays RD, Fink A, Ganz PA, Leake B, Brook RH. The UCLA Prostate Cancer Index: development, reliability, and validity of a health-related quality of life measure. *Med Care*. 1998;36(7):1002-12.
57. Sanda MG, Dunn RL, Sandler HM, McLaughlin P, Montie JE, Wei JT. Comparison of health-related quality of life after brachytherapy, radical prostatectomy, or external beam radiation for localized prostate cancer [Abstract - No. 1285]. 2000 ASCO (American Society of Clinical Oncology) Annual Meeting. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2000; 19.

58. Hollenbeck BK, Dunn RL, Wei JT, Montie JE, Sanda MG. Determinants of long-term sexual health outcome after radical prostatectomy measured by a validated instrument. *J Urol.* 2003;169(4):1453-7.
59. Hollenbeck BK, Wei JT, Sanda MG, Dunn RL, Sandler HM. Neoadjuvant hormonal therapy impairs sexual outcome among younger men who undergo external beam radiotherapy for localized prostate cancer. *Urology.* 2004;63(5):946-50.
60. Badía X, García-Losa M, Dal-Ré R, Carballido J, Serra M. Validation of a harmonized Spanish version of the IPSS: evidence of equivalence with the original American scale. *International Prostate Symptom Score. Urology.* 1998;52(4):614-20.
61. Badía X, García-Losa M, Dal-Ré R. Ten-language translation and harmonization of the International Prostate Symptom Score: developing a methodology for multinational clinical trials. *Eur Urol.* 1997;31(2):129-40.
62. Sánchez-Cruz JJ, Cabrera-León A, Martín-Morales A, Fernández A, Burgos R, Rejas J. Male erectile dysfunction and health-related quality of life. *Eur Urol.* 2003;44(2):245-53.
63. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology.* 1997;49(6):822-30.
64. Steineck G, Helgesen F, Adolfsson J, Dickman PW, Johansson JE, Norlen BJ, et al. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *N Engl J Med.* 2002;347(11):790-6.
65. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Haggman M, Andersson SO, Bratell S, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2005;352(19):1977-84.
66. Bryar DP, Corle DK. VACURG randomized trial of radical prostatectomy for stages I and II prostate cancer. *Urology.* 1981;17(Suppl.):7-11.
67. Madsen PO, Gravensen PH, Gasser TC, Corle DK. Treatment of localized prostatic cancer. Radical prostatectomy versus placebo. A 15-year follow-up. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 1988;110:95-100.
68. Gravensen PH, Nielsen KT, Gasser TC, Corle DK, Madsen PO. Radical prostatectomy versus expectant primary treatment in stages I and II prostatic cancer. A fifteen-year follow-up. *Urology.* 1990;36(6):493-8.
69. Iversen P, Madsen PO, Corle DK. Radical prostatectomy versus expectant treatment for early carcinoma of the prostate. Twenty-three year follow-up of a prospective randomized study. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 1995;172:65-72.

70. Laparoscopic radical prostatectomy. London (United Kingdom): National Institute for Health and Clinical Excellence; November 2006. Interventional procedure guidance 193. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/IPG193Guidance.pdf>
71. Tooher R, Swindle P, Woo H, Miller J, Maddern G. Laparoscopic radical prostatectomy: an accelerated systematic review. Adelaide (Australia): Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures - Surgical (ASERNIP-S). Department of Health and Ageing. Commonwealth of Australia; June 2005. Report No. 48.
72. Rassweiler J, Stolzenburg J, Sulser T, Deger S, Zumbe J, Hofmockel G, et al. Laparoscopic radical prostatectomy--the experience of the German Laparoscopic Working Group. *Eur Urol.* 2006;49(1):113-9.
73. ElHakim A, Leung RA, Tewari A. Robotic prostatectomy: a pooled analysis of published literature. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2006;6(1):11-20.
74. Remzi M, Klingler HC, Tinzi MV, Fong YK, Lodde M, Kiss B, et al. Morbidity of laparoscopic extraperitoneal versus transperitoneal radical prostatectomy versus open retropubic radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2005;48(1):83-9.
75. Soderdahl DW, Davis JW, Schellhammer PF, Given RW, Lynch DF, Shaves M, et al. Prospective longitudinal comparative study of health-related quality of life in patients undergoing invasive treatments for localized prostate cancer. *J Endourol.* 2005;19(3):318-26.
76. Paulson DF, Lin GH, Hinshaw W, Stephani S. Radical surgery versus radiotherapy for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol.* 1982;128(3):502-4.
77. Paulson DF. Randomized series of treatment with surgery versus radiation for prostate adenocarcinoma. *NCI Monogr.* 1988;(7):127-31.
78. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Lief JH, Allen Z, et al. Impact of supplemental external beam radiotherapy and/or androgen deprivation therapy on biochemical outcome after permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61(1):32-43.
79. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Anderson RL, Kurko BS, et al. Erectile function after prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62(2):437-47.
80. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, Meyer L, Nahum A, Tait D, et al. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet.* 1999;353(9149):267-72.

