



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Braquiterapia en cáncer de próstata localizado e impacto en calidad de vida

Evelyn Martínez Pérez

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

**BRAQUITERAPIA EN CÁNCER DE PRÓSTATA
LOCALIZADO E IMPACTO EN CALIDAD DE VIDA**

Memoria de tesi doctoral presentada por

Evelyn Martínez Pérez

para optar al grado de doctora por la Universidad de Barcelona

Directores:

Ferran Guedea Edo y Cristina Gutiérrez Miguélez

Programa de Doctorat de Medicina i Recerca Translacional
Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. Universitat de Barcelona

Barcelona, diciembre 2020



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Ferran Guedea Edo y Cristina Gutiérrez Miguélez

Profesores del Departamento de Ciencias Clínicas, Facultad de Medicina, Campus de Bellvitge de la Universidad de Barcelona

INFORMAN

Que la tesis titulada “Braquiterapia en cáncer de próstata localizado e impacto en calidad de vida” realizada por Evelyn Martínez Pérez ha sido llevada a cabo en el Departamento de Medicina de la Universidad Central de Barcelona bajo su dirección y, a su juicio, cumple todos los requisitos necesarios para que la interesada opte al grado de Doctor.

Barcelona, diciembre de 2020

AGRADECIMIENTOS

A Nacho, mi marido, y a Sofía y Paula, mis hijas, a los que amo y son lo más importante de mi vida y sin los que nada tendría sentido.

A mis padres y a mi hermano por su amor y por estar siempre ahí.
A mi abuela que hoy se sentiría muy feliz y a la que echo mucho de menos.

Y a todos los pacientes con cáncer.

Es fácil descuidarse y dejar de mencionar a alguien entre todos a los que agradezco su apoyo durante todo este tiempo y han contribuido a nivel personal y/o profesional a darme el empuje para que pudiera acabar esta tesis que ya hace varios años inicié. El camino no ha sido fácil pero el final ha merecido la pena. De antemano pido disculpas si me olvido de mencionar a alguien.

En primer lugar, quisiera agradecer sinceramente a mis directores de tesis su ayuda durante este tiempo. A Ferran Guedea por animarme siempre a seguir adelante con este proyecto. A Cristina Gutiérrez por enseñarme todo lo que sé de la braquiterapia prostática junto al Dr. Pera. Y a ambos, especialmente durante esta última etapa, por vuestro apoyo e implicación.

A mis compañeros, Anna Boladeras y Ferran Ferrer, por todo lo que me enseñaron de la patología prostática que hoy me ha sido de gran utilidad y su ayuda posterior.

A todos los autores de los artículos por su participación y colaboración.

A los profesionales del IMIM, especialmente a Montse Ferrer, Olatz Garin y Àngels Pont, a las que estoy muy agradecida por la ayuda que me han proporcionado a lo largo de todos estos años y por su paciencia.

A Miriam Núñez y a Arancha Eraso, por estar siempre ahí, especialmente en estos últimos años que no han sido fáciles. Por sus ánimos y consejos durante todo este tiempo.

A Brad Londres por su ayuda “in extremis” que tanto le agradezco.

A mis amigos de toda la vida (Carol, Xavi, Miriam, Marta, Anna y Raquel) que siempre tienen la paciencia de esperar para vernos y cuando estamos juntos me hacen sentir que no pasó el tiempo y siempre puedo contar con ellos.

A mi familia de Argentina, especialmente a mis suegros, mis cuñados, mis sobrinos y a la abuela, que siempre me han hecho sentir muy querida y me han animado a seguir adelante en lo que me he propuesto.

A mi familia de España que siempre me habéis apoyado, especialmente mis tíos Fernando y Loli y mis primos Laura y Eric.

A mi abuela que tanto quería y con quien tenía un vínculo más que especial. Por todas aquellas noches que se despertó conmigo a repasar y no le dejé dormir. La bondad personificada que hoy se sentiría muy orgullosa.

A mis padres, a los que adoro, de quienes me siento súper orgullosa y debo todo lo que soy en la vida. Siempre han estado en todos los momentos de mi vida a mi lado, me han apoyado incondicionalmente, animándome a seguir adelante y a luchar por conseguir mis objetivos.

A mi hermano, mi cuñada y mis sobrinos por su amor y por estar siempre ahí.

A Nacho, mi marido, al que amo y sin el que esto no hubiera sido posible. Por su amor, su paciencia y comprensión. Por estar siempre a mi lado, apoyándome durante este largo proceso lleno de buenos y malos momentos.

A Sofia y Paula, mis hijas, que son el motor de mi vida y de las que cada día aprendo cosas nuevas. Que, pese a su corta edad, con cinco y siete años han sabido comprender durante este tiempo que mamá no siempre ha podido estar cuando ellas querían y yo deseaba.

Y a todos los pacientes con cáncer por su generosidad y altruismo, gracias a los cuales podemos seguir investigando y avanzando en oncología.

ÍNDICE

1. RESUMEN DEL PROYECTO	23
2. INTRODUCCIÓN	29
2.1 SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA.....	31
2.2 ETIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA.....	33
2.3 CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA.....	33
2.3.1 <i>TNM (8th edition)</i>	34
2.3.2 <i>Gleason</i>	35
2.3.3 <i>Antígeno prostático específico (PSA)</i>	37
2.3.4 <i>Clasificación según grupos de riesgo en cáncer de próstata</i>	38
2.4 TRATAMIENTOS DEL CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO SEGÚN GRUPOS DE RIESGO	40
2.4.1 <i>Tratamiento del cáncer de próstata de muy bajo riesgo y bajo riesgo</i>	40
2.4.2 <i>Tratamiento del cáncer de próstata de riesgo intermedio</i>	46
2.4.3 <i>Tratamiento del cáncer de próstata de alto riesgo</i>	49
2.4.3.1 <i>Escalada de dosis con radioterapia externa exclusiva</i>	50
2.4.3.2 <i>Escalada de dosis con radioterapia externa combinada con braquiterapia</i>	53
2.4.4 <i>Terapia de deprivación androgénica en cáncer de próstata localizado</i>	56
2.4.5 <i>Efectos secundarios derivados de los tratamientos</i>	58
2.5 CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD.....	59
2.5.1 <i>Evaluación de la calidad de vida mediante cuestionarios</i>	61
2.5.2 <i>Impacto de los tratamientos en la calidad de vida de los pacientes</i>	64
3. HIPÓTESIS	71
4. OBJETIVOS	75
5. MATERIAL Y MÉTODOS Y RESULTADOS	79
5.1 PUBLICACIONES	81
5.2 METODOLOGÍA	117
5.2.1 <i>PRIMER ESTUDIO</i>	117
5.2.2 <i>SEGUNDO ESTUDIO</i>	121
5.3 RESULTADOS.....	126
5.3.1 <i>PRIMER ESTUDIO</i>	126
5.3.2 <i>SEGUNDO ESTUDIO</i>	128
6. DISCUSIÓN GENERAL	131

7. LIMITACIONES	153
7.1 PRIMER ESTUDIO	155
7.2 SEGUNDO ESTUDIO.....	155
8. CONCLUSIONES GENERALES	157
9. BIBLIOGRAFÍA	161
10. ANNEXO	179
10.1 SF-36 v2.	181
10.2 FACT	187
10.3 EPIC	192
10.4 IPSS.....	204

ABREVIATURAS

ADT: Terapia de privación androgénica

ANOVA: Análisis de varianza unidireccional

BQT: Braquiterapia

BRFS: Supervivencia libre de recidiva bioquímica

CaP: Cáncer de próstata

CSS: Cancer-specific survival

CTCAE: Criterios de terminología común para eventos adversos

CVRS: Calidad de vida relacionada con la salud

GEE: Modelo de ecuación de estimación generalizada

DFS: Supervivencia libre de enfermedad

DMFS: Supervivencia libre de metástasis a distancia.

DSS: Supervivencia específica de enfermedad

EAU: Asociación Europea de Recomendaciones de Urología

EBRT: External Beam Radiation Therapy

EORTC: Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer

EPIC: Expanded Prostate Cancer Index Composite

ESTRO: Sociedad europea de oncología radioterápica.

FACT: The Functional Assessment of Cancer Therapy-General and Prostate Specific

GI: Gastrointestinal

Gy: Gray

GS: Gleason score

GU: Genitourinario

HDR: High-dose-rate (alta tasa de dosis)

HRQL: Calidad de vida relacionada con la salud

I125: Yodo 125

IGRT: Radioterapia guiada por la imagen

IMRT: Radioterapia de intensidad modulada

iPSA: PSA inicial

IPSS: Puntuación internacional de síntomas de próstata

LDR: Low-dose-rate (baja tasa de dosis)

M1: Metástasis a distancia

N: Afectación ganglionar

RTE-3D: Radioterapia externa conformada en tres dimensiones

OS: Supervivencia global
PCa: Cáncer de próstata confinado
PPB: Permanent prostate brachytherapy
PR: Prostatectomía radical
PRR: Prostatectomía radical retropúbica
QoL: Calidad de vida
RTE: Radioterapia externa
RTOG: Radiation Therapy Oncology Group
RTUP: Resección transuretral de próstata
SF-36: Medical Outcomes Study 36-Item Short Form
T: Estadío clínico del tumor
TC: Tomografía computerizada
VA: Vigilancia activa

ARTÍCULOS QUE COMPONEN LA TESIS

La presente tesis sigue el formato de compendio de artículos y consta de los artículos que se detallan a continuación :

Primer artículo:

Martinez E, Daidone A, Gutierrez C, et al. Permanent seed brachytherapy for clinically localized prostate cancer: Long-term outcomes in a 700 patient cohort. Brachytherapy 2015; Mar-Apr; 14(2):166-72.

Factor de impacto: 2.088

Cuartil: Q2

Área de conocimiento: Radiology, Nuclear Medicine & Medical Imaging

Segundo artículo:

Martinez E, Garin O, Pardo Y, et al. 5-Year Quality of Life in Patients with High-Risk Localized Prostate Cancer Treated with External Beam Radiotherapy alone versus External Beam Radiotherapy with High-Dose-Rate Brachytherapy Boost: A Prospective Multicenter Study. J. Contemp. Brachytherapy (Aceptado. Pendiente de publicación en 01/2021).

Factor de impacto:1.627 (2019)

Cuartil: Q3

Área de conocimiento: Radiology, Nuclear Medicine & Medical Imaging

1. RESUMEN DEL PROYECTO

El proyecto se basa en dos estudios que analizan el papel de la braquiterapia en pacientes con cáncer de próstata órgano-confinado y el impacto de los tratamientos en la calidad de vida.

Primer estudio

Permanent seed brachytherapy for clinically localized prostate cancer: Long-term outcomes in a 700 patient cohort. Martinez E, et al. Brachytherapy 2015: Mar-Apr; 14(2):166-72.

La braquiterapia prostática permanente con semillas de I125 (PPB) es un tratamiento eficaz y de baja toxicidad en el cáncer de próstata de bajo riesgo.

El objetivo del estudio es evaluar los resultados de supervivencia a largo plazo en este grupo de pacientes y como objetivo secundario reportar la toxicidad derivada del mismo.

Se trata de un estudio retrospectivo de 700 pacientes tratados entre enero 2000 y julio 2012 con PPB con semillas de I125 ecoguiada, mayoritariamente en CaP de bajo riesgo (91%). Se evaluó la supervivencia global, la supervivencia causa-específica y la supervivencia libre de recidiva bioquímica.

Los resultados obtenidos a 5 y 10 años en términos de supervivencia fueron: OS a 5 y 10 años del 94% y del 84% respectivamente; CSS a cinco y diez años fue del 100% y 97%, respectivamente. Y las tasas de BRFS a 5 y 10 años fueron del 95% y del 85%, respectivamente. Se reportó a 5 años una toxicidad aguda GI (grado 2 o menos) del 98,6% y GU (grado 2 o menos) del 92,9%; y una toxicidad crónica GU (G1 o menos) del 89,9% y GI (G1 o menos) del 97,4%.

Con lo cual, los resultados obtenidos a 5 y 10 años en términos de supervivencia y los efectos secundarios agudos y tardíos reportados, reafirman el papel de la PPB en el bajo riesgo con excelentes resultados, en concordancia con los reportados en la literatura.

Segundo estudio:

5-Year Quality of Life in Patients with High-Risk Localized Prostate Cancer Treated with External Beam Radiotherapy alone versus External Beam Radiotherapy with High-Dose-Rate Brachytherapy Boost: A Prospective Multicenter Study. Martínez E, et al. J. Contemp. Brachytherapy (Aceptado. Pendiente de publicación en 01/2021).

La radioterapia externa exclusiva (EBRT) y en combinación con la braquiterapia (BQT) son efectivas en el tratamiento del cáncer de próstata. Sin embargo, el impacto que estos tratamientos ocasionan en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) es especialmente incierto en los pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo.

Este es un estudio prospectivo multicéntrico español en el cual comparamos pacientes afectados de cáncer de próstata de alto riesgo tratados entre 2004-2006 con EBRT sola respecto a los tratados con EBRT combinada con una sobreimpresión prostática con BQT de alta tasa de dosis (HDR). Se incluyeron un total de 129 pacientes; 41 recibieron EBRT exclusiva y 88 EBRT con una sobreimpresión con BQT-HDR. Todos los pacientes recibieron hormonoterapia neoadyuvante y posteriormente durante un periodo de entre 2-3 años.

El objetivo principal es determinar el tratamiento asociado con una mejor calidad de vida en pacientes con CaP de alto riesgo tratados con la EBRT exclusiva o con EBRT combinada con BQT-HDR tras 5 años de seguimiento. Y el objetivo secundario evaluar resultados de supervivencia libre de recidiva bioquímica (BRFS), supervivencia global (OS) y supervivencia cáncer específica (CSS) a 5 años de seguimiento.

La CVRS se evaluó al inicio (pretratamiento) y periódicamente durante los 5 años de seguimiento utilizando el Cuestionarios SF-36 (v2), EPIC y FACT-G y FACT-P.

Los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas considerando el tiempo y la interacción de los tratamientos en los componentes del SF-36, en el FACT ni en los dominios urinario irritativo-obstrutivo, urinario incontinencia, intestinal y

sexual del EPIC durante los 5 años de seguimiento. Durante el seguimiento únicamente se observaron diferencias estadísticamente significativas con un mayor empeoramiento en el EPIC hormonal en el grupo de radioterapia externa exclusiva ($p = 0,028$).

En cuanto a los resultados oncológicos no se observaron diferencias estadísticamente significativas en términos de BRFS, OS y CSS entre los dos grupos de tratamiento.

Con lo cual, ambos tratamientos no muestran diferencias significativas en supervivencia ni en términos de CVRS, excepto en el dominio hormonal del EPIC, con un mayor deterioro en el grupo de EBRT exclusiva a lo largo de los 5 años de seguimiento.

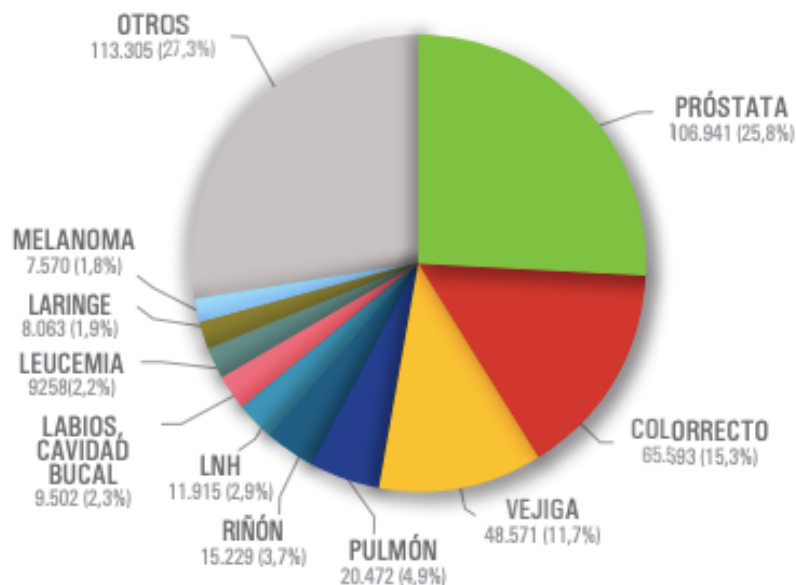
2. INTRODUCCIÓN

2.1 Situación epidemiológica del cáncer de próstata

La incidencia acumulada de tumores en la población mundial para el periodo 2018-2040, en ambos sexos, se estima que ascienda de 18.078.957 de los casos registrados en 2018 a 29.532.994 en 2040, lo cual representa un incremento del 63.1% en el número de tumores.

A nivel mundial se estima que se diagnostican 1.300.000 nuevos casos de cáncer de próstata anualmente, convirtiéndolo en el segundo tumor más frecuente en los hombres (1).