81. Tait DM, Nahum AE, Meyer LC, Law M, Dearnaley DP, Horwich A, et al. Acute toxicity in pelvic radiotherapy; a randomised trial of conformal versus conventional treatment. *Radiother Oncol.* 1997;42(2):121-36.
82. Koper PC, Stroom JC, van Putten WL, Korevaar GA, Heijmen BJ, Wijnmaalen A, et al. Acute morbidity reduction using 3DCRT for prostate carcinoma: a randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;43(4):727-34.
83. Koper PC, Jansen P, van Putten W, van Os M, Wijnmaalen AJ, Lebesque JV, et al. Gastro-intestinal and genito-urinary morbidity after 3D conformal radiotherapy of prostate cancer: observations of a randomized trial. *Radiother Oncol.* 2004;73(1):1-9.
84. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Childress CH, Kopplin S, Boyer AL, et al. Conventional vs. conformal radiotherapy for prostate cancer: preliminary results of dosimetry and acute toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;34(3):555-64.
85. Pollack A, Zagars GK, Antolak JA, Kuban DA, Rosen II. Prostate biopsy status and PSA nadir level as early surrogates for treatment failure: analysis of a prostate cancer randomized radiation dose escalation trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;54(3):677-85.
86. Peeters ST, Heemsbergen WD, van Putten WL, Slot A, Tabak H, Mens JW, et al. Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61(4):1019-34.
87. Peeters ST, Hoogeman MS, Heemsbergen WD, Slot A, Tabak H, Koper PC, et al. Volume and hormonal effects for acute side effects of rectum and bladder during conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63(4):1142-52.
88. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, van Putten WL, Slot A, Diehlwart MF, 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. *J Clin Oncol.* 2006;24(13):1990-6.
89. Peeters ST, Lebesque JV, Heemsbergen WD, van Putten WL, Slot A, Diehlwart MF, et al. Localized volume effects for late rectal and anal toxicity after radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64(4):1151-61.
90. Heemsbergen WD, Peeters ST, Koper PC, Hoogeman MS, Lebesque JV. Acute and late gastrointestinal toxicity after radiotherapy in prostate cancer patients: consequential late damage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66(1):3-10.

91. Heemsbergen WD, Hoogeman MS, Witte MG, Peeters ST, Incrocci L, Lebesque JV. Increased risk of biochemical and clinical failure for prostate patients with a large rectum at radiotherapy planning: results from the Dutch trial of 68 Gy versus 78 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67(5):1418-24.
92. 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. *Br J Cancer.* 2005;92(3):488-98.
93. Lukka H, Hayter C, Julian JA, Warde P, Morris WJ, Gospodarowicz M, et al. Randomized trial comparing two fractionation schedules for patients with localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(25):6132-8.
94. Wilson JR, Rayos G, Yeoh TK, Gothard P, Bak K. Dissociation between exertional symptoms and circulatory function in patients with heart failure. *Circulation.* 1995;92(1):47-53.
95. Asbell SO, Krall JM, Pilepich MV, Baerwald H, Sause WT, Hanks GE, et al. Elective pelvic irradiation in stage A2, B carcinoma of the prostate: analysis of RTOG 77-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988;15(6):1307-16.
96. Nag S, Bice W, DeWyngaert K, Prestidge B, Stock R, Yu Y. The American Brachytherapy Society recommendations for permanent prostate brachytherapy postimplant dosimetric analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;46(1):221-230.
97. Gelblum DY, Potters L, Ashley R, Waldbaum R, Wang XH, Leibel S. Urinary morbidity following ultrasound-guided transperineal prostate seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;45(1):59-67.
98. Herstein A, Wallner K, Merrick G, Mitsuyama H, Armstrong J, True L, et al. I-125 versus Pd-103 for low-risk prostate cancer: long-term morbidity outcomes from a prospective randomized multicenter controlled trial. *Cancer J.* 2005;11(5):385-9.
99. Niehaus A, Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Allen ZA, Galbreath RW, et al. The influence of isotope and prostate volume on urinary morbidity after prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64(1):136-43.
100. Peschel RE, Colberg JW, Chen Z, Nath R, Wilson LD. Iodine 125 versus palladium 103 implants for prostate cancer: clinical outcomes and complications. *Cancer J.* 2004;10(3):170-4.
101. Wallner K, Merrick G, True L, Sutlief S, Cavanagh W, Butler W. 125I versus 103Pd for low-risk prostate cancer: preliminary PSA outcomes from a prospective randomized multicenter trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;57(5):1297-303.

102. Beyer DC, Brachman DG. Failure free survival following brachytherapy alone for prostate cancer: comparison with external beam radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2000;57(3):263-7.
103. Blasko JC, Grimm PD, Sylvester JE, Badiozamani KR, Hoak D, Cavanagh W. Palladium-103 brachytherapy for prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;46(4):839-50.
104. Blasko JC. Brachytherapy. *Urology.* 2000;55(3):306-8.
105. Blasko JC, Grimm PD, Sylsvester JE, Cavanagh W. The role of external beam radiotherapy with I-125/Pd-103 brachytherapy for prostate carcinoma. *Radiother Oncol.* 2000;57(3):273-8.
106. Brachman DG, Thomas T, Hilbe J, Beyer DC. Failure-free survival following brachytherapy alone or external beam irradiation alone for T1-2 prostate tumors in 2222 patients: results from a single practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48(1):111-7.
107. Crook J, Lukka H, Klotz L, Bestic N, Johnston M. Systematic overview of the evidence for brachytherapy in clinically localized prostate cancer. *Can Med Assoc J.* 2001;164(7):975-81.
108. Grado GL, Larson TR, Balch CS, Grado MM, Collins JM, Kriegshauser JS, et al. Actuarial disease-free survival after prostate cancer brachytherapy using interactive techniques with biplane ultrasound and fluoroscopic guidance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;42(2):289-98.
109. Grimm PD, Blasko JC, Sylvester JE, Meier RM, Cavanagh W. 10-year biochemical (prostate-specific antigen) control of prostate cancer with (125)I brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51(1):31-40.
110. Kattan MW, Zelefsky MJ, Kupelian PA, Cho D, Scardino PT, Fuks Z, et al. Pretreatment nomogram that predicts 5-year probability of metastasis following three-dimensional conformal radiation therapy for localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21(24):4568-71.
111. Kollmeier MA, Stock RG, Stone N. Biochemical outcomes after prostate brachytherapy with 5-year minimal follow-up: importance of patient selection and implant quality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;57(3):645-53.
112. 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. *J Urol.* 2005;173(5):1562-66.
113. Ragde H, Grado GL, Nadir B, Elgamal AA. Modern prostate brachytherapy. *CA Cancer J Clin.* 2000;50(6):380-93.
114. Ragde H, Korb LJ, Elgamal AA, Grado GL, Nadir BS. Modern prostate brachytherapy. Prostate specific antigen results in 219 patients with up to 12 years of observed follow-up. *Cancer.* 2000;89(1):135-41.