En cuanto a la prevalencia de los tumores registrados en el varón en España en 2018 el cáncer de próstata fue el más prevalente con 106.941 casos (25,8%), en segundo lugar, el colon y recto 65.593 casos (15,3%), el tercero los tumores de vejiga 48.571 (11,7%) y en cuarto lugar los tumores de pulmón 20.472 (4,9%). Seguido por los tumores renales, linfoma no Hodgkin, labio y cavidad oral, leucemia, laringe, melanoma y otros tal y como se representa en la gráfica.



Fuente: GLOBOCAN 2018
Gráfico: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)
© International Agency for Research on Cancer 2019.

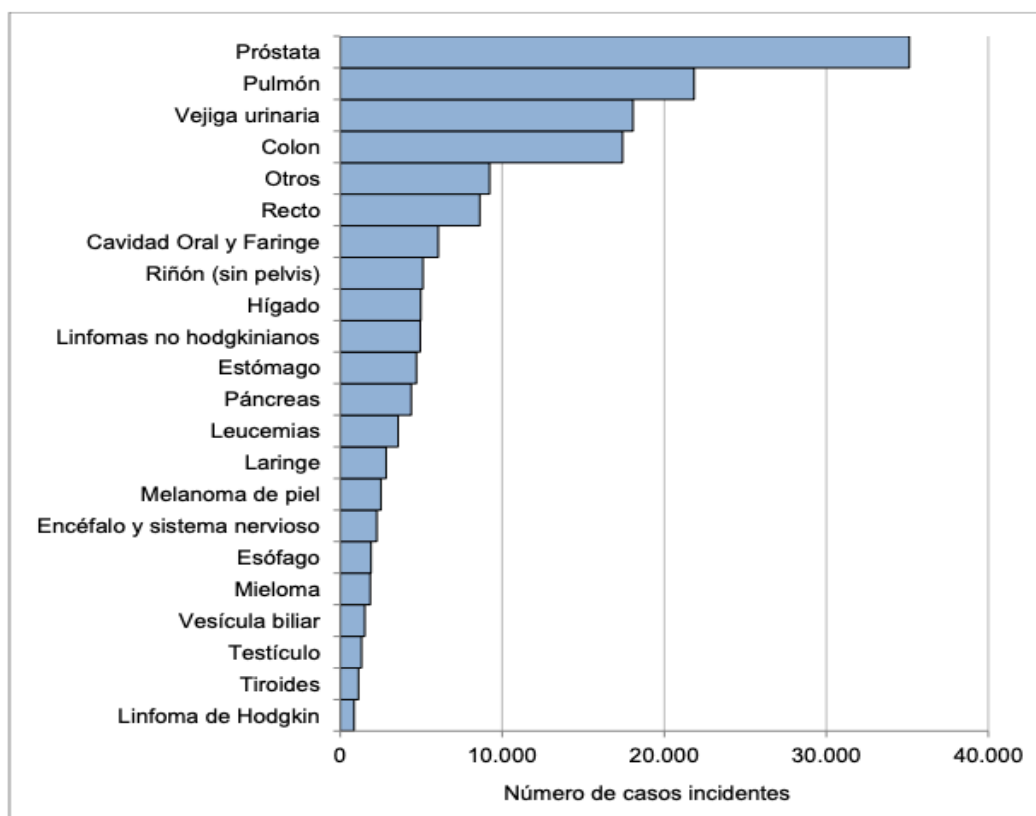
TOTAL: 414.419

El cáncer de próstata representa el tumor maligno más frecuentemente diagnosticado y la tercera causa de mortalidad en España en 2020 en el varón (siendo la primera el cáncer de pulmón y la segunda el cáncer de colon y recto) según la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN).

A nivel mundial representa el cáncer de próstata representa el segundo tumor más frecuente en el varón, precedido por el cáncer de pulmón, presentando un registro de 1.3 millones de casos nuevos en 2018. Y representa a su vez la segunda causa de mortalidad en Estados Unidos.

En España, de las 212.526 defunciones publicadas por CIBERESP en 2017: 17.242 fueron debidas a tumores de pulmón, 6.575 a tumores de colon y la tercera causa de defunción fue el cáncer de próstata con 5.924 defunciones.

En la siguiente gráfica podemos observar el número estimado de casos incidentes en España por tipo tumoral en 2020 en el varón, según la Red Española de Registros de Cáncer.



Fuente: Red Española de Registros de Cáncer

2.2 Etiología del cáncer de próstata

A lo largo de las últimas décadas el número de cánceres diagnosticados se ha incrementado a nivel mundial. Como posibles causas cabe mencionar: el aumento de la población mundial, el envejecimiento de la población que representa un riesgo en el desarrollo del cáncer, el uso generalizado del test del antígeno-cáncer específico lo cual ha supuesto un incremento del número de diagnósticos de cáncer próstata en estadios iniciales (2). Por otra parte la mayor exposición a factores de riesgo (pej, tabaco, alcohol) y antecedentes familiares de cáncer de próstata: por mutaciones hereditarias de los genes BRCA1 o BRCA2 (especialmente el BRCA2) y el Síndrome de Lynch (también conocido como cáncer colorrectal hereditario sin pólipos) presentando los pacientes con este síndrome un mayor riesgo a presentar varios tumores entre ellos el cáncer de próstata (3).

La Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC), mediante el Global Cancer Observatory (GCO) ha considerado tres las causas evitables que contribuyen al desarrollo del cáncer como son la obesidad, las infecciones y la exposición solar.

Según datos publicados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su Informe Mundial del Cáncer 2014, alrededor de un tercio de las muertes acontecidas por cáncer son deidas a factores evitables: el tabaco (responsable de hasta un 33% de los tumores a nivel global y de hasta un 22% de las muertes por cáncer), las infecciones (más relevante en países en vías de desarrollo y responsables de hasta un 25% de los tumores), el alcohol (responsable de hasta un 12% de los tumores en el mundo), el sedentarismo y las dietas inadecuadas (insuficiente cantidad de fruta y verdura).

2.3 Clasificación del cáncer de próstata

La estratificación de los tumores de próstata se basa:

- En la clasificación TNM (última versión de AJCC 8th edition)
- El Grado histológico (puntuación de Gleason / grupo de grado) y características moleculares del tumor.
- Y los niveles en sangre del antígeno prostático específico (PSA).

El TNM considera la “T” en relación al tumor, la afectación ganglionar “N” y la presencia de metástasis a distancia “M1”.

A continuación, se detalla la clasificación TNM 8th edition publicada en 2017 por la American Joint Committee on Cancer de acuerdo a las guías de la NCNN v.2.2020.

2.3.1 TNM (8th edition)

Clasificación clínica de la T (cT)

cTx: el tumor primario no puede ser identificado

cT0: no evidencia de tumor primario

cT1: Tumor clínicamente inaparente, no palpable

T1a: tumor hallado histológicamente de forma incidental encontrado en 5% o menos del tejido resecado.

T1b: tumor hallado histológicamente de forma incidental en > 5% del tejido resecado.

T1c: tumor identificado por biopsia y hallado en 1 o varias localizaciones, pero no palpable.

cT2: tumor palpable y confinado a la próstata.

T2a: tumor localizado en una mitad o en una localización o menos.

T2b: tumor afecta más de una mitad o más de un lado, pero no ambos lados.

T2c: tumor afecta ambos lados

cT3: Tumor extraprostático que no está fijado o no invade estructuras adyacentes.

T3a: tumor extraprostático (unilateral o bilateral)

T3b: el tumor invade las vesículas seminales

cT4: el tumor está fijado o invade otras estructuras adyacentes distintas a las vesículas seminales como el esfínter externo, el recto, la vejiga urinaria, el músculo elevador y/o la pared pélvica.

Clasificación patológica de la T (pT)

pT: tumor primario

pT2: órgano confinado

pT3: extensión extracapsular

T3a: T3a: tumor extraprostático (unilateral o bilateral) o invasión microscópica del cuello vesical.

T3b: el tumor invade la/s vesícula/s seminal/es

pT4: el tumor está fijado o invade otras estructuras adyacentes distintas a las vesículas seminales como el esfínter externo, el recto, la vejiga urinaria, el músculo elevador y/o la pared pélvica

Notas:

- El T1 no existe en el pT.
- Los márgenes positivos deberían indicarse como R1, indicando así que hay enfermedad microscópica residual.

N (afectación ganglionar regional)

Nx: no se identifica afectación ganglionar regional

N0: no hay ganglios regionales afectados

N1: metástasis a nivel de ganglios regionales

M (Metástasis a distancia)

M0: ausencia de metástasis a distancia

M1: metástasis a distancia

M1a: afectación ganglionar no regional

M1b afectación ósea

M1c: otras localizaciones con o sin afectación ósea.

2.3.2 Gleason

En 1974 Gleason estableció 5 sistemas de gradación que no fueron validados hasta 1977 basado en 2.911 pacientes.

Patrón 1: Glándulas uniformes bien diferenciadas, empaquetadas en grupos con límites relativamente bien definidos

Patrón 2: Glándulas bien diferenciadas, pero menos uniformes, con estroma interglandular, agrupadas y con bordes poco definidos.

Patrón 3: Glándulas moderadamente diferenciadas de tamaño variable creciendo de manera infiltrativa, con áreas papilares o cribiformes.

Patrón 4: Glándulas fusionadas con crecimiento infiltrativo, de límites no definidos, con células de citoplasma claro hipernefrotóide.

Patrón 5: Carcinoma anaplásico con mínima diferenciación glandular infiltrando difusamente el estroma prostático.

Fue en 1992 en que estableció su diagrama y varios estudios han validado este sistema. Relacionando de este modo el Gleason con el fallo bioquímico como factor pronóstico de categoría 1, asociándolo al desarrollo de metástasis a distancia, a la supervivencia post radioterapia, a la supervivencia libre de enfermedad y a la supervivencia global.

En 2005 la Sociedad Internacional de patología urológica llegó al consenso sobre la gradación del Gleason en el carcinoma prostático (4).

Grupo de grado 1 (puntuación de Gleason 3 + 3)

Grupo de grado 2 (puntuación de Gleason 3 + 4)

Grupo de grado 3 (puntuación de Gleason 4 + 3)

Grupo de grado 4 (puntuación de Gleason 4 + 4, 3 + 5 o 5 + 3)

Grupo de grado 5 (puntuación de Gleason 4 + 5, 5 + 4 o 5 + 5)

Entre los cambios propuestos respecto a la clasificación previa cabe destacar que:

- En la biopsia transrectal la determinación del Gleason no es igual que en la prostatectomía.
- No se deben diagnosticar los patrones 1 y 2 en la biopsia transrectal debido a: la imposibilidad de valorar los bordes de la lesión y la confusión con la hiperplasia glandular atípica.
- Se considerará la histología cribiforme grado 3 y si está bien delimitada y los bordes no son irregulares en cuyo caso pasaría a ser grado 4.
- En cuanto a los cambios en el grado 4 este debe presentar: patrón cribiforme irregular, microacinos fusionados, glándulas con luces mal formadas e histología hipernefrotóide.
- El grado 5 no presenta variaciones respecto a la clasificación previa.

Considerando las modificaciones establecidas por la Sociedad internacional de patología urológica, en algunos casos éstas llevan a la sobreestadificación dado que el score 6 disminuye (48.4% a un 22%) y el score 7 aumenta (de un 25.5% a un 67.9%). En relación al impacto que comportan en la clasificación d'Amico, se produce un aumento en el número de casos clasificados como alto riesgo del 31.3% al 41.1%.

2.3.3 Antígeno prostático específico (PSA)

Las pruebas de antígeno prostático específico (PSA) han cambiado la detección temprana y el tratamiento del cáncer de próstata de manera espectacular desde su introducción en la práctica clínica a principios de la década de 1980.

En condiciones normales el PSA es producido como una proenzima (proPSA) por las células secretoras que recubren los acinos y se secreta en la luz, donde se elimina el propéptido para generar PSA activo. Posteriormente el PSA activo se puede proteolizar para generar una pequeña cantidad que pasa a la circulación haciéndolo en una forma libre (PSA libre). El PSA activo puede difundirse directamente en la circulación donde se une rápidamente a los inhibidores de la proteasa, incluida la alfa-1-anticimotripsina (ACT) y la alfa-2-macroglobulina (5,6). Sin la presencia de factores tales como inflamación, infección importante o un cáncer, la mayoría del PSA libre en el suero refleja la proteína madura que ha sido inactivada por escisión proteolítica interna. Por el contrario, esta fracción del PSA libre está relativamente disminuida en el cáncer de próstata. Así pues, el porcentaje de PSA libre en suero es menor en varones con cáncer de próstata (y, a la inversa, la cantidad de PSA complejo es mayor) en comparación con aquellos que tienen una próstata normal o hiperplasia prostática benigna (HPB) (7,8). La ratio entre PSA libre total y PSA complejo se utiliza para diferenciar entre el cáncer de próstata y la hiperplasia benigna de próstata como causa de un PSA elevado.

No está claro el impacto que el PSA ocasiona en la supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata. Por otra parte, se ha observado un sobrediagnóstico secundario al cribaje con la determinación del PSA con un incremento en el número de casos diagnosticados en estadios iniciales. El estudio randomizado "The CAP Randomized Clinical Trial" analizó un total 419.582 hombres comprendidos entre los 50 y los 69

años en el Reino Unido pretendiendo evaluar el papel del screening con PSA vs la determinación del PSA sin screening. Observaron con un seguimiento de 10 años que los pacientes randomizados a la determinación de PSA mediante screening respecto a la práctica clínica habitual sin screening no mostró diferencias estadísticamente significativas en mortalidad por cáncer de próstata pero sí un incremento en la detección de tumores de bajo riesgo concluyendo que no consideraban que se tuviera que realizar un cribaje mediante la determinación de PSA a toda la población (9).

Por otra parte, este incremento de diagnósticos en estadios iniciales lleva en ocasiones a adoptar actitudes terapéuticas agresivas que tal vez inicialmente podrían manejarse mediante vigilancia activa.

2.3.4 Clasificación según grupos de riesgo en cáncer de próstata

Previamente ya se había establecido que los niveles en sangre de PSA, el grado de Gleason y el estadiaje clínico tumoral eran factores predictores independientes de supervivencia libre de recidiva bioquímica tras prostatectomía radical y radioterapia externa (10–12).

Fue en 1998 el doctor Anthony D'Amico, en Harvard, sugirió un modelo de estratificación de los pacientes con cáncer de próstata por grupos de riesgos con el objetivo de evaluar el riesgo de recurrencia después del tratamiento localizado (13). Estudiaron retrospectivamente 1.872 pacientes de los cuales 888 fueron tratados con prostatectomía radical, 766 con radioterapia externa y 218 con braquiterapia (152 con terapia de deprivación androgénica neoadyuvante y 66 sin deprivación androgénica). Posteriormente mediante un análisis de regresión de Cox agruparon a los pacientes según el riesgo de recidiva bioquímica a 5 años observándose que no había diferencias estadísticamente significativas entre los tratados mediante prostatectomía radical, radioterapia externa y braquiterapia con o sin deprivación androgénica. Mientras que los pacientes de riesgo intermedio o alto riesgo tratados con prostatectomía radical o radioterapia externa presentaban diferencias estadísticamente significativas con mejores resultados que a aquellos a los cuales se les trató con braquiterapia intersticial (13).

La clasificación d'Amico establece tres grupos de recurrencias basados en el riesgo según los niveles de PSA en sangre, el grado de Gleason y el estadio clínico tumoral:

- Riesgo bajo: PSA \leq 10 ng/ml y score de Gleason en la biopsia \leq 6 y estadio clínico \leq cT2a.
- Riesgo intermedio: PSA $>$ 10 ng/ml y \leq 20 ng/ml o score de Gleason en la biopsia = 7 o estadio clínico = cT2b.
- Riesgo alto: PSA $>$ 20 ng/ml o score de Gleason en la biopsia \geq 8 y estadio clínico \geq cT2c.

En 2018 la AUA (Asociación Estadounidense de Urología), ASTRO y SUO (Sociedad de Oncología Urológica) elaboraron una guía basada en la evidencia fundamentada en la estratificación del riesgo, la toma de decisiones compartidas y opciones de atención según la severidad de la enfermedad (14).

En esta guía la estratificación por grupos de riesgos propuesta difiere de la publicada por d'Amico estableciéndose la siguiente clasificación:

Muy bajo riesgo: PSA $<$ 10 ng/mL y grupo grado 1 y estadio clínico T1-T2a y $<$ 34% de la core biopsia positiva y no core biopsia con $>$ 50% afecta y la densidad del PSA $<$ 0.15 ng/ml.

Bajo riesgo: PSA $<$ 10 ng/ml y grupo grado 1 y estadio clínico T1-T2a.

Riesgo intermedio: PSA 10 - $<$ 20 ng/ml o grupo grado 2-3 o estadio clínico T2b-c.

Favorable: Grupo grado 1 (con PSA 10 - $<$ 20) o grupo grado 2 (con PSA $<$ 10).