115. Sylvester JE, Blasko JC, Grimm JD, et al. Fifteen year follow-up of the first cohort of localized prostate cancer patients treated with brachytherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2004;23:397a.
116. Zelefsky MJ, Hollister T, Raben A, Matthews S, Wallner KE. Five-year biochemical outcome and toxicity with transperineal CT-planned permanent I-125 prostate implantation for patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;47(5):1261-6.
117. Kattan MW, Potters L, Blasko JC, Beyer DC, Fearn P, Cavanagh W, et al. Pretreatment nomogram for predicting freedom from recurrence after permanent prostate brachytherapy in prostate cancer. *Urology*. 2001;58(3):393-9.
118. Parker CC, Norman AR, Huddart RA, Horwich A, Dearnaley DP. Pre-treatment nomogram for biochemical control after neoadjuvant androgen deprivation and radical radiotherapy for clinically localised prostate cancer. *Br J Cancer*. 2002;86(5):686-91.
119. Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM, et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58(1):25-33.
120. Torres-Roca JF, Cantor AB, Shukla S, Montejo ME, Friedland J, Seigne JD, et al. Treatment of intermediate-risk prostate cancer with brachytherapy without supplemental pelvic radiotherapy: a review of the H. Lee Moffitt Cancer Center experience. *Urol Oncol*. 2006;24(5):384-90.
121. Tward JD, Lee CM, Pappas LM, Szabo A, Gaffney DK, Shrieve DC. Survival of men with clinically localized prostate cancer treated with prostatectomy, brachytherapy, or no definitive treatment: impact of age at diagnosis. *Cancer*. 2006;107(10):2392-400.
122. Potters L, Klein EA, Kattan MW, Reddy CA, Ciezki JP, Reuther AM, et al. Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation. *Radiother Oncol*. 2004;71(1):29-33.
123. D'Amico AV, Tempany CM, Schultz D, Cormack RA, Hurwitz M, Beard C, et al. Comparing PSA outcome after radical prostatectomy or magnetic resonance imaging-guided partial prostatic irradiation in select patients with clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *Urology*. 2003;62(6):1063-7.
124. Norderhaug I, Dahl O, Hoisaeter PA, Heikkila R, Klepp O, Olsen DR, et al. Brachytherapy for prostate cancer: a systematic review of clinical and cost effectiveness. *Eur Urol*. 2003;44(1):40-6.

125. Critz FA, Williams WH, Levinson AK, Benton JB, Holladay CT, Schnell FJ Jr. Simultaneous irradiation for prostate cancer: intermediate results with modern techniques. *J Urol*. 2000;164(3 Pt 1):738-41.
126. Dattoli M, Wallner K, True L, Cash J, Sorace R. Long-term outcomes after treatment with external beam radiation therapy and palladium 103 for patients with higher risk prostate carcinoma: influence of prostatic acid phosphatase. *Cancer*. 2003;97(4):979-83.
127. Lederman GS, Cavanagh W, Albert PS, Israeli R, Lessing J, Savino M, et al. Retrospective stratification of a consecutive cohort of prostate cancer patients treated with a combined regimen of external-beam radiotherapy and brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;49(5):1297-303.
128. Lee WR, DeSilvio M, Lawton C, Gillin M, Morton G, Firat S, et al. A phase II study of external beam radiotherapy combined with permanent source brachytherapy for intermediate-risk, clinically localized adenocarcinoma of the prostate: preliminary results of RTOG P-0019. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64(3):804-9.
129. Ragde H, Elgamal AA, Snow PB, Brandt J, Bartolucci AA, Nadir BS, et al. Ten-year disease free survival after transperineal sonography-guided iodine-125 brachytherapy with or without 45-gray external beam irradiation in the treatment of patients with clinically localized, low to high Gleason grade prostate carcinoma. *Cancer*. 1998;83(5):989-1001.
130. Ragde H, Korb LJ, Elgamal AA, Grado GL, Nadir BS. Modern prostate brachytherapy. Prostate specific antigen results in 219 patients with up to 12 years of observed follow-up. *Cancer*. 2000;89(1):135-41.
131. Sylvester JE, Blasko JC, Grimm PD, Meier R, Malmgren JA. Ten-year biochemical relapse-free survival after external beam radiation and brachytherapy for localized prostate cancer: the Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;57(4):944-52.
132. Critz FA. Summary of simultaneous irradiation for prostate cancer. *Urology*. 2004;64(4):633-6.
133. Wallner K, Merrick G, True L, Sherertz T, Sutlief S, Cavanagh W, et al. 20 Gy versus 44 Gy supplemental beam radiation with Pd-103 prostate brachytherapy: preliminary biochemical outcomes from a prospective randomized multi-center trial. *Radiother Oncol*. 2005;75(3):307-10.
134. Leandri P, Rossignol G, Gautier JR, Ramon J. Radical retropubic prostatectomy: morbidity and quality of life. Experience with 620 consecutive cases. *J Urol*. 1992;147(3 Pt 2):883-7.
135. Grills IS, Martínez AA, Hollander M, Huang R, Goldman K, Chen PY, et al. High dose rate brachytherapy as prostate cancer monotherapy