Desfavorable: Grupo grado 2 (con PSA 10- $<$ 20 o estadio clínico T2b-c) o grupo grado 3 (con PSA $<$ 20).

Alto riesgo: PSA \geq 20 ng/ml o grupo grado 4-5 o estadio clínico \geq T3.

** El estadio clínico T3 es considerado como localmente avanzado y por lo tanto fuera del alcance de esta guía.

2.4 Tratamientos del cáncer de próstata localizado según grupos de riesgo

En los pacientes con próstata localizado existen diferentes opciones terapéuticas a considerar en función del grupo de grupo de riesgo, el estado general, las comorbilidades, la esperanza de vida del paciente y las opciones terapéuticas de rescate. Los principales tratamientos comprenden la prostatectomía radical, la radioterapia externa, la braquiterapia, la hormonoterapia exclusiva o combinada con otros tratamientos y por último la vigilancia activa.

La decisión terapéutica debe consensuarse siempre con el paciente siendo este conocedor de sus riesgos y beneficios, así como el impacto resultante de los tratamientos en términos de salud y de calidad de vida.

A diferencia de la radioterapia externa exclusiva y la prostatectomía radical, la braquiterapia prostática con implante permanente se limita generalmente a pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo debido a una falta de cobertura del tejido periprostático adyacente (15). Sin embargo, la braquiterapia combinada con radioterapia externa permite mejorar la cobertura de la enfermedad extracapsular en pacientes con riesgo intermedio y alto riesgo (16–19).

La combinación del tratamiento hormonal con la radioterapia permite reducir el volumen de la glándula prostática, disminuir el número de células cancerígenas, mejorar la oxigenación del tumor y a su vez actúa en las posible micrometástasis a nivel regional y a distancia.

2.4.1 Tratamiento del cáncer de próstata de muy bajo riesgo y bajo riesgo

En los pacientes de muy bajo riesgo y bajo riesgo las opciones terapéuticas a considerar serían la vigilancia activa, la prostatectomía radical, la radioterapia externa y la braquiterapia.

En los pacientes con un cáncer de próstata de muy bajo riesgo se puede plantear realizar una vigilancia activa siempre que el paciente se sienta comfortable con dicha decisión

con la implicación de realizar un seguimiento más estrecho, lo cual puede acabar generando ansiedad en el paciente y es el motivo por el cual algunos prefieren realizar un tratamiento local activo. En pacientes con una esperanza de vida inferior o igual a 5 años se puede plantear realizar una vigilancia activa en casos de muy bajo riesgo para evitar los efectos secundarios derivados de los tratamientos (14,20).

Por otra parte, podemos adoptar una actitud expectante que consiste en diferir el tratamiento. El argumento para esta actitud expectante deriva de la observación de que muchos tumores localizados, de pequeño tamaño y bien diferenciados, progresan muy lentamente o no progresan. En estos casos, los tratamientos radicales pueden conllevar un sobre tratamiento y especialmente en el caso de varones ancianos en los cuales en muchas ocasiones asocian varias comorbilidades y una elevada mortalidad relacionada (21).

En el caso de la vigilancia activa la terapia definitiva se retrasa y se administra cuando hay evidencia de progresión de la enfermedad.

Las guías de la NCCN (22) sugieren realizar vigilancia activa en varones con un cáncer de próstata de muy bajo riesgo y una esperanza de vida > 10 años mientras que recomiendan observación cuando la esperanza de vida es $< a 10$ años.

Las guías de la AUA/ASTRO/SUO avaladas por la ASCO sugieren que en el caso de pacientes de muy bajo riesgo la mejor opción terapéutica es la vigilancia activa. Sin embargo, consideran que se debe ofrecer el tratamiento radical mediante prostatectomía o radioterapia a aquellos pacientes con riesgo de progresión estando en vigilancia activa.

Kim et al. (23) realizaron una revisión exhaustiva de los criterios de selección para llevar a cabo una vigilancia activa. Se deben realizar biopsias prostáticas de repetición de forma sistemática, aunque estas se asocian a un incremento del riesgo de disfunción eréctil y de infecciones. La resonancia magnética multiparamétrica no puede reemplazar el papel de las biopsias durante el seguimiento ni debe servir como única herramienta para indicar un tratamiento activo, pese a su elevado valor predictivo negativa en la valoración tumoral y en la estadificación de lesiones de localización anterior.

Por todo ello, la vigilancia activa debe basarse en la realización de biopsias de repetición, determinaciones seriadas de PSA y el examen físico con tacto rectal.

El estudio randomizado ProtecT (17) compara en 1642 pacientes con cáncer de próstata localizado la vigilancia activa (545 pacientes), la prostatectomía radical (553 pacientes) y la radioterapia externa (545 pacientes). Con una mediana de 10 años de seguimiento no observaron diferencias estadísticamente significativas en mortalidad entre los tres grupos de tratamiento. La cirugía y la radioterapia mostraron una menor incidencia de progresión de la enfermedad y metástasis que la vigilancia activa.

Respecto a la prostatectomía radical en tumores de bajo riesgo, los ensayos clínicos randomizados evidencian una mejora en supervivencia global o en el retraso del desarrollo e enfermedad metastásica en comparación con la vigilancia activa (24–26).

El grupo multicéntrico español de Cáncer de Próstata Clínicamente localizado (27) reportaron a 5 años los resultados en términos de CVRS del impacto que las diferentes opciones terapéuticas (PRR, BQT LDR, EBRT) ocasionaban en la calidad de los 704 pacientes estudiados con CaP de bajo riesgo y riesgo intermedio. Observaron que el principal impacto negativo en términos de calidad de vida de la braquiterapia, si lo comparamos con la PR y la EBRT exclusiva, es a nivel de la sintomatología irritativa y obstructiva.

La braquiterapia prostática mediante implante permanente es frecuentemente la opción terapéutica preferida en pacientes de bajo riesgo. La evidencia disponible sugiere que la braquiterapia presenta menor riesgo de incontinencia urinaria e impotencia sexual comparado con la cirugía y mejor preservación de tejido sano en comparación con la radioterapia externa exclusiva (27–30).

En el caso de los varones jóvenes diagnosticados de cáncer de próstata de bajo riesgo y riesgo intermedio con una esperanza de vida superior a 10 años, probablemente se puedan beneficiar más de la prostatectomía radical (PR), con una supervivencia cáncer específica a 10 años superior al 94% (31). Por otra parte, la edad no debe ser el único criterio a la hora de decidir si un paciente puede someterse o no a una PR (32).

Cabe destacar que un mayor número de comorbilidades incrementa el riesgo de fallecer por causas no relacionadas con el cáncer de próstata. Por este motivo, la estimación de la esperanza de vida es muy importante a la hora de valorar que pacientes pueden someterse a un prostatectomía radical (33).

La decisión de ofrecer PR en pacientes de bajo riesgo debe basarse en los efectos secundarios derivados, la probabilidad de progresión de la enfermedad y el potencial beneficio en términos de supervivencia (34,35). Por esta razón, sería razonable ofrecer una vigilancia activa a aquellos pacientes con menor riesgo de progresión.

Un estudio reciente publicado por Liu et al. (36) evaluó en pacientes de bajo riesgo los efectos de la edad, las comorbilidades y las preferencias de los pacientes sobre los resultados obtenidos en aquellos sometidos a prostatectomía radical o bien vigilancia activa. La edad avanzada y tener un peor estado de salud basal se asociaron con un menor beneficio en términos de mortalidad específica de cáncer de próstata y en la esperanza de vida con cirugía y, por el contrario, aumentaron los efectos secundarios derivados del tratamiento.

En los últimos años se han publicado resultados a medio y largo plazo sobre la braquiterapia prostática permanente en monoterapia. Muchos de estos estudios eran multicéntricos, tenían criterios de selección de pacientes variables y/o tamaños muestrales pequeños (37–40). Los resultados de estos estudios tienden a converger en cuanto a los resultados de la tasa de supervivencia libre de recidiva bioquímica a 5 años siendo la más baja del 86,9% (41) y la mayor del 98% (42).

La braquiterapia de baja tasa de dosis ha demostrado ser una técnica muy eficaz en cuanto a control bioquímico y control local en el cáncer de próstata de bajo riesgo. Se han publicado múltiples estudios que avalan el papel de la braquiterapia en este grupo de pacientes (37,38,40,42–45).

Entre los principales estudios con braquiterapia de baja tasa de dosis cabe destacar los siguientes:

- Dickinson et al. (37) evaluaron 1038 pacientes con CaP tratados con PPB en monoterapia entre 2002 y 2007. Con una mediana de seguimiento de 60 meses la tasa de BRFS (según definición de Phoenix) fue del 94,2%. Sin embargo, Dickinson et al. incluyeron una definición más amplia del bajo riesgo (incluyendo el estadio cT2b), aunque casi todos los pacientes (96%) eran T1c o T2a.
- Zelefsky et al. en 2012 (42). incluyeron 1466 pacientes con CaP localizado que fueron tratados con braquiterapia exclusiva o bien combinada con radioterapia externa conformada. De estos 1466 pacientes, 840 se consideraron de bajo riesgo (según la clasificación de la Red Nacional Integral del Cáncer) y se trataron con braquiterapia con semillas en monoterapia. El BRFS a 5 años en el grupo de bajo riesgo fue del 98%.
- Sharkey et al. (43) evaluaron 1177 pacientes con CaP, 723 de los cuales eran bajo riesgo con un excelente resultado a 5 años presentando una BRFS del 96%.
- Grimm et al. (46) que publicaron los resultados de 155 pacientes con CaP de bajo riesgo (T1cT2b) tratados con PPB en monoterapia (I125) una BRFS a 10 años del 87% (definición ASTRO modificada).
- Potters et al. (44) analizaron 1449 pacientes de los cuales el 55% presentaban un Gleason 6 y el 28% un Gleason 7. El 27% (400 pacientes) fueron tratados con hormonoterapia neoadyuvante y un 20% (301 pacientes) en combinación con EBRT y PPB con I125. Obtuvieron una OS y una DSS del 81% y 93%, respectivamente, a 12 años. La BRFS a 12 años (definición de ASTRO-Kattan) fue del 89%, 78% y 63% en los pacientes de bajo riesgo, riesgo intermedio y alto riesgo, respectivamente ($p=0.0001$). En el análisis multivariado únicamente el D90 ($p<0.0001$), el PSA pretratamiento ($p=0.001$), el Gleason score ($p=0.002$) y el porcentaje de biopsias positivas ($p=0.037$) fueron predictores de la BRFS. Cabe mencionar, que en este estudio utilizaron criterios no estándares para definir el fracaso bioquímico los cuales podrían haber impactado favorablemente en la BRFS reportada.
- Morris et al. (47) publicaron los resultados tras tratar con PPB en monoterapia con LDR 1006 pacientes afectos de CaP de bajo riesgo (58%) incluyendo casos de riesgo intermedio seleccionados (42%) con una media de seguimiento de 7.5 años. La BRFS reportada fue del 94% a 10 años.

- Henry et al. (38) trataron 1298 pacientes con PPB en monoterapia (I125) con una media de 5 años de seguimiento. Reportaron un control bioquímico a 10 años del 86,4%, 76,7% y del 60,6% en pacientes de bajo riesgo, riesgo intermedio y alto riesgo respectivamente. A su vez reportaron un control bioquímico del 88% en pacientes con un $D_{90} \geq 140$ Gy y del 78% cuando el $D_{90} < 140$ Gy ($p < 0.01$).
- Prada et al. (40) en 734 pacientes a 10 años de seguimiento presentaron una BRFS del 92%, 84% y 65 % ($p < 0.001$) en pacientes de riesgo bajo, riesgo intermedio y alto riesgo, respectivamente
- Sylvester et al. (48) trataron 215 pacientes con CaP localizado con PPB con I125 presentando a 15 años una BRFS según grupos de riesgo del 85,9%, 79,9% y del 62,2% en riesgo bajo, intermedio y alto riesgo. La BRFS de la cohorte entera a 15 años fue de 80.4%.

Es necesario considerar una serie de factores antes de administrar una braquiterapia prostática (49–51) tales como:

- **El tamaño de la glándula prostática:**

Una glándula prostática grande (>50 - 60 gr) se considera una contraindicación relativa para la braquiterapia LDR. Un gran volumen prostático puede impedir la correcta colocación de la aguja debido a la interferencia del arco púbico o resultar en una cobertura prostática inadecuada. En general, no se debe administrar la ADT en pacientes de bajo riesgo que van someterse a radioterapia. Sin embargo, un esquema corto de ADT neoadyuvante permite reducir el volumen prostático y hace posible la braquiterapia (52,53). La administración de ADT por un período de 3 meses consigue disminuir el tamaño prostático en un 30% con unos efectos secundarios aceptables, aunque no se ha observado una reducción del riesgo de desarrollar efectos secundarios urinarios.

- **Síntomas urinarios:**

En los pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo con sintomatología obstructiva preexistente y que presentan una alteración de la función urinaria no relacionada con el cáncer pueden beneficiarse más de una prostatectomía radical que de un tratamiento con

radioterapia (14,20,54). En aquellos casos con clínica obstructiva previa o con una RTUP previa asociada que presenta un defecto grande, debe evitarse tanto la braquiterapia HDR como la LDR. Cuando el defecto derivado de la RTUP es pequeño y/o la sintomatología urinaria responde al tratamiento con alfa-bloqueantes puede valorarse la opción de la braquiterapia LDR.

Se ha relacionado con un mayor riesgo de presentar un empeoramiento de la clínica urinaria tras la braquiterapia en aquellos pacientes que presentan previo al tratamiento: una alta puntuación del IPSS (un IPSS >16 representa una contraindicación para la PPB en monoterapia con semillas de I125), un volumen postmiccional residual elevado (>100ml), un gran volumen prostático y en aquellos que precisan del uso de alfa-bloqueantes para mejorar la sintomatología urinaria (55,56). El uso de alfa bloqueantes junto con la braquiterapia reduce los síntomas urinarios derivados del tratamiento y el riesgo de presentar una retención de orina.

- **Otros factores:**

Otros factores que pueden suponer una contraindicación relativa a la braquiterapia sería presentar antecedentes de: radioterapia pélvica, cirugía rectal, interferencia de la arcada púbica, RTUP por obstrucción urinaria con defecto residual grande y la enfermedad inflamatoria intestinal. Y como contraindicación absoluta: factores técnicos que no garanticen un tratamiento satisfactorio, comorbilidades que comporten un alto riesgo quirúrgico y una esperanza de vida limitada.(50)

En el 2005 (57) se publicaron las recomendaciones de las indicaciones de la braquiterapia prostática transperineal en la braquiterapia de alta tasa de dosis por la GEC-ESTRO y la EUA (PROBATE). Posteriormente en el años 2013 se publicó la actualización de dichas recomendaciones (58).

2.4.2 Tratamiento del cáncer de próstata de riesgo intermedio

A lo largo las últimas décadas los estudios han ido encaminados a mejorar los resultados oncológicos en los pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio y de alto riesgo mediante la escalada de dosis con la incorporación de la radioterapia guiada por la imagen y técnicas como la IMRT y la VMAT. A su vez se han publicado diversos

estudios en cuanto la ventaja de la adición de la terapia de deprivación androgénica actuando esta como radiopotenciador en este grupo de pacientes.

La mayoría de los estudios han demostrado una mejoría en los resultados de supervivencia libre de recidiva bioquímica y supervivencia global con dosis convencionales ≥ 70 Gy a 2Gy/ses con o sin la adición de la hormonoterapia en pacientes de riesgo intermedio y alto riesgo.

Se ha propuesto dividir los pacientes de riesgo intermedio en dos subgrupos:

- El de riesgo intermedio favorable (con grado Gleason 3+4 o con un porcentaje de biopsias positivas $<50\%$ y que presenten únicamente un factor de riesgo intermedio sin incluir el Gleason 4+3).
- y el subgrupo de riesgo intermedio desfavorable (con grado de Gleason 4+3 o al menos dos factores de riesgo intermedio o un factor de riesgo intermedio y un porcentaje de biopsias positivas $>50\%$).

Entre las modalidades de tratamiento en los pacientes de riesgo intermedio cabe destacar la radioterapia mediante radioterapia externa exclusiva (EBRT), la radioterapia externa combinada con una sobreimpresión prostática con braquiterapia y la braquiterapia exclusiva.

Las guías de la AUA/ASTRO/SUO recomiendan con el respaldo de la ASCO tratar a los pacientes con radioterapia externa exclusiva o con braquiterapia en el caso de tumores de bajo riesgo o de riesgo intermedio favorable (14,20).