- reduces toxicity compared to low dose rate palladium seeds. *J Urol.* 2004;171(3):1098-104.
136. Yoshioka Y, Nose T, Yoshida K, Oh RJ, Yamada Y, Tanaka E, et al. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for localized prostate cancer: a retrospective analysis with special focus on tolerance and chronic toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;56(1):213-20.
  137. Sathya JR, Davis IR, Julian JA, Guo Q, Daya D, Dayes IS, et al. Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. *J Clin Oncol.* 2005;23(6):1192-9.
  138. Galalae RM, Martínez A, Nuernberg N, Edmundson G, Gustafson G, González J, et al. Hypofractionated conformal HDR brachytherapy in hormone naive men with localized prostate cancer. Is escalation to very high biologically equivalent dose beneficial in all prognostic risk groups? *Strahlenther Onkol.* 2006;182(3):135-41.
  139. Astrom L, Pedersen D, Mercke C, Holmang S, Johansson KA. Long-term outcome of high dose rate brachytherapy in radiotherapy of localised prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2005;74(2):157-61.
  140. Borghede G, Hedelin H. Radiotherapy of localised prostate cancer. Analysis of late treatment complications. A prospective study. *Radiother Oncol.* 1997;43(2):139-46.
  141. Borghede G, Hedelin H, Holmang S, Johansson KA, Aldenborg F, Pettersson S, et al. Combined treatment with temporary short-term high dose rate iridium-192 brachytherapy and external beam radiotherapy for irradiation of localized prostatic carcinoma. *Radiother Oncol.* 1997;44(3):237-44.
  142. Deger S, Boehmer D, Roigas J, Schink T, Wernecke KD, Wiegel T, et al. High dose rate (HDR) brachytherapy with conformal radiation therapy for localized prostate cancer. *Eur Urol.* 2005;47(4):441-8.
  143. Demanes DJ, Rodríguez 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61(5):1306-16.
  144. Hiratsuka J, Jo Y, Yoshida K, Nagase N, Fujisawa M, Imajo Y. Clinical results of combined treatment conformal high-dose-rate iridium-192 brachytherapy and external beam radiotherapy using staging lymphadenectomy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;59(3):684-90.
  145. Kovacs G, Galalae R. Fractionated perineal high-dose-rate temporary brachytherapy combined with external beam radiation in the treatment

- of localized prostate cancer: is lymph node sampling necessary? *Cancer Radiother.* 2003;7(2):100-6.
146. Martin T, Roddiger S, Kurek R, Dannenberg T, Eckart O, Kolotas C, et al. 3D conformal HDR brachytherapy and external beam irradiation combined with temporary androgen deprivation in the treatment of localized prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2004;71(1):35-41.
  147. Martínez A, González J, Spencer W, Gustafson G, Kestin L, Kearney D, et al. Conformal high dose rate brachytherapy improves biochemical control and cause specific survival in patients with prostate cancer and poor prognostic factors. *J Urol.* 2003;169:974.
  148. Mate TP, Gottesman JE, Hatton J, Gribble M, Van Hollebeke L. High dose-rate afterloading 192Iridium prostate brachytherapy: feasibility report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;41(3):525-33.
  149. Phan TP, Syed AM, Puthawala A, Sharma A, Khan F. High dose rate brachytherapy as a boost for the treatment of localized prostate cancer. *J Urol.* 2007;177(1):123-7.
  150. Pellizzon AC, Nadalin W, Salvajoli JV, Fogaroli RC, Novaes PE, Maia MA, et al. Results of high dose rate afterloading brachytherapy boost to conventional external beam radiation therapy for initial and locally advanced prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2003;66(2):167-72.
  151. Syed AM, Puthawala A, Sharma A, Gamie S, Londrc A, Cherlow JM, et al. High-dose-rate brachytherapy in the treatment of carcinoma of the prostate. *Cancer Control.* 2001;8(6):511-21.
  152. Yamada Y, Bhatia S, Zaider M, Cohen G, Donat M, Eastham J, et al. Favorable clinical outcomes of three-dimensional computer-optimized high-dose-rate prostate brachytherapy in the management of localized prostate cancer. *Brachytherapy.* 2006;5(3):157-64.
  153. Beyer DC, McKeough T, Thomas T. Impact of short course hormonal therapy on overall and cancer specific survival after permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61(5):1299-305.
  154. Andrews J, Roach M 3rd. Integrating hormonal therapy with external-beam radiation and brachytherapy for prostate cancer. *Oncology (Williston Park).* 2005;19(1):29-36.
  155. Lee LN, Stock RG, Stone NN. Role of hormonal therapy in the management of intermediate- to high-risk prostate cancer treated with permanent radioactive seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52(2):444-52.
  156. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Anderson RL, Allen ZA, et al. Risk factors for the development of prostate brachytherapy related urethral strictures. *J Urol.* 2006;175(4):1376-80.

157. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Allen ZA, Adamovich E. Androgen-deprivation therapy does not impact cause-specific or overall survival after permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65(3):669-77.
158. Cooperberg MR, Grossfeld GD, Lubeck DP, Carroll PR. National practice patterns and time trends in androgen ablation for localized prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(13):981-9.
159. Cesaretti JA, Stone NN, Stock RG. Urinary symptom flare following I-125 prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;56(4):1085-92.
160. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Murray B, Zerowski D, et al. Dysuria after permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55(4):979-85.
161. Wallner K, Roy J, Harrison L. Tumor control and morbidity following transperineal iodine 125 implantation for stage T1/T2 prostatic carcinoma. *J Clin Oncol.* 1996;14(2):449-53.
162. Kleinberg L, Wallner K, Roy J, Zelefsky M, Arterbery VE, Fuks Z, et al. Treatment-related symptoms during the first year following transperineal 125I prostate implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994;28(4):985-90.
163. Desai J, Stock RG, Stone NN, Iannuzzi C, DeWyngaert JK. Acute urinary morbidity following I-125 interstitial implantation of the prostate gland. *Radiat Oncol Investig.* 1998;6(3):135-41.
164. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW. Effect of transurethral resection on urinary quality of life after permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;58(1):81-8.
165. Terk MD, Stock RG, Stone NN. Identification of patients at increased risk for prolonged urinary retention following radioactive seed implantation of the prostate. *J Urol.* 1998;160(4):1379-82.
166. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Lief JH, Galbreath RW. Prophylactic versus therapeutic alpha-blockers after permanent prostate brachytherapy. *Urology.* 2002;60(4):650-5.
167. Elshaikh MA, Ulchaker JC, Reddy CA, Angermeier KW, Klein EA, Chehade N, et al. Prophylactic tamsulosin (Flomax) in patients undergoing prostate 125I brachytherapy for prostate carcinoma: final report of a double-blind placebo-controlled randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62(1):164-9.
168. Al Qaisieh B, Carey B, Ash D, Bottomley D. The use of linked seeds eliminates lung embolization following permanent seed implantation for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;59(2):397-9.