Pollack et al. (59) observaron que la BRFS a 3 años tras administrar una dosis ≤ 67 Gy, entre 68-77 Gy y superior a 77 Gy fueron del 61%, 74% y del 96%, respectivamente. Posteriormente en el año 2000 presentaron los resultados del estudio randomizado en los que se les administró 70 Gy (150 pacientes) y 78 Gy (151 pacientes). Los pacientes que mayor beneficio obtuvieron de la escalada de dosis a 78 Gy fueron los que presentaban un PSA previo al tratamiento > 10 ng/ml, con una supervivencia libre de recaída bioquímica y/o de enfermedad del 48% y del 75% en los que recibieron 70 Gy y 78 Gy, respectivamente ($p=0.011$). No se observaron diferencias entre ambos brazos en cuanto a la supervivencia libre de recaída bioquímica y/o

enfermedad (aproximadamente del 80%) cuando el PSA era inferior o igual a 10 ng/ml. Con lo cual, el principal beneficio de esta escalada de dosis se obtiene en los pacientes de riesgo intermedio y alto riesgo utilizando dosis superiores a 70 Gy (60).

En 2001 Zelefsky et al. (61) publicaron los resultados tras tratar 1100 pacientes con IMRT y EBRT en tres dimensiones observando mejores resultados en términos supervivencia libre de recidiva bioquímica cuando se obtenían cuando se administraba una dosis igual o superior a 75 Gy. Los beneficios en BRFS se observaron en los pacientes de riesgo favorable, intermedio y riesgo desfavorable. La IMRT se asoció con una mínima toxicidad rectal y vesical con lo que representa el tratamiento que aporta un mayor riesgo-beneficio (62). Posteriormente el mismo grupo publicó en 2008 (63) los resultados de 2047 pacientes tratados entre 1988-2004 con EBRT en tres dimensiones o con IMRT. Administraron una dosis total entre 66 y 86,4 Gy con una mediana de seguimiento de 6,6 años. No observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes de bajo riesgo para los distintos grupos de dosis, pero sin embargo si que se observaron mejores resultados en los pacientes de riesgo intermedio y alto riesgo que recibieron dosis más altas.

- En los 849 pacientes de riesgo intermedio en el análisis multivariado se observó que la dosis administrada era un factor importante para predecir la mejora de la supervivencia sin recaída del PSA ($p < 0,0001$) que fue del 72% a 7 años. La tasa de supervivencia libre de metástasis a distancia (DMFS) ($p = 0,04$) fue del 92% y la supervivencia causa específica del 94%.
- En los 752 pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo, el análisis multivariado mostró que las variables que predicen una mejor supervivencia sin recaída del PSA fueron: dosis ($p < 0,0001$); edad ($p = 0,0005$) y terapia de deprivación androgénica neoadyuvante-concurrente (ADT; $p = 0,01$). La tasa de supervivencia libre de recaída bioquímica a 7 años fue del 54%, la DMFS del 76% y la supervivencia causa específica del 81%. En este grupo de alto riesgo, únicamente la dosis más alta de radiación supuso un factor pronóstico importante para mejorar la DMFS ($p = 0,04$).

Existen diferentes estudios que avalan el papel de la braquiterapia prostática exclusiva limitándose principalmente en aquellos casos de riesgo intermedio favorable (14,20,51,54,64).

Los pacientes con CaP de riesgo intermedio desfavorable pueden ser tratados con radioterapia externa exclusiva (EBRT con o sin sobreimpresión prostática con braquiterapia) pero la mayoría de pacientes, se recomienda el uso de la radioterapia externa combinada con la terapia de deprivación androgénica (20).

La vigilancia activa podría considerarse en los casos de riesgo intermedio favorable, aunque los pacientes deberían ser informados de presentar un mayor riesgo de desarrollar metástasis en comparación con los pacientes que realizan un tratamiento activo. En el caso de los pacientes con cáncer de riesgo intermedio desfavorable la vigilancia activa no está indicada (20).

Existen varios estudios randomizados prospectivos que demuestran que la hormonoterapia de corta duración 4-6 meses junto a la radioterapia impacta en la mejoría de los resultados de supervivencia en pacientes de riesgo intermedio (65,66).

2.4.3 Tratamiento del cáncer de próstata de alto riesgo

En el cáncer de próstata de alto riesgo la escalada de dosis ha demostrado mejorar los resultados de supervivencia libre de progresión bioquímica con el tratamiento con radioterapia externa y principalmente cuando la sobreimpresión se realiza con braquiterapia.

Se ha publicado varios ensayos randomizados que han demostrado que la adición de la sobreimpresión prostática con braquiterapia a la radioterapia externa reduce las tasas de recurrencia local y mejora la supervivencia libre de recidiva bioquímica aunque no se ha observado que impacte en una mejora de supervivencia ni en una reducción del desarrollo de enfermedad a distancia (67–69). Sin embargo, la escalada de dosis se asocia a un incremento del riesgo de presentar efectos secundarios rectales y/o urinarios (17,70).

En las últimas décadas se ha producido un gran avance tecnológico en el cual hemos pasado de tratamientos convencionales con técnicas de radioterapia en dos dimensiones a la radioterapia externa conformada en 3 dimensiones (RTE3D) con el uso de colimadores multiláminas. Posteriormente, la aparición de técnicas como la IMRT (radioterapia con intensidad modulada) y la VMAT (arcoterapia volumétrica modulada) han permitido realizar una escalada de dosis a nivel prostático, reduciendo la dosis que llega a nivel de los tejidos sanos de alrededor. A su vez, cabe mencionar el uso de la IGRT (radioterapia guiada por la imagen) que nos permite garantizar la reproductibilidad del tratamiento guiándonos siempre que es posible por el uso de marcadores fiduciales lo cual aumenta la precisión del tratamiento. Todo ello ha contribuido a mejorar el control local de la enfermedad, minimizando los efectos adversos derivados del tratamiento a nivel de los órganos sanos.

Esta escalada de dosis podemos realizarla mediante radioterapia externa exclusiva haciendo uso de las de diferentes técnicas de las cuales disponemos (RTE-3D, IMRT o VMAT) o bien combinada con braquiterapia ya sea con baja tasa o con alta tasa de dosis de las cuales se han publicado diversos estudios analizando su beneficio.

2.4.3.1 Escalada de dosis con radioterapia externa exclusiva

Se han publicado diversos estudios que han demostrado el potencial beneficio oncológico derivado de la escalada de dosis en términos de control local y supervivencia libre de recidiva bioquímica.

- Pollack et al. (71) tras analizar 305 pacientes con tumores de próstata con estadio clínico T1-T3, fueron randomizados a recibir una dosis total de 70 Gy (150 pacientes) vs 78 Gy (151 pacientes), con una mediana de seguimiento de 5 años. Observaron como el incremento de la dosis total de 8 Gy repercutía en un aumento de la supervivencia libre de recidiva bioquímica (del 69% al administrar 70 Gy hasta el 79% cuando la dosis aumentaba a 78Gy).
- Al-Mamgani et al. (72) randomizaron 664 pacientes con tumores T1b-T4 a recibir una dosis total de 68 Gy (331 pacientes) vs 78 Gy (333 pacientes). A su vez un 22% recibieron hormonoterapia. Observaron un aumento en la

supervivencia libre de recidiva bioquímica en los pacientes de riesgo intermedio ($p=0.01$) sin observar diferencias en los pacientes de bajo riesgo. En cuanto a los efectos adversos reportados a 7 años no se observaron diferencias genitourinarias. Sin embargo, vieron un incremento en la toxicidad gastrointestinal ≥ 2 fue del 25% (68Gy) vs 35% (78Gy) ($p=0.04$) y la incontinencia fecal del 7% (68Gy) vs 14% (78Gy) con una $p=0.02$.

- Dearnaley et al. (73) incluyeron un total de 843 pacientes afectados de cáncer de próstata T1b-T3a, N0, M0 confirmado histológicamente con PSA <50 ng/mL. Fueron randomizados al grupo de escalada de dosis (74 Gy en 37 fracciones) o bien al grupo control (64 Gy en 32 fracciones, la dosis estándar en el momento en que se diseñó el ensayo). Todos los pacientes recibieron ADT neoadyuvante durante 3-6 meses antes del inicio de la radioterapia conformada, que continuó hasta el final de la radioterapia conformada. A los 10 años se observó que el grupo de escalada de dosis con ADT presentó mejores resultados en supervivencia libre de progresión bioquímica que fue del 43% (IC del 95%: 38-48) en el grupo de control y del 55% (50-61) en el grupo de dosis escalada (HR 0,69; IC del 95%: 0.66-0.84; $p=0.0003$). Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en supervivencia global ($p=0.96$).
- Peeters et al. (74) randomizaron 669 pacientes (cualquier estadio clínico de la "T" con PSA < 60 ng/mL, excepto cualquier tumor T1a y T1b-c bien diferenciado con PSA ≤ 4 ng/ml) a recibir una dosis total de 68 Gy vs 78 Gy a 2 Gy/ses mediante RTE-3D. Sólo se observaron diferencias estadísticamente significativas en el aumento de los efectos secundarios tardíos en forma de sangrado rectal y un mayor porcentaje de nicturia tardía en el grupo que recibió dosis más elevadas. Otros factores que parecerían importantes para predecir la toxicidad después de la radioterapia, a parte del aumento de la dosis de radioterapia, serían especialmente las intervenciones quirúrgicas previas (cirugía abdominal o RTU), la terapia hormonal y la presencia de síntomas previos al tratamiento.

En los últimos años se han publicado diversos estudios que han comparado los resultados obtenidos en términos de toxicidad aguda y tardía derivada del uso de la RTE-3D respecto al uso de la IMRT, con el objetivo de administrar el tratamiento con

aquella técnica que nos permita mejorar y garantizar los resultados oncológicos, pero a su vez que asocie una menor morbilidad derivada del tratamiento.

- Viani et al. (75) randomizaron 215 pacientes con CaP localizado a recibir una dosis total de 70 Gy en 25 sesiones (a 2.8Gy/ses) con IMRT (n=109) y con RTE-3D (n=106). Observaron que los pacientes tratados con RTE-3D presentaron una tasa de toxicidad aguda GU grado ≥ 2 del 27% vs 9% en el grupo de IMRT ($p = 0,001$); la tasa de toxicidad GI aguda grado ≥ 2 en el grupo de RTE-3D fue del 24% vs un 7% en el brazo de IMRT ($p = 0,001$). Respecto a la toxicidad tardía reportaron una tasa máxima de toxicidad GU grado ≥ 2 durante todo el período de seguimiento del 3,7% en el grupo de IMRT frente al 12,3% en el grupo de RTE-3D ($p = 0,02$). La tasa máxima de toxicidad GI tardía de grado ≥ 2 durante todo el seguimiento fue del 6,4% en el grupo de IMRT frente al 21,7% en el grupo de RTE-3D ($p = 0,001$). No observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento en la BRFS a 5 años que fue del del 95,4% en el grupo de IMRT y del 94,3% en el grupo de RTE-3D ($p = 0,678$).
- Zelefsky et al.(76) evaluaron los efectos secundarios derivados de la escalada de dosis y reportaron en los pacientes que recibieron una dosis de entre 75.6 hasta 81 Gy, un incremento en la toxicidad rectal G2 del 16% y de los efectos genitourinarios tardíos en un 15% de los casos. En el 2000 (61) publicaron los resultados de comparar los resultados secundarios derivados del tratamiento con radioterapia externa conformada en tres dimensiones (RTE-3D) a altas dosis respecto a los pacientes tratados con IMRT. Observaron un aumento del riesgo de presentar rectorragia en el 2% de los tratados con IMRT y de un 10% de los tratados con RTE-3D. La correlación entre la técnica utilizada y el mayor riesgo de desarrollar efectos adversos tardíos quedó también reflejado en la publicación en el 2002 por Zelefsky et al.(62) donde analizaron 772 pacientes tratados con IMRT (698 de los cuales recibieron una dosis de 81 Gy y 74 pacientes una dosis de 86 Gy). La toxicidad tardía G2 reportada a nivel gastrointestinal y genitourinario fue del 1.5% y 9%, respectivamente.

Por lo tanto, podemos garantizar una escalada de dosis con técnicas que permiten una mayor conformación del tratamiento como son la IMRT y la VMAT haciendo uso del soporte de la IGRT que nos permite administrar el tratamiento con una mayor precisión para así minimizar los efectos adversos en los órganos sanos.

2.4.3.2 Escalada de dosis con radioterapia externa combinada con braquiterapia

En la literatura hay publicado varios estudios que analizan la escalada de dosis realizando una sobreimpresión prostática tanto con braquiterapia de baja tasa como con braquiterapia de alta tasa de dosis.

Entre los principales estudios randomizados que reportan resultados realizando la escalada de dosis combinada con radioterapia externa y braquiterapia de baja tasa de dosis cabe destacar los siguientes

- Morris et al. (77) publicaron el estudio ASCENDE-RT trial (Supresión androgénica combinada con elección nodal y escalada de dosis con radioterapia externa) en pacientes de riesgo intermedio (122 pacientes) y alto riesgo (276 pacientes) tratados con deprivación androgénica durante 12 meses, incluyendo 8 meses previos a la realización de la radioterapia. Compararon la escalada de dosis con radioterapia externa exclusiva o bien combinado con braquiterapia de baja tasa de dosis (LDR). Los pacientes recibieron 46 Gy en 23 sesiones a nivel pélvico seguido de una escalada de dosis a nivel prostático hasta 78 Gy (32 Gy en 16 sesiones) en el grupo de EBRT exclusiva o bien mediante una sobreimpresión prostática con braquiterapia LDR con un implante con semillas de I125 (dosis mínima en la periferia de 115Gy). Observaron que los pacientes con una sobreimpresión prostática con braquiterapia LDR tenían el doble de posibilidades de encontrarse libres de fallo bioquímico con una mediana de seguimiento de 6.5 años, sin presentar diferencias estadísticamente significativas en supervivencia global entre los dos grupos. Por otra parte, observaron un aumento de toxicidad aguda grado 3 en los tratados con el boost de LDR, sin embargo los efectos secundarios tardíos fueron similares entre los dos grupos de tratamiento (77)

- En el ensayo clínico de la RTOG 0232 (78) se randomizaron 588 pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio y alto riesgo a radioterapia externa combinada con braquiterapia de baja tasa de dosis o bien a braquiterapia exclusiva. La dosis prescrita a nivel pélvico con radioterapia externa fue de 45 Gy (con RTE-3D o con IMRT). La braquiterapia de baja tasa de dosis podía realizarse con I125 o bien con Pd 103. Los criterios de inclusión de los pacientes se limitaron a pacientes con PSA 10-20 ng/ml y Gleason ≤ 6 o pacientes con PSA <10 ng/ml y un Gleason =7. Los resultados preliminares del estudio fueron publicados en ASTRO en 2016 sin observarse diferencias estadísticamente significativas en supervivencias libre de progresión a 5 años de seguimiento entre el grupo de radioterapia externa combinada con braquiterapia (85%) respecto al de braquiterapia exclusiva (86%) con un cociente de riesgo HR de 1,02.

La seguridad y viabilidad del tratamiento combinado de la radioterapia externa con la braquiterapia de alta tasa de dosis (HDR) con Ir192 ya fue reportada en el estudio de la RTOG 0321. Fue el primer estudio prospectivo multiinstitucional que incluía pacientes de alto riesgo (125 pacientes) tratados con radioterapia externa con una dosis de 45 Gy en 25 sesiones combinado con braquiterapia HDR (19 Gy en dos sesiones). Tras una mediana de seguimiento de 2.5 años, observaron una tasa de toxicidad genitourinaria y gastrointestinal superior o igual a grado 3 aceptable (2.6% a los 18 meses) (79).

En cuanto a la escalada de dosis al combinar radioterapia externa con braquiterapia de alta tasa con Ir192 cabe mencionar dos estudios randomizados:

- Sathya et al (68) publicaron en 2005 los resultados correspondientes a 104 pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo randomizados a radioterapia externa exclusiva (53 pacientes) o a radioterapia externa con braquiterapia de alta tasa de dosis con Ir192 (51 pacientes) con una mediana de seguimiento de 8.5 años. Los pacientes tratados con radioterapia externa exclusiva recibieron una dosis total de 66 Gy en 33 sesiones y los tratados en el grupo combinado 40 Gy en 20 sesiones con radioterapia externa más una sobreimpresión prostática de 35 Gy con Ir192. Observaron que la supervivencia global fue superior en el

grupo del tratamiento combinado (94%) respecto al grupo de radioterapia exclusiva (92%) así como en la supervivencia libre de recidiva bioquímica y presentaron un mejor control local. Posteriormente Dayes et al. (67) reportaron los resultados correspondientes al estudio descrito anteriormente con un seguimiento a 14 años sin observar diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento en supervivencia global ni en supervivencia cáncer específica de cáncer de próstata, aunque se mantuvieron mejores resultados en control bioquímico en el grupo de pacientes tratados con braquiterapia.

En este estudio cabe tenerse en consideración que el fraccionamiento convencional de 66 Gy en 33 sesiones se considera un fraccionamiento subóptimo si consideramos que las dosis reportadas en escalada de dosis son muy superiores.

- Otro ensayo fase 3 es el de Hoskin et al. (69,80) que incluye 218 pacientes randomizados a radioterapia externa exclusiva (108 pacientes) con una dosis de 55 Gy en 20 sesiones o al tratamiento combinado (110 pacientes) de radioterapia externa (35,75 Gy en 13 sesiones) con una sobreimpresión de braquiterapia HDR (17 Gy en dos sesiones en 24 horas) y en el cual observaron que los pacientes tratados de forma combinada con braquiterapia de alta tasa presentaban mejores resultados en supervivencia libre de recidiva bioquímica respecto al grupo de radioterapia externa exclusiva (con una reducción del 31% del riesgo de recurrencia $p=0.01$), con menor toxicidad rectal aguda, similares resultados en efectos adversos tardíos urinarios y rectales, y mejor calidad de vida.

A parte de los buenos resultados derivados de la escalada de dosis en pacientes de alto riesgo cabe mencionar el papel y el beneficio que se deriva de la adición de la terapia de deprivación androgénica en este grupo de pacientes.

2.4.4 Terapia de deprivación androgénica en cáncer de próstata localizado

La terapia de deprivación androgénica (ADT) en combinación con la radioterapia externa ha sido tradicionalmente el tratamiento estándar en los pacientes de alto riesgo de cáncer de próstata. Múltiples estudios randomizados han demostrado un beneficio en la adición de la terapia androgénica en supervivencia global y supervivencia cáncer específica.

El estudio de la RTOG 86-10 evaluó el papel de la neoadyuvancia con terapia de deprivación androgénica mediante un esquema corto en pacientes con tumores localmente avanzados (81). Se randomizaron 71 pacientes a radioterapia exclusiva sin y con ADT (combinación de goserelina y flutamida) durante dos meses antes y posteriores a la radioterapia. Tras un seguimiento con una mediana de 12.5 años demostró que la terapia de deprivación androgénica disminuía significativamente la mortalidad específica por cáncer de próstata, las metástasis a distancia y la supervivencia libre de recidiva bioquímica a 10 años (11% vs 3 %). Observaron un aumento a 10 años de la supervivencia global en el grupo que recibió ADT (43% vs 34%) aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.12$). Sin embargo, no observaron un incremento del riesgo de los eventos cardíacos secundarios a la hormonoterapia.

Dado el beneficio a corto plazo de la hormonoterapia en pacientes con tumores de alto riesgo se han realizado estudios multicéntrico randomizados para evaluar el beneficio de la deprivación androgénica a largo plazo.

El ensayo de la EORTC 22863 publicado por Bolla et al. (82) randomizaba pacientes (T1-4N0) a radioterapia externa sola (208 pacientes) o con la adición de tres años de tratamiento con goserelina y ciproterona (207 pacientes) tras la radioterapia. Se administró una dosis total de 50 Gy a toda la pelvis durante 7 semanas, 5 días a la semana y una sobreimpresión de 20 Gy a nivel de próstata y vesículas seminales. Con una mediana de seguimiento de 9,5 años se observó que la adición de ADT mejoraba de forma estadísticamente significativa la supervivencia libre de enfermedad a 10 años respecto a la radioterapia sola (48% vs 23%, HR 0,42, IC del 95%: 0,33 a 0,53), la

supervivencia global a 10 años (58 frente al 40 por ciento, HR 0,60, IC del 95%: 0,45 a 0,80). A su vez se observó que con el tratamiento combinado de radioterapia y la supresión androgénica se reducía la mortalidad por cáncer de próstata (10% vs 30%, HR 0,38, IC del 95%: 0,24 -0,60) sin incrementar la toxicidad cardiovascular tardía.

Otro estudio a destacar es el de la RTOG 85-31 (83) que incluía pacientes con cáncer de próstata T3 (clínico o patológico) con o sin afectación ganglionar fueron randomizados a radioterapia sola con observación y la adición de goserelina en caso de recidiva (489 pacientes) o bien a la administración adyuvante a la radioterapia de goserelina (desde la última semana de radioterapia y esta se mantuvo de forma indefinida o hasta la progresión de la enfermedad) en 488 pacientes. Se observó una disminución en las recidivas locales y metástasis a distancia al añadir la hormona respecto a la radioterapia sola (23% vs 38% y 24% vs 39%, respectivamente). Esta mejoría de resultados también se constató una mejoría en supervivencia global a 10 años (49% con vs 39% sin ADT) y en la disminución de la tasa de mortalidad específica a cáncer de próstata (16%vs 22%). Este beneficio en supervivencia se objetivó principalmente en pacientes con un Gleason 7-10, sin observarse beneficio en pacientes con Gleason 2-6.

Posteriormente se realizó un subanálisis de esta serie publicado por Lawton et al. (84) de 173 pacientes con cáncer de próstata con afectación ganglionar observándose que el añadir ADT de forma prolongada tras la radioterapia disminuía de forma estadísticamente significativa la supervivencia libre de recidiva bioquímica a 5 años (54% con vs 33% sin ADT) y una disminución en la tasa de metástasis a distancia. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en supervivencia cáncer específica en la supervivencia global.

En la actualidad sabemos que el tratamiento estándar en el cáncer de próstata de alto riesgo es aquel que nos permite realizar una escalada de dosis con radioterapia externa exclusiva o bien combinada con braquiterapia, asociando a su vez un esquema largo de terapia de deprivación androgénica.

Demostrados los buenos resultado obtenidos en términos de control local y supervivencia libre de enfermedad con las técnicas de radioterapia externa y braquiterapia que disponemos en la actualidad, que han permitido disminuir los efectos

secundarios derivados de los tratamientos, surge el siguiente punto de interés que es el de ofrecer aquel tratamiento que garantizando los resultados oncológicos mencionado anteriormente nos permita mantener o mejorar la calidad de vida de los pacientes con cáncer de próstata.

2.4.5 Efectos secundarios derivados de los tratamientos

Todos los tratamientos asocian en mayor o menor medida efectos secundarios derivados de los mismos que alteran principalmente las esferas relacionadas con:

- La función sexual: tales como impotencia sexual o aneyaculación.
- La función urinaria: incontinencia urinaria, urgencia miccional, polaquiuria, nicturia.
- La función intestinal: diarrea, urgencia rectal y hemorragia.
- Derivados de la disfunción hormonal: reducción o abolición del deseo sexual, sofocos, letargo, dolor y ginecomastia.

Existen diferentes escalas para evaluar y gradar la toxicidad aguda como tardía:

- Escala de la EORTC y la RTOG: establecen diferentes grados para catalogar la toxicidad tardía referida por el paciente tras recibir el tratamiento. Diferencian entre toxicidad aguda y crónica. La gradación va del 0 al 5 donde el grado 0 representa la ausencia de toxicidad y el grado 5 la muerte del paciente directamente relacionada con la toxicidad derivada del tratamiento (85).
- La RTOG y la EORTC también establecen una clasificación que es la escala LENT/SOMA (Subjective, Objective, Management and analytic/ The Late Effects on normal Tissues) cuyo objetivo es establecer una clasificación de los efectos tardíos ocasionados por el tratamiento oncológico realizado. Se establecen 5 grados del grado 1 al 5: grado 1 representa la presencia de síntomas menores que no precisan tratamiento y el grado 5 representa la muerte o la pérdida del órgano directamente relacionado con el tratamiento.
- La escala de Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE) versión 4 publicada en el año 2009 (86) que clasifica los efectos adversos en 5 grados: grado 1 o leve, grado 2 o moderado, grado 3 o severo, grado 4 o efecto adverso

que compromete la vida del paciente y grado 5 o muerte directamente relacionada con el efecto adverso derivado del tratamiento. La última actualización de la CTCAE fue publicada en el 2017 (87).

2.5 Calidad de vida relacionada con la salud

Ya en 1948 la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió el concepto de calidad de vida como “el completo estado de bienestar físico, mental y social, y no sólo la ausencia de enfermedad”(88).

Posteriormente se introdujo el concepto de Calidad de Vida Relacionada con la Salud que se refiere específicamente a la salud de la persona y se usa para designar los resultados concretos de la evaluación clínica y la toma de decisiones terapéuticas. Este concepto se inició en Estados Unidos hace unos 30 años incluyendo la medición del “estado funcional” y la investigación psicológica del bienestar y de la salud mental.

Cada vez más el paciente ha adoptado un rol más participativo en la toma de decisiones y en la evaluación del impacto que los tratamientos mismos ocasionan en sus vidas. Debido a la implicación activa de los pacientes y los avances metodológicos de psicometría y de disponer de herramientas que permitían medir la función física y el bienestar psíquico de los pacientes nació el concepto de la calidad de vida relacionada con la salud (89).

Ampliando el concepto de calidad de vida podemos decir que la calidad de vida se corresponde con “nivel percibido de bienestar derivado de la evaluación que realiza cada persona de elementos objetivos y subjetivos en distintas dimensiones de su vida”(90).

Las dimensiones evaluadas en la calidad de vida relacionada con la salud acostumbran a estar interrelacionadas entre ellas en mayor o menor medida, aunque de todos modos nos permiten evaluar los distintos dominios de la vida del paciente (91–93) que a continuación detallamos:

- Funcionamiento físico: el grado en que la salud limita las actividades físicas de la vida diaria, el cuidado personal, caminar, subir escaleras, cargas pesos y los esfuerzos moderados e intensos.
- Funcionamiento emocional: grado de afectación psicológica, la falta de bienestar emocional, la ansiedad y la depresión que interfieren en el desarrollo de las actividades diarias.
- Dolor: Se evalúa el dolor percibido asociado a la presencia de cualquier enfermedad o sintomatología y la interferencia que ocasiona en la vida diaria. Suele tratarse como un dominio separado del funcionamiento físico, por la gran variabilidad existente entre individuos en cuanto a la percepción y tolerancia del dolor.
- Funcionamiento social: grado en que los problemas de salud física o emocional interfieren en la vida social habitual, con la familia, amigos y vecinos, especialmente remarcando el aislamiento y la autoestima, asociados al rol social de las enfermedades crónicas.
- Rol funcional: grado en que la salud interfiere en el trabajo y otras actividades diarias, incluyendo el rendimiento y el tipo de actividades comunitarias.
- Funcionamiento cognitivo: grado en que los problemas cognitivos como la memoria, la atención o la alerta interfieren en el trabajo o en las actividades diarias.
- Percepción en salud general y bienestar: valoración personal de la salud que incluye salud actual, perspectivas y resistencia a enfermar.
- Síntomas: específicos de cada patología.

Todas las opciones terapéuticas de las que disponemos para el manejo del cáncer de próstata tales como la vigilancia activa, la prostatectomía radical, la radioterapia externa y la braquiterapia impactan en mayor o menor medida en la calidad de vida de los pacientes. En el cáncer de próstata debido a los avances e investigaciones producidos se han conseguido muy buenos resultados en el control de la enfermedad y en supervivencia. Derivado de ello, en los últimos años se ha producido un interés creciente en evaluar el impacto que los tratamientos ocasionan en la calidad de vida de estos pacientes que presentan una larga supervivencia. De este modo, poder ofrecer

aquel tratamiento que con resultados equiparables o superiores a otros nos permita obtener buenos resultados en control de la enfermedad y en supervivencia y a su vez, ocasione el menor impacto en la calidad de vida de los pacientes (27,28,94–96)

Las opciones terapéuticas de las que disponemos en la actualidad presentan muy buenos resultados en términos de control local y supervivencia, pero a su vez asocian efectos secundarios derivadas de las mismas. Es por ello que todos los tratamientos acaban impactando en la CVRS de los pacientes, en mayor o menor medida, y es importante disponer de toda esta información para que así médico y paciente puedan decidir la mejor opción terapéutica en cada caso.

2.5.1 Evaluación de la calidad de vida mediante cuestionarios

Existen diversos cuestionarios validados y reconocidos a nivel internacional que nos sirven para medir el impacto que los tratamientos o la ausencia de los mismos ocasionan en la calidad de vida relacionada con la salud (91,97–103).

A continuación, detallamos las características y las distintas esferas que evalúan los cuestionarios más ampliamente utilizados en calidad de vida en pacientes con cáncer de próstata.

SF-36 (Medical Outcomes Study 36-Item Short Form)

El cuestionario SF-36 es uno de los instrumentos de cuestionarios de calidad de vida relacionada con la salud más evaluados y utilizados. En nuestro estudio utilizamos el cuestionario SF-36 versión 2 española (97).

Este cuestionario mide ocho dimensiones de la salud de varios ítems: función física, funcionamiento social, limitaciones de roles debido a problemas físicos, limitaciones de roles debido a problemas emocionales, salud mental, dolor corporal de energía/vitalidad, percepción general de la salud y cambio de la salud en el tiempo.

Para cada dimensión, las puntuaciones de los elementos se codifican, suman y transforman en una escala de 0 a 100, donde las puntuaciones más altas representan una mejor salud.

La referencia temporal del cuestionario son las últimas 4 semanas.

Se pueden calcular dos puntuaciones de resumen estandarizadas: el resumen del componente físico (PCS) y el resumen del componente de salud mental (MCS).

FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy)

La versión 4.0 de FACT-G (general) (98) fue diseñada para medir la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con cáncer y consta de 27 ítems en cuatro dimensiones que mide el bienestar físico, social / familiar, emocional y funcional.

La referencia temporal del cuestionario son los últimos 7 días.

El módulo específico de próstata (FACT-P) es específico para pacientes con cáncer de próstata y contiene 12 preguntas sobre síntomas urinarios, función intestinal y sexual y dolor. Las puntuaciones van de 0 a 108 en el FACT- G y de 0-48 en el FACT-P donde los valores más altos representan una mejor salud.

EPIC (Expanded Prostate Cancer Index Composite)

El instrumento EPIC (99) evalúa mediante 50 ítems la calidad de vida específica del cáncer de próstata en cuatro dominios:

- Dominio urinario
- Dominio intestinal
- Dominio sexual y
- Dominio hormonal

Para cada dominio se construyen una puntuación resumida y dos puntuaciones de subescala (función y molestia). Además, se obtienen dos escalas urinarias que distinguen síntomas irritativos / obstructivos e incontinencia.

La referencia temporal son las últimas cuatro semanas.

La puntuación final oscila de 0 a 100 donde las puntuaciones más altas indican una mejor calidad de vida relacionada con la salud.

IPSS (Puntuación Internacional de los Síntomas Prostáticos)

El IPSS (100) es un cuestionario que se basa en las respuestas a siete preguntas sobre síntomas urinarios y una pregunta sobre calidad de vida.

La puntuación total varía de 0 (asintomático) a 35 (muy sintomático), con una puntuación de síntomas ≤ 7 categorizados como leves, entre 8 y 19 como moderados y entre 20 y 35 como graves.

La referencia temporal del paciente es de los últimos 30 días.

QLQ-C30 (EORTC QLQ-C30)

El cuestionario EORTC QLQ-C30 v3 (101) consta de cinco escalas funcionales (física, rol, cognitiva, emocional y social); tres escalas de síntomas (fatiga, dolor y náuseas y vómitos); Estado de salud global / escala de calidad de vida; y una serie de ítems individuales que evalúan los síntomas adicionales comúnmente reportados por pacientes con cáncer (disnea, pérdida de apetito, insomnio, estreñimiento y diarrea) y el impacto financiero percibido de la enfermedad.

La referencia temporal son los últimos 7 días.

La puntuación total varía de 0 a 100. Una puntuación alta para una escala funcional representa un mayor nivel funcional (un mayor nivel de salud), una puntuación más alta en el estado de salud global / calidad de vida, implica una mejor calidad de vida. En las escalas de síntomas una puntuación más alta representa una mayor sintomatología y/o la presencia de más problemas de salud.

QLQ-PR 25 (EORTC QLQ-PR25)

El cuestionario EORTC QLQ-PR25 (91) es una escala específica del cáncer de próstata que evalúa 25 ítems, con la intención de complementar el cuestionario EORTC QLQ-30. Tiene 6 dominios próstata-específicos: la sintomatología urinaria, intestinal, uso de

ayudas para la incontinencia, síntomas relacionados con el tratamiento, así como la actividad sexual y la función sexual.

La referencia temporal son los últimos 7 días.

El rango de puntuación va de 0 a 100 donde una mayor puntuación puede representar estar más sintomático o bien presentar un mayor nivel funcional (en el caso de la actividad sexual y la función sexual).

CAVIPRES (Cuestionario Español de calidad de vida en pacientes con cáncer de próstata).

El cuestionario CAVIPRES (102) consta de una versión corta (CAVIPRES-20) que analiza 20 ítems y una versión extendida (CAVIPRES-30) con 30 ítems. Evalúa cinco dominios: aspectos psicológicos, esperanza y futuro, vida sexual, apoyo social y de la pareja, información y comunicación.

La referencia temporal del cuestionario son las últimas 4 semanas.