169. Ankem MK, DeCarvalho VS, Harangozo AM, Hartanto VH, Perrotti M, Han K, et al. Implications of radioactive seed migration to the lungs after prostate brachytherapy. *Urology*. 2002;59(4):555-9.
170. Eshleman JS, Davis BJ, Pisansky TM, Wilson TM, Haddock MG, King BF, et al. Radioactive seed migration to the chest after transperineal interstitial prostate brachytherapy: extraprostatic seed placement correlates with migration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;59(2):419-25.
171. Older RA, Synder B, Krupski TL, Glembocki DJ, Gillenwater JY. Radioactive implant migration in patients treated for localized prostate cancer with interstitial brachytherapy. *J Urol*. 2001;165(5):1590-2.
172. Stone NN, Stock RG. Reduction of pulmonary migration of permanent interstitial sources in patients undergoing prostate brachytherapy. *Urology*. 2005;66(1):119-23.
173. Nag S, Beyer D, Friedland J, Grimm P, Nath R. American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;44(4):789-99.
174. Gelblum DY, Potters L. Rectal complications associated with transperineal interstitial brachytherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;48(1):119-24.
175. Hu K, Wallner K. Clinical course of rectal bleeding following I-125 prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;41(2):263-5.
176. Raina R, Agarwal A, Goyal KK, Jackson C, Ulchaker J, Angermeier K, et al. Long-term potency after iodine-125 radiotherapy for prostate cancer and role of sildenafil citrate. *Urology*. 2003;62(6):1103-8.
177. Talcott JA, Clark JA, Stark PC, Mitchell SP. Long-term treatment related complications of brachytherapy for early prostate cancer: a survey of patients previously treated. *J Urol*. 2001;166(2):494-9.
178. Theodorescu D, Gillenwater JY, Koutrouvelis PG. Prostatourethral-rectal fistula after prostate brachytherapy. *Cancer*. 2000;89(10):2085-91.
179. Wehle MJ, Lisson SW, Buskirk SJ, Broderick GA, Young PR, Igel TC. Prediction of genitourinary tract morbidity after brachytherapy for prostate adenocarcinoma. *Mayo Clin Proc*. 2004;79(3):314-7.
180. Bhatnagar V, Stewart ST, Huynh V, Jorgensen G, Kaplan RM. Estimating the risk of long-term erectile, urinary and bowel symptoms resulting from prostate cancer treatment. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2006;9(2):136-46.
181. 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67(3):812-22.
182. Moon K, Stukenborg GJ, Keim J, Theodorescu D. Cancer incidence after localized therapy for prostate cancer. *Cancer.* 2006;107(5):991-8.
  183. Liauw SL, Sylvester JE, Morris CG, Blasko JC, Grimm PD. Second malignancies after prostate brachytherapy: incidence of bladder and colorectal cancers in patients with 15 years of potential follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66(3):669-73.
  184. Potters L, Torre T, Fearn PA, Leibel SA, Kattan MW. Potency after permanent prostate brachytherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;50(5):1235-42.
  185. Stock RG, Kao J, Stone NN. Penile erectile function after permanent radioactive seed implantation for treatment of prostate cancer. *J Urol.* 2001;165(2):436-9.
  186. Zelefsky MJ, Wallner KE, Ling CC, Raben A, Hollister T, Wolfe T, et al. Comparison of the 5-year outcome and morbidity of three-dimensional conformal radiotherapy versus transperineal permanent iodine-125 implantation for early-stage prostatic cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17(2):517-22.
  187. Finney G, Haynes AM, Cross P, Brenner P, Boyn A, Stricker P. Cross-sectional analysis of sexual function after prostate brachytherapy. *Urology.* 2005;66(2):377-81.
  188. Davis JW, Kuban DA, Lynch DF, Schellhammer PF. Quality of life after treatment for localized prostate cancer: differences based on treatment modality. *J Urol.* 2001;166(3):947-52.
  189. Krupski T, Petroni GR, Bissonette EA, Theodorescu D. Quality-of-life comparison of radical prostatectomy and interstitial brachytherapy in the treatment of clinically localized prostate cancer. *Urology.* 2000;55(5):736-42.
  190. Namiki S, Tochigi T, Kuwahara M, Ioritani N, Terai A, Numata I, et al. Health related quality of life in Japanese men after radical prostatectomy or radiation therapy for localized prostate cancer. *Int J Urol.* 2004;11(8):619-27.
  191. Penson DF, Feng Z, Kuniyuki A, McClerran D, Albertsen PC, Deapen D, et al. General quality of life 2 years following treatment for prostate cancer: what influences outcomes? Results from the prostate cancer outcomes study. *J Clin Oncol.* 2003;21(6):1147-54.
  192. Smith DS, Carvalhal GF, Schneider K, Krygiel J, Yan Y, Catalona WJ. Quality-of-life outcomes for men with prostate carcinoma detected by screening. *Cancer.* 2000;88(6):1454-63.







**P.V.P.: 6 euros**



MINISTERIO  
DE SANIDAD  
Y CONSUMO

[www.msc.es](http://www.msc.es)