Los dominios contienen preguntas con opciones de respuesta en escala tipo *Likert* de 5 puntos (1: siempre, 5: nunca). La puntuación del CAVIPRES-20 tiene un rango de 20-100 y la puntuación del CAVIPRES-30 tiene un rango de 30-150 puntos. A mayor puntuación, mejor es la percepción de calidad de vida en los pacientes.

UCLA PCI (Índice de cáncer de próstata UCLA)

El cuestionario UCLA PCI (103) evalúa los dominios urinarios, intestinales y sexuales compuesto por 20 preguntas.

La referencia temporal del cuestionario son las últimas 4 semanas.

El rango de puntuación de este cuestionario va de 0 a 100 donde las puntuaciones más elevadas representan mejores resultados en términos de calidad de vida.

2.5.2 Impacto de los tratamientos en la calidad de vida de los pacientes

Los efectos secundarios derivados de los tratamientos acaban impactando en la calidad de vida de los pacientes. Por esta razón, aparte del beneficio terapéutico a nivel oncológico es muy importante considerar la repercusión que los tratamientos ocasionan en la calidad de vida relacionada con la salud.

Ferrer et al. (27) publicaron un estudio longitudinal prospectivo con 614 pacientes afectados de cáncer de próstata localizado, de bajo riesgo y riesgo intermedio, en el cual compararon el impacto del tratamiento en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) desde antes del tratamiento hasta 2 años después de la intervención. Los pacientes fueron tratados con prostatectomía radical (134 pacientes), radioterapia conformada externa en tres dimensiones (205 pacientes) y braquiterapia (275 pacientes). Los cuestionarios de CVRS administrados antes y después del tratamiento (meses 1, 3, 6, 12 y 24) utilizando los cuestionarios SF-36 v2, FACT-G y FACT-P, el EPIC y el AUA-7. Construyeron modelos de ecuaciones de estimación generalizada (GEE) para evaluar las diferencias entre grupos en la CVRS a los 2 años de seguimiento después de ajustar las variables clínicas. En los resultados observaron que en todos los grupos de tratamiento hubo un deterioro inicial de la CVRS que posteriormente se recuperó parcialmente. La prostatectomía radical ocasionó un considerable impacto negativo sobre la función sexual y la continencia urinaria. La radioterapia conformada en tres dimensiones tuvo un impacto negativo moderado en el funcionamiento intestinal y la braquiterapia causó irritación urinaria.

Posteriormente en el 2013 Ferrer et al. (28) publicaron los resultados de la misma cohorte con un seguimiento a 5 años. Se concluyó que el impacto de la braquiterapia se restringía principalmente al dominio urinario (en las escalas de incontinencia y a nivel irritativo-obstrutivo) al analizar el modelo GEE (Generalized Estimating Equation). Comparado con la braquiterapia la prostatectomía radical presentó una mejor puntuación en el dominio irritativo obstructivo del EPIC +3.3 (95% CI = +0.0, +6.5) pero sin embargo peor puntuación a nivel de incontinencia -17.1 puntos (95% CI = -22.7, -11.5). A nivel sexual el deterioro fue mayor en los pacientes sometidos a prostatectomía radical (-19.1; 95%CI = -25.1, -13.1) y en menor medida en los tratados con radioterapia externa (-7.5; 95% CI = -12.5, -2.5). Por lo tanto, la braquiterapia fue la modalidad terapéutica que menos impacto ocasionó en la calidad de los pacientes, exceptuando los síntomas irritativo-obstrutivo.

Estos resultados proporcionan información relevante para la toma de decisiones clínicas avalando el papel de la braquiterapia como alternativa a la cirugía en pacientes con

tumor localizado a tratar con intención curativa, limitando el riesgo del impacto que la impotencia sexual y la incontinencia urinaria ocasiona en la calidad de vida de estos pacientes.

Sanda et al. (96) publicaron en 2008 los resultados de su estudio prospectivo que incluía 1201 hombres afectados de cáncer de próstata (cT1, cT2) tratados prostatectomía radical (603 pacientes), radioterapia externa (292 pacientes) o braquiterapia (306 pacientes). En el observaron que los síntomas urinarios tales como irritación y obstrucción urinaria eran mayor después de la radioterapia siendo más comunes tras la braquiterapia que tras la radioterapia externa. Sin embargo, la incontinencia urinaria fue mayor tras la prostatectomía radical, que a pesar de haberse resuelto en la mayoría de los casos a los 2 años de seguimiento un 20% continuó precisando el uso de compresas. La incontinencia fue mucho menos frecuente en los tratados con radioterapia externa o braquiterapia. Respecto a la función intestinal se vio alterada entre el 10-20% de los casos de los pacientes tratados con radioterapia externa o braquiterapia asociados principalmente a la urgencia y frecuencia del hábito deposicional. La incidencia fue mayor a los 2 meses del fin de tratamiento, aunque perduró hasta los 2 años entre el 7-16% de pacientes. Por el contrario, en el grupo de prostatectomía intestinal fue raro hallar alteración de la función intestinal. Y, finalmente, en cuanto a la función sexual en los tratados mediante prostatectomía radical presentaron aproximadamente en el 90% de los casos algún tipo de disfunción sexual a los 2 meses, siendo un problema moderado o grave hasta el 60% de casos persistiendo hasta pasados los 2 primeros años. Los pacientes tratados con radioterapia (radioterapia externa o braquiterapia) el 60%, aproximadamente, presentó algún tipo de disfunción sexual a los 2 meses que perduró los 2 primeros años.

Principalmente son tres los grandes estudios prospectivos que analizaron los resultados obtenidos en términos de calidad de vida tras tratar a los pacientes con las principales modalidades terapéuticas tales como la radioterapia externa, la braquiterapia, la prostatectomía radical y la vigilancia activa.

En el estudio de Barocas (104) evaluaron en 2550 pacientes afectados de cáncer de próstata localizado tras tratarse mediante prostatectomía radical (1523 pacientes), radioterapia externa (598 pacientes) o bien mediante vigilancia activa (429 pacientes), el

efecto en términos de calidad de vida de los tratamientos tras 6 años de seguimiento. Analizaron el impacto en la función urinaria, sexual e intestinal y el bienestar general. Los resultados obtenidos fueron consistentes con otros estudios. Se observó que el grupo sometido a prostatectomía presentaba peores síntomas urinarios y en la función sexual mientras que el empeoramiento de la función intestinal fue mayor en el grupo de radioterapia externa. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en términos de calidad de vida relacionada con la salud en general y las diferencias en parámetros específicas disminuyeron con el tiempo en concordancia a los reportados en otros estudios (104,105).

Resultados similares fueron observados en el estudio multicéntrico con 5 años de seguimiento del grupo multicéntrico de cáncer de próstata de Ferrer et al. (28) al comparar los grupos de pacientes tratados con radioterapia externa, braquiterapia y prostatectomía radical, mencionado anteriormente.

Cabe mencionar la revisión sistemática de Lardas et al. (106) en el que analizaron 11.486 artículos con un seguimiento de 6 años. Observaron que la vigilancia activa (VA) tenía el menor impacto en la calidad de vida específica del cáncer, la cirugía impactaba negativamente en la función urinaria y sexual en comparación con la vigilancia activa y la radioterapia externa. La radioterapia externa impactó negativamente en la función intestinal en comparación con la VA y la cirugía. Los tratados con braquiterapia reportaron problemas urinarios hasta un año después de la terapia, pero posteriormente la CRVS regresó gradualmente a sus niveles basales. Por lo tanto, observamos como todas las opciones de tratamiento acaban impactando en mayor o menor medida en la calidad de vida de los pacientes.

Los principales estudios randomizados que evalúan la calidad de vida relacionada con las distintas opciones de tratamientos según grupos de riesgo son los siguientes que se detallan en la Tabla 1.

Tabla 1. Resumen de estudios randomizados que evalúan la calidad de vida en pacientes con cáncer de próstata localizado.

Estudio	Tratamiento	Disfunción eréctil	Incontinencia urinaria	Síntomas obstructivo-urinaris	Síntomas intestinales	HRQoL (global)
Giberti et al. (2009) n=200 pacs Bajo riesgo Seguimiento: 5a	1.PR 2.BQT LDR en monoterapia	Peor tras PR a 2 y 5 años de seguimiento	Similar	Mejor en la rama de BQT a corto plazo y similar a largo plazo	Peor con BQT en seguimiento a corto plazo, similar a largo plazo	Similar
Crook et al. (2011) EC.ACOSOG SPIRIT n=168 pacs GS≤6, PSA<10 ng/ml, T1-T2a Seguimiento:5.3a	1.PR 2.BQT LDR en monoterapia **sólo 19% pacientes fueron randomizados.	Peor tras PR	Peor tras PR	Similar	Similar	No reportado
Lennernäs et al. (2015) n=89 pacs T1b-T3aN0M0 PSA≤50 ng/ml Seguimiento: 5a	1.PR + ADT 2.EBRT + Boost con BQT HDR+ADT **cierre temprano por baja inclusión	Disminuye en ambos grupos, pero similar	Similar	Similar	Similar	Similar
Donovan et al. (2016) EC.ProtecT n= 1643pacs CaP localizado Seguimiento: 5a	1.PR 2.EBRT + ADT 4 meses 3.VA Técnicas quirúrgicas y de radioterapia modernas	Empeoramiento en el grupo de PR a 6 meses tras el tratamiento y en el resto de puntuaciones en el tiempo	Peor en PR a 6 meses post tratamiento y en todas las puntuaciones en el tiempo	Peor en EBRT+ ADT a 6 meses con recuperación posterior próxima a niveles basales	Peor en EBRT + ADT en todos los periodos	Similar

Entre los estudios prospectivos con un mayor seguimiento publicados recientemente cabe destacar el de Hoffman et al.(107) que se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Resultados del estudio prospectivo de Hoffman et.al.

Estudio	Tratamiento	Disfunción eréctil	Incontinencia urinaria	Síntomas obstructivo-urinaros	Síntomas intestinales	HRQoL (global)
Hoffman et al. (2020) n=1386 pacs Bajo riesgo, intermedio y alto riesgo Seguimiento 5a	1.VA 2.PR 3.EBRT 4.BQT 5.EBRT + ADT	Peor con PR y BQT	Peor con PR y BQT	Peor con BQT	Peor con EBRT con 1 año de ADT	Similar a 5 años en los dominios: función física, bienestar emocional y energía.

Los cuestionarios de calidad de vida utilizados en nuestro segundo estudio fueron seleccionados por su solidez, su validez reconocida internacional y la aplicabilidad de los mismos en pacientes con cáncer de próstata y que detallamos a continuación:

- El SF-36 v.2 presenta una buena validez, fiabilidad y sensibilidad al cambio lo que le otorga una recomendación tipo A (cumple con 5 o más criterios de calidad métrica). Es un instrumento efectivo y fiable. Se dispone de varias versiones (analizando 36, 12 o 6 ítems) y a su vez se dispone de la versión validada traducida al español SF 36 v.2.
- El EPIC es un instrumento robusto que pretende evaluar la CVRS en pacientes con cáncer de próstata, ampliamente analizado y validado. Analiza de forma más exhaustiva los cuatro dominios, realizando una evaluación integral de los problemas de CVRS derivados de los tratamientos.
- El FACT-G cumple con todos los requisitos para su uso en ensayos clínicos de oncología. Destaca su brevedad, validez, facilidad de distribución y su capacidad de respuesta al cambio clínico. Seleccionarlo para un ensayo clínico añade la capacidad de evaluar el peso relativo de varios aspectos de la CVRS desde la perspectiva del paciente. El FACT-P demostró ser útil en la evaluación de la CVRS en pacientes con cáncer de próstata.

- Y el cuestionario IPSS por su uso generalizado en la práctica clínica que permite valorar la sintomatología urinaria del paciente y a su vez analizar la calidad de vida.

Considerando todas las opciones terapéuticas descritas según grupos de riesgo y la eficacia contrastada de cada una de ellas, surgió el interés por realizar nuestro primer estudio en el cual evaluamos los resultados oncológicos de los pacientes tratados en nuestra institución con braquiterapia prostática de baja tasa de dosis con semillas de I125 en monoterapia, en 700 pacientes con cáncer de próstata localizado mayoritariamente de bajo riesgo. Los resultados del estudio los detallaremos en el apartado correspondiente, los cuales están en concordancia con los reportados en la literatura (108).

Tras quedar demostrado el beneficio terapéutico de la braquiterapia, consideramos que una línea adicional de investigación era determinar el efecto de la braquiterapia en la calidad de vida de los pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo. El motivo de seleccionar este grupo de pacientes fue porque consideramos que sería el que potencialmente se beneficiaría más de un análisis de calidad de vida debido a la mayor agresividad del tumor y, por lo tanto, se trata de un grupo de pacientes en los que se realiza una mayor escalada de dosis y se someten generalmente a un tratamiento hormonal prolongado. En consecuencia, el impacto que los efectos secundarios de los tratamientos acaban ocasionado en la calidad de vida de estos pacientes, cuya supervivencia es cada vez mayor debido a los avances terapéuticos, toma especial importancia.

3. HIPÓTESIS

La **hipótesis principal** de esta tesis doctoral es que la braquiterapia es un tratamiento eficaz y de baja toxicidad que no impacta negativamente en la calidad de vida de los pacientes con cáncer de próstata.

Una **segunda hipótesis** de esta tesis es que la sobreimpresión prostática mediante braquiterapia de alta tasa de dosis combinada con radioterapia externa mejora los resultados en términos de calidad de vida respecto a la radioterapia externa exclusiva conformada en tres dimensiones, en pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo.

4. OBJETIVOS

El **objetivo general** de esta tesis doctoral es evaluar los resultados obtenidos con braquiterapia en cáncer de próstata localizado y su impacto en la calidad de vida de los pacientes.

Para ello se han llevado a cabo los estudios incluidos en esta tesis y se han desarrollado una serie de **objetivos específicos** que detallamos a continuación:

- 1- Evaluar los resultados de supervivencia y de control bioquímico a largo plazo (a 5 y 10 años) en pacientes con cáncer de próstata localizado tratados con un implante permanente con semillas.
- 2- Analizar la toxicidad aguda y tardía a nivel genitourinario y gastrointestinal derivada del tratamiento de braquiterapia en monoterapia en pacientes con cáncer de próstata localizado.
- 3- Determinar la modalidad terapéutica asociada con una mejor calidad de vida en pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo tratados con EBRT exclusiva o con EBRT combinada con braquiterapia HDR tras 5 años de seguimiento.
- 4- Evaluar la supervivencia libre de recidiva bioquímica, la supervivencia cáncer específica y la supervivencia global a 5 años en los pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo tratados con EBRT exclusiva o con EBRT combinada con braquiterapia HDR.

5. MATERIAL Y MÉTODOS Y RESULTADOS



Permanent seed brachytherapy for clinically localized prostate cancer: Long-term outcomes in a 700 patient cohort

Evelyn Martinez¹, Antonino Daidone², Cristina Gutierrez¹, Joan Pera¹, Ana Boladeras¹, Ferran Ferrer¹, Franciso Pino³, Jose Francisco Suarez⁴, Alfredo Polo⁵, Ferran Guedea^{1,*}

¹Department of Radiation Oncology, Catalan Institute of Oncology, Universidad de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

²Department of Radiation Oncology, Policlinico di Palermo, Universita degli Studi di Palermo, Palermo, Italy

³Department of Medical Physics, Catalan Institute of Oncology, Universidad de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

⁴Department of Urology, Hospital de Bellvitge, Barcelona, Spain

⁵Department of Radiation Oncology, Hospital Universitario Ramon y Cajal, Madrid, Spain

ABSTRACT PURPOSE: Few large European studies have evaluated long-term outcomes for permanent prostate brachytherapy (PPB) as monotherapy for clinically localized prostate cancer. The objective of the present study was to evaluate long-term survival in this patient profile.

METHODS AND MATERIALS: Retrospective study of 700 patients who underwent transperineal ultrasound-guided iodine-125 PPB (145 Gy) between January 2000 and July 2012. Median age was 64.8 years (range, 35-79). Most patients (638 of 700; 91%) had low-risk disease (D'Amico criteria). Eighty-five patients (12%) received hormonal treatment. Overall survival, cause-specific survival, and biochemical relapse-free survival were calculated and estimated using actuarial and Kaplan-Meier methods. Differences between groups were assessed using the log-rank test. **RESULTS:** Median followup was 63 months (range, 6-164). At 5- and 10-year followup, respectively, overall survival was 94% (95% confidence interval [CI], 92-96) and 84% (95% CI, 78-90); cause-specific survival was 100% and 97% (95% CI, 95-99); and biochemical relapse-free survival was 95% (95% CI, 93-97) and 85% (95% CI, 79-91).

CONCLUSIONS: The long-term results presented in this report confirm previous studies and provide additional support for the use of PPB in patients with favorable-risk prostate cancer. Seed brachytherapy provides excellent long-term results in this patient profile. © 2015 American Brachytherapy Society. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: Prostate cancer; Brachytherapy; Seed implant; Biochemical outcome; Clinically localized

Introduction

Men with clinically confined prostate cancer (PCa) have numerous treatment options, including prostatectomy, external beam radiotherapy (EBRT), and permanent prostate brachytherapy (PPB) (1). Unlike EBRT and prostatectomy, the use of PPB is generally limited to patients with low-

risk disease because of lack of coverage of the immediate periprostatic tissue. However, brachytherapy is sometimes used in combination with EBRT to assure coverage of extracapsular disease in intermediate- and high-risk cases (2). Although all three of these standard treatment options appear to offer excellent medium- and long-term outcomes (2-4), they can cause undesirable side effects that can negatively affect health-related quality of life (5). Consequently, PPB is often the preferred modality in low-risk patients, particularly because the available evidence suggests that brachytherapy presents a lower risk of incontinence and impotence compared with surgery and better sparing of healthy tissues when compared with EBRT (5, 6).

In recent years, numerous groups have reported medium- and long-term outcomes for PPB. Many of these studies, however, were multicentric, had variable patient selection criteria, and/or a small sample size (3, 7-11).

Received 24 July 2014; received in revised form 22 November 2014; accepted 25 November 2014.

Financial disclosure: The authors report no proprietary or commercial interest in any product mentioned or concept discussed in this article.

Conflict of interest: On behalf of all authors, the corresponding author states that there is no conflict of interest.

* Corresponding author. Department of Radiation Oncology, Institut Català d'Oncologia, Gran via s/n, Km 2,7, 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain. Tel.: +34-93-2607722; fax: +34-93-2607725

E-mail address: guedea@iconcologia.net (F. Guedea).

Relatively few single-center studies with a large and homogenous sample consisting of mostly low-risk patients have been reported (12,13). Moreover, of these large studies, few were European.

Given this context, we present here our long-term experience with PPB in a homogenous sample of patients treated in a single European hospital. We report 5- and 10-year biochemical failure rates in 700 men treated with PPB monotherapy for PCa at our institution from the Years 2000-2012.

Patients and methods

We retrospectively reviewed the medical records of all patients diagnosed with low- and intermediate-risk PCa at our institution from January 2000 to July 2012. Of these 711 consecutive patients, 11 were lost to follow-up. Therefore, we identified a total of 700 patients with clinically localized PCa treated with iodine-125 radioactive prostate seed implantation during this 12-year period.

Inclusion criteria included biopsy-proven and clinically localized PCa treated by PPB monotherapy. Patients were risk stratified according to Gleason score (GS), pretreatment prostate-specific antigen (iPSA) value, and clinical tumor (T) stage. The American Joint Committee on Cancer TNM staging system (14) was used for classification.

Seed implantation was performed by just three different radiation oncologists during the study period. Uniform criteria were used for patient selection, treatment planning, and implantation technique in accordance with European Society of Therapeutic Radiation Oncology recommendations.

Patient characteristics

Median patient age was 64.8 years (range, 35e79). Patient workup included a thorough history and physical examination followed by routine laboratory studies, including serum PSA determinations and transrectal ultrasound. PSA testing was routinely performed every 6 months in all patients. Pelvic MRI was performed only if the digital rectal examination suggested more advanced disease. The D'Amico risk group classification system (15)-which includes blood PSA levels, GS, and T-staged was used to assign patients to risk groups and select the most appropriate treatment. Table 1 shows patient clinical characteristics. Distribution by GS was as follows: <7 (685 patients; 97.8%), 7 (13 patients; 1.9%), and 8 (2 patients; 0.3%). Most patients (638 of 700; 91%) were classified as low-risk patients (Table 1). All patients were treated with PPB monotherapy, including 2 patients whose GS (≥ 8) is normally considered a contraindication for monotherapy; however, both of those patients had previously undergone pelvic radiotherapy for rectum-sigmoid cancer, and we preferred to use PPB to avoid reirradiating the region. In addition, 36 patients (5.2%) with an iPSA between 10

Table 1
Clinical characteristics at baseline

Characteristics	No. of patients (%)
Tumor stage	
T1a	2 (0.3)
T1b	5 (0.7)
T1c	566 (80.9)
T2a	104 (14.8)
T2b	11 (1.6)
T2c	12 (1.7)
Gleason score	
3	5 (0.7)
4	21 (3)
5	68 (9.7)
6	591 (84.5)
7	13 (1.8)
8	2 (0.3)
Initial PSA level (ng/mL)	
#10	664 (94.8)
O10	36 (5.2)

PSA = prostate-specific antigen.

and 20 ng/mL and but without any other unfavorable characteristics were also treated with PPB after careful study and consultation with the treating radiation oncologist. Some patients with Stage T2b-T2c (23 patients; 3.3%) also underwent monotherapy. In all cases, the patients were informed of the risks of all treatment modalities.

Exclusion criteria

Patients who presented with any of the several absolute and relative contraindications for PPB, including pubic arch interference (assessed by ultrasound or CT), urinary symptoms, or previous prostate surgery, were excluded from treatment (16). Patients with an International Prostate Symptom Score (IPSS) O16 or substantial median lobe hyperplasia were also excluded. Patients with an oversized prostate gland (>60 cc) were either excluded or prescribed hormonal treatment to downsize the gland (85 patients; 12.1%).

Treatment

Prostate volumetric studies were performed with transrectal ultrasound 2 weeks before treatment to verify implant feasibility. Implantation was performed with patients in the lithotomy position under spinal anesthesia. Two harpoons were used to block prostate movement. Real-time ultrasound-guided implantation was used in all cases. The SPOT program (Nucletron B.V., Veenendaal, The Netherlands) was used for real-time dosimetry. Stranded seeds (I-125 RAPIDStrand; Oncura, Inc., United Kingdom) were used. The prescribed minimum peripheral dose for the prostate was 145 Gy in accordance with the European Society of Therapeutic Radiation Oncology/European Association of Urology/European Organisation for Research and Treatment of Cancer recommendations (17). Consequently,

using *in vivo* dosimetry, the prescribed dose parameters were $V_{100} \geq 95\%$ and $V_{150} \leq 50\%$. The minimum and maximum values for D_{90} were established between 105% and 115%. For the rectum and urethra, the constraints were as follows: rectum $D_{2cc} \leq 145$ Gy, $D_{1cc} \leq 200$ Gy and urethra $D_2 \leq 150\%$ (217 Gy).

The number of seeds implanted ranged from 55 to 80, depending on the prostate size. The exact number of seeds implanted was based on the dosimetric calculations. The seed activity was 0.414 mCi in smaller prostates (< 45 cc) and 0.62 mCi in larger prostates (>45 cc).

Patients were assessed during treatment and at 3 and 6 months post-treatment, with all subsequent followup performed at 6-month intervals. Followup data were obtained by reviewing medical records or by telephone interview with the patient. Digital rectal examinations were performed only in those patients who came to the hospital although serial PSA measurements were obtained for all patients for a minimum of 2 years. Of the 700 patients, 573 (81.9%) had PSA measurements ≥ 2 years.

Biochemical failure was defined as an increase in PSA levels of ≥ 2 ng/mL above the nadir in accordance with the updated RTOG-American Society for Radiation Oncology (ASTRO) Phoenix consensus panel (18). Toxicity was assessed via chart review. Acute (<6 months

postimplantation) and late (>6 months) genitourinary (GU) and gastrointestinal (GI) toxicities were assessed according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events.

Statistical analysis

Time to events was measured from the start of treatment to failure, death, or to the most recent followup visit. Treatment outcomes were measured in terms of overall survival (OS), cause-specific survival, and biochemical relapse-free survival (BRFS). Estimates were calculated with actuarial and Kaplan-Meier methods. Between-group differences were assessed using the log-rank test.

Results

Dosimetric outcomes

Preimplant dosimetric data were available for 369 patients. In that group, the mean preplanning V_{100} was 95.7% with a mean D_{90} of 114.35% (165.8 Gy). All patients underwent CT-based dosimetry at approximately 30 days postimplantation although data are only available for 133 cases. At 1 month postimplant ($n = 133$), mean V_{100} was 87.94%, with a mean D_{90} of 100.54% (145.8 Gy)

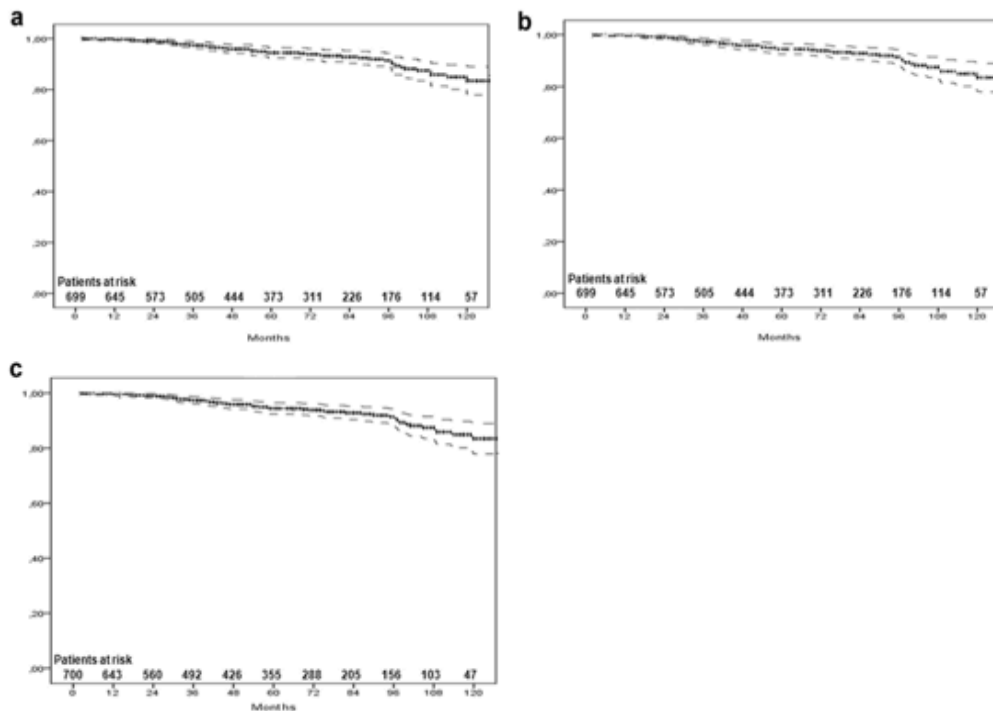


Fig. 1. (a) Overall survival for entire patient cohort (700 patients). (b) Cause-specific survival for patient cohort (700 patients). (c) Biochemical relapse-free survival (700 patients).

Survival

Five- and 10-year rates of OS were 94% (95% confidence interval [CI], 92-96) and 84% (95% CI, 78-90), respectively (Fig. 1a); the corresponding rates of cause-specific survival were 100% and 97% (95% CI, 95-99), respectively (Fig. 1b). The 5- and 10-year rates of BRFS were 95% (95% CI, 93-97) and 85% (95% CI, 79-91), respectively (Fig. 1c). Figure 2 shows the BRFS by D'Amico risk group, without significant differences between groups ($p = 0.810$).

The mean iPSA of the 45 patients who subsequently experienced biochemical failure was 7.0 ng/mL (range, 4.14-10.7). Of the 36 patients (5.2%) who had an iPSA > 10 ng/mL, only one experienced biochemical relapse. One patient developed a second prostate neoplasm (sarcoma).

Other failure types recorded included biopsy-confirmed local and nodal relapse in 19 (2.7%) and 9 (1.3%) patients, respectively. Three patients (0.43%) showed evidence of metastatic progression and systemic disease. Two patients who had an initial GS of 8 (treated in 2008 and 2009, respectively) are currently free of biochemical relapse.

Acute toxicity

Table 2 shows 5-year rates of acute and late toxicities. In most cases (650 patients; 92.9%), GU toxicity was acceptable (Grade 2 or less). However, 48 patients experienced Grade 3 toxicity (severe urethritis) requiring insertion of a urinary catheter or cystocath. Two patients developed acute Grade 4 toxicity: one rectal ulcer and one rectal fistula. Similarly, acute GI toxicity was minimal (Grade 0 or 1)

Table 2
Acute and late toxicities at 5 years

Acute Grade	Acute		Late	
	Patients	%	Patients	%
Gastrointestinal toxicity				
0	622	88.9	662	94.6
I	52	7.4	20	2.8
II	16	2.3	7	1
III	10	1.4	11	1.6
IV	0	0	0	0
Genitourinary toxicity				
0	239	34.1	504	72
I	253	36.2	125	17.9
II	158	22.6	47	6.7
III	48	6.8	23	3.3
IV	2	0.3	0	0
V	0	0	1	0.1

in most cases (674 patients; 96.3%), with only 10 patients developing Grade 3 acute GI toxicity (severe proctitis).

Late toxicity

Late GU toxicity was low (Grade 1 or less) in most cases (629 patients; 89.9%). However, Grade 2 toxicity was observed in 47 cases, and 23 patients developed Grade 3 toxicity. The most common Grade 3 toxicity was urethral obstruction, with 17 patients requiring transurethral resection of the prostate or urethrotomy. One death was reported (Grade 5 toxicity) because of urinary sepsis. Similarly, late GI toxicity was minimal (Grade 0 or 1) in most cases (682 patients; 97.4%); 18 patients developed Grade 2/3 late GI toxicity.

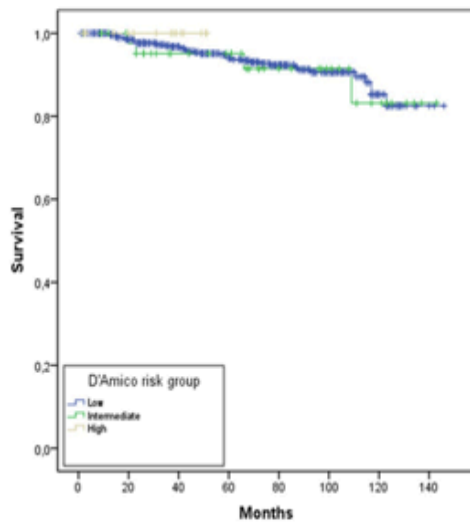


Fig. 2. Biochemical relapse-free survival by D'Amico risk group.

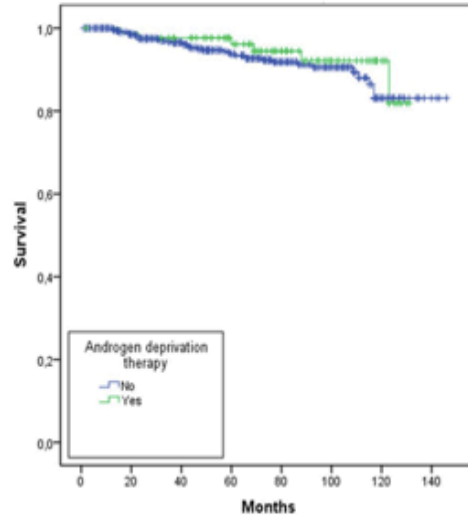


Fig. 3. Biochemical relapse-free survival by administration or not of androgen deprivation therapy.

Table 3

Studies with large samples of patients with clinically localized prostate cancer treated with permanent prostate brachytherapy as monotherapy

Author (yr)	Low-risk patients/ (total no. of patients)	PSA relapse definition	Median followup, mo	% BRFS (yr)
Ellis <i>et al.</i> (2007) (8)	110 (239)	Phoenix	47.2	86.9 (5 yr)
Zelevsky <i>et al.</i> (2012) (28)	840 (1466)	ASTRO	49	98 (5 yr)
Zelevsky <i>et al.</i> (2007) (25)	319 (367)	ASTRO	63	96 (5 yr)
Henry (2010) (12)	575 (1298)	ASTRO, Phoenix	4.9 yr	86.4, 72.3 (10 yr)
Zelevsky <i>et al.</i> (2007) (9)	1444 (2693)	ASTRO, Phoenix	63	82 (8 yr), 74
Prada <i>et al.</i> (2010) (13)	487 (734)	Phoenix	55	92 (10 yr)
Potters <i>et al.</i> (2005) (7)	481 (1449)	ASTRO	82	89 (12 yr)
Sharkey <i>et al.</i> (2005) (19)	723 (1177)	ASTRO	36	89 (3 yr)
Sylvester <i>et al.</i> (2011) (11)	128 (215)	Phoenix	11.7 yr	85.9 (15 yr)
D'Amico <i>et al.</i> (2003) (23)	196 (322)	ASTRO	3.95 yr	95 (5 yr)
Dickinson <i>et al.</i> (2013) (3)	1038 (1038)	ASTRO, Phoenix	60	94.1 (ASTRO) (5 yr), 94.2 (Phoenix) (5 yr)
Martin <i>et al.</i> (2007) (24)	273 (396)	ASTRO, Phoenix	60	91.4 (5 yr), 94.6
Merrick <i>et al.</i> (2005) (22)	Not available/(202)	ASTRO	5.2 yr	93.2 iodine-125 (8 yr)
Lubbe <i>et al.</i> (2012) (20)	341 (341)	Phoenix	41.6	91.1 (6 yr)
Hinnen <i>et al.</i> (2012) (21)	262 (975)	Phoenix	69 (6 yr)	90 or 70 (bounce vs. no bounce) (6 yr)
Martinez <i>et al.</i> (present study)	664 (700)	Phoenix	63	94 (5 yr), 84 (10 yr)

PSA = prostate-specific antigen; BRFS = biochemical relapse-free survival; ASTRO = American Society for Radiation Oncology.

Impact of ADT on OS and BRFS

No significant differences were found in OS ($p = 0.77$) or BRFS ($p = 0.425$) when comparing administration or not of neoadjuvant androgen deprivation therapy (ADT) (Fig. 3)

Discussion

The present study included one of the largest homogeneous samples of low-risk PCa patients treated with seed monotherapy. Both the 5- and 10-year BRFS rates- 95% and 85%, respectively-obtained in this sample were comparable or even superior to the results reported in other large and long-term studies (3, 19). Importantly, rates of acute and late toxicities were low. These findings provide further support for the continued use of PPB to treat patients with low-risk PCa.

Numerous studies have investigated the medium- and long-term outcomes of PPB. Table 3 summarizes the results from the largest and most important of these studies (3, 7-9, 11-13, 19-25). However, many of those studies involved patients with low-, intermediate-, and even high- risk PCa. To facilitate comparison with our study of (mostly) low-risk patients, Table 3 includes only the results (when available) for low-risk patients treated with PPB as monotherapy. These studies are highly variable in terms of the criteria used to define biochemical failure, patient characteristics, and risk stratification. Although the D'Amico system is the most widely used risk stratification system, some studies have used other systems-including their own institutional criteria-to define risk (26). The use of variable criteria indicates a high likelihood of important differences in patient characteristics at baseline between studies, which can also skew results. Finally, technical advances

that occur over time will also have an impact on results, further complicating comparisons (27).

The most recent report on low-risk PCa patients is the study by Dickinson *et al.* (3). Those authors evaluated 1038 PCa patients treated with PPB monotherapy at three large cancer centers in the United Kingdom between 2002 and 2007. At a median followup of 60 months, the BRFS rate (Phoenix definition) was 94.2%-virtually the same as in our study. However, Dickinson *et al.* included a wider definition of low risk (including Stage cT2b disease), although nearly all patients (96%) were Stage T1c or T2a. For this reason, it appears that the influence of the slightly higher risk patients was probably negligible.

The second largest study of patients with clinically localized PCa was that reported by Zelevsky *et al.* in 2012 (28). That study included a total of 1466 patients, and treatment involved brachytherapy alone or combined with conformal radiotherapy. Of these 1466 patients, 840 were considered to be at low risk (National Comprehensive Cancer Network classification) and treated with monotherapy seed brachytherapy. The 5-year BRFS in the low-risk group was a remarkable 98%. Similarly, Sharkey *et al.* (19) assessed 1177 PCa patients, 723 of whom were at low risk, with excellent 5-year (BRFS, 96%) outcomes.

Most of the other studies reported in Table 3 were smaller, some with as few as 110 patients (8). Nevertheless, as Table 3 shows, the results of these studies tend to converge, with 5-year BRFS rates ranging from a low of 86.9% (8) to a high of 98% (28). In most cases, however, 5-year BRFS is around 94-95%, similar to what we report here.

Relatively few studies have reported long-term (10 or more years) rates for PPB monotherapy. In an article published in 2001, Grimm *et al.* (29) reported a 10-year BRFS of 87% (modified ASTRO definition), whereas Henry *et al.* reported 10-year BRFS rates of 72.3% (ASTRO

Androgen deprivation therapy

-Phoenix definition) in 575 low-risk patients. Prada *et al.* (13) also reported excellent 10-year BRFS rates of 92% (ASTRO-Phoenix) in a group of 487 low-risk patients. Potters *et al.* reported a 12-year BRFS (ASTRO-Kattan definition) of 89% in a group of 481 low-risk patients. Zelefsky *et al.* reported an 8-year PSA relapse-free survival rate of 74% (ASTRO-Phoenix definition) in a group of 1444 patients classified as low risk. The results of the Potters study stand out here, particularly given that treatment was performed from 1992 to 2000 before several technical improvements to seed implantation were made. However, it seems likely that the nonstandard criteria used to define biochemical failure in that study may have favorably impacted the reported survival rate. Compared with the studies described previously, our long-term results (85% at 10 years; ASTRO-Phoenix) are strong. Nevertheless, given the variability in long-term outcomes reported in these studies (from 72% to 89%), more data will be needed to accurately estimate long-term rates of relapse-free survival. Similarly, interstudy comparisons would be easier if agreement could be reached on uniform criteria to define biochemical failure and risk stratification.

Toxicity

Importantly, recent reports show that among the primary treatments for PCa (brachytherapy, radical prostatectomy, and EBRT), brachytherapy has the smallest effect on overall quality of life (6). According to the report by Ferrer *et al.* (6), the biggest negative effect of brachytherapy is related to urinary irritative-obstructive symptoms. As our results show, in the vast majority of our patients, both early and late GU and GI toxicities were acceptable and in line with toxicity rates reported in other studies. This confirms the findings reported by Ferrer *et al.*

Two highly rare toxicities were observed in our patient cohort. One death occurred because of sepsis after treatment. In the second case, a patient developed radiation-induced sarcoma, an extremely rare and late adverse event. Sarcomas are more frequent (although still rare) after external beam radiation.

Patient age

Although younger age does not appear to have any adverse effects on BRFS or morbidity after PPB, some clinicians are still reluctant to administer this treatment in younger patients. The American Brachytherapy Society guidelines, however, specifically exclude age as a factor, preferring rather to emphasize performance status and life expectancy (older than 10 years) (30). In our series, we compared BRFS outcomes in patients younger than 65 years (327 patients) with those older than 65 years (373 patients), and we found no significant differences ($p = 0.26$).

Although many studies use ADT to reduce oversized prostate glands before PPB, the effect of ADT on outcomes is not clear as no randomized trials have been performed to date. Beyer *et al.* (31) reported that OS is worse in patients who undergo PPB and receive neoadjuvant ADT vs. hormone-naïve pts, and this outcome does not appear to be because of other known risk factors (i.e., stage, grade, PSA, age). In contrast, in our series, we found no differences in OS ($p = 0.77$) or BRFS ($p = 0.425$) between men who received neoadjuvant ADT vs. those who did not. However, it is important to note that our patients were not randomly selected as hormonal therapy was used when necessary (i.e., in patients with a large prostate gland). One interesting finding from the study by Beyer was that cardiovascular disease was the leading cause of death in the ADT group. These authors, like Dickinson *et al.*, concluded that more research needs to be performed to better understand the effects of ADT in this patient population.

Limitations

This was a retrospective and nonrandomized study. In addition, although most patients were at low risk, a small percentage did not strictly meet the D'Amico definition. As a result, this could skew our results.

Conclusions

At present, none of the primary radical therapeutic options for organ-confined PCa has been shown to be superior to the others, particularly at 5 years. In addition, as long-term data are compiled, it increasingly appears that PPB is at least equivalent to surgery and EBRT and may even offer better tumor control than intensity-modulated radiotherapy in low-risk patients (32). However, given the lack of randomized trials comparing these three primary treatment modalities, no definitive conclusions can be reached. Nevertheless, a recent meta-analysis does provide some useful information in this regard (27): the Prostate Cancer Results Study Group carried out a comprehensive literature review and meta-analysis of all studies involving treatment of localized PCa published during 2000–2010. They then compared outcomes for patients with low-, intermediate-, and high-risk PCa who underwent radical therapy. According to the findings of that meta-analysis, in terms of BRFS progression, brachytherapy is the superior treatment for patients with low-risk disease (27). For intermediate-risk disease, the researchers found that combined EBRT/brachytherapy appears to be equivalent to brachytherapy alone. Finally, in high-risk patients, combination therapies involving EBRT and brachytherapy plus or minus ADT appear to be superior to monotherapy (seed implant, surgery, or EBRT).

The present study includes one of the largest samples ever reported of low-risk PCa patients treated with PPB

monotherapy at a single institution with homogenous patient selection criteria. Our results, taken together with numerous other studies and meta-analyses, strongly support the efficacy of transperineal PPB to successfully treat patients with clinically localized PCa.

Acknowledgments

The authors thank Bradley Londres for his help in improving the English text.

References

- [1] Heysek RV. Modern brachytherapy for treatment of prostate cancer. *Cancer Control* 2007;14:238–243.
- [2] Cosset J-M, Hannoun-L. evi J-M, Peiffert D, et al. Curieth erapie du cancer prostatique par implants permanents : le point en 2013 (Permanent implant prostate cancer brachytherapy: 2013 state-of-the art). *Cancer Radiother* 2013;17:111–117.
- [3] Dickinson P, Malik J, Mandall P, et al. Five year outcomes following I-125 seed brachytherapy for low risk prostate cancer at three United Kingdom cancer centres. *BJU Int* 2014;113:748–753.
- [4] Bowes D, Crook J. A critical analysis of the long-term impact of brachytherapy for prostate cancer: A review of the recent literature. *Curr Opin Urol* 2011;21:219–224.
- [5] Ferrer M, Suarez JF, Guedea F, et al. Health-related quality of life 2 years after treatment with radical prostatectomy, prostate brachytherapy, or external beam radiotherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:421–432.
- [6] Ferrer M, Guedea F, Suarez JF, et al. Quality of life impact of treatments for localized prostate cancer: Cohort study with a 5 year follow-up. *Radiother Oncol* 2013;108:306–313.
- [7] Potters L, Morgenstern C, Calagaru E, et al. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2005;173:1562–1566.
- [8] Ellis RJ, Kaminsky DA, Zhou EH, et al. Ten-year outcomes: The clinical utility of single photon emission computed tomography/computed tomography capromab pendetide (Prostascint) in a cohort diagnosed with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:29–34.
- [9] Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB, et al. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1b/T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:327–333.
- [10] Potters L, Morgenstern C, Calagaru E, et al. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2008;179:S20–S24.
- [11] Sylvester JE, Grimm PD, Wong J, et al. Fifteen-year biochemical relapse-free survival, cause-specific survival, and overall survival following I(125) prostate brachytherapy in clinically localized prostate cancer: Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:376–381.
- [12] Henry AM, Al-Qaisieh B, Gould K, et al. Outcomes following iodine-125 monotherapy for localized prostate cancer: The results of Leeds 10-year single-center brachytherapy experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:50–56.
- [13] Prada PJ, Juan G, Gonzalez-Suarez H, et al. Prostate-specific antigen relapse-free survival and side-effects in 734 patients with up to 10 years of follow-up with localized prostate cancer treated by permanent iodine implants. *BJU Int* 2010;106:32–36.
- [14] Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: The 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1471–1474.
- [15] D'Amico A, Altschuler M, Whittington R, et al. The use of clinical parameters in an interactive statistical package to predict pathological features associated with local failure after radical prostatectomy for prostate cancer. *Clin Perform Qual Health Care* 1993;1:219–222.
- [16] Thompson I, Thrasher JB, Aus G, et al. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. *J Urol* 2007;177:2106–2131.
- [17] Ash D, Flynn A, Battermann J, et al. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000;57:315–321.
- [18] Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: Recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:965–974.
- [19] Sharkey J, Cantor A, Solc Z, et al. 103Pd brachytherapy versus radical prostatectomy in patients with clinically localized prostate cancer: A 12-year experience from a single group practice. *Brachytherapy* 2005;4:34–44.
- [20] Lubbe W, Cohen R, Sharma N, et al. Biochemical and clinical experience with real-time intraoperatively planned permanent prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2012;11:209–213.
- [21] Hinnen KA, Schaapveld M, van Vulpen M, et al. Prostate brachytherapy and second primary cancer risk: A competitive risk analysis. *J Clin Oncol* 2011;29:4510–4515.
- [22] Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, et al. Monotherapeutic brachytherapy for clinically organ-confined prostate cancer. *W V Med J* 2005;101:168–171.
- [23] D'Amico AV, Tempany CM, Schultz D, 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;62:1063–1067.
- [24] Martin A-G, Roy J, Beaulieu L, et al. Permanent prostate implant using high activity seeds and inverse planning with fast simulated annealing algorithm: A 12-year Canadian experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:334–341.
- [25] Zelefsky MJ, Yamada Y, Cohen GN, et al. Five-year outcome of intraoperative conformal permanent I-125 interstitial implantation for patients with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:65–70.
- [26] Rodrigues G, Warde P, Pickles T, et al. Pre-treatment risk stratification of prostate cancer patients: A critical review. *Can Urol Assoc J* 2012;6:121–127.
- [27] Grimm P, Billiet I, Bostwick D, et al. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. *BJU Int* 2012;109(Suppl. 1):22–29.
- [28] Zelefsky MJ, Chou JF, Pei X, et al. Predicting biochemical tumor control after brachytherapy for clinically localized prostate cancer: The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Brachytherapy* 2012;11:245–249.
- [29] Grimm PD, Blasko JC, Sylvester JE, et al. 10-year biochemical (prostate-specific antigen) control of prostate cancer with (125)I brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:31–40.
- [30] Davis BJ, Horwitz EM, Lee WR, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2012;11:6–19.
- [31] 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: 1299–1305.
- [32] Zelefsky MJ, Yamada Y, Pei X, et al. Comparison of tumor control and toxicity outcomes of high-dose intensity-modulated radiotherapy and brachytherapy for patients with favorable risk prostate cancer. *Urology* 2011;77:986–990.

**5-Year Quality of Life in Patients with High-Risk
Localized Prostate Cancer Treated with External Beam
Radiotherapy alone versus External Beam Radiotherapy
with High-Dose-Rate Brachytherapy Boost: A
Prospective Multicenter Study**

Type

Clinical investigation

Keywords

Quality of life; Prostate cancer; External beam radiotherapy, High-dose-rate brachytherapy.

Abstract

Purpose: Brachytherapy (BT) and external beam radiation therapy (EBRT) are effective treatments for high-risk prostate cancer (PCa). However, the impact of these treatments on health-related quality of life (HRQL) remains unclear. In this study, we compared EBRT alone to EBRT plus a boost with high-dose rate (HDR)-BT to determine the impact on health-related quality of life (HRQL) in patients with high-risk PCa.

Material and Methods: Prospective, multicentre study comparing patients with high-risk PCa treated with EBRT alone or EBRT+HDR-BT from 2004 to 2006. HRQL was assessed at baseline (pretreatment) and periodically over the 5-year follow-up using the SF-36 (v2), EPIC, and FACT-G and FACT-P questionnaires.

Results: A total of 129 patients were included; of these, 41 received EBRT alone and 88 EBRT+HDR-BT. All patients received hormone therapy. Baseline clinical characteristics were similar except for a slightly higher mean number of comorbidities in the EBRT group. During follow-up, the only significant between-group difference was a greater worsening on the EPIC hormonal domain in the EBRT alone group ($p=0.028$). There were no significant differences in time and the interaction of treatment on the SF-36, FACT-G and FACT-P questionnaires or the EPIC urinary incontinence, urinary irritative-obstructive, bowel and sexual domains over the 5 year follow-up. Oncological outcomes were similar in both groups.

Conclusions: After five years of follow-up, EBRT alone or combined with HDR-BT boost had a similar impact on HRQL in patients with high-risk localized prostate cancer. However, patients in the EBRT alone groups experienced greater worsening on the hormonal domain of the EPIC questionnaire.

5-Year Quality of Life in Patients with High-Risk Localized Prostate Cancer Treated with External Beam Radiotherapy alone versus External Beam Radiotherapy with High-Dose-Rate Brachytherapy Boost: A Prospective Multicenter Study

Evelyn Martínez, MD^{1,*}, Olatz Garin, PhD^{2,3,4}, Yolanda Pardo, PhD^{2,3,5}, Pablo Fernández, MD⁶, Benjamin Guix MD/PhD⁷, Cristina Gutiérrez, MD/PhD¹, Ana Boladeras, MD/PhD¹, Ferran Ferrer, MD/PhD¹, Tania Hernández, MD^{1,*}, Adriana Ayala, MD⁶, Mikel Egiguren, MD⁶, Gema Fernández, MD⁸, Víctor Muñoz, MD⁹, Víctor Macías, MD/PhD¹⁰, Joan Pera, MD/PhD¹, Àngels Pont, BStat^{2,3}, Montserrat Ferrer, MD/PhD^{2,3,5}, Ferran Guedea MD/PhD¹, and The Multicentric Spanish Group of Clinically Localized Prostate Cancer.

¹Servicio de Oncología Radioterápica. Institut Català d'Oncologia, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain.

²Unidad de de Investigación en Servicios Sanitarios, IMIM-Hospital del Mar, Barcelona, Spain.

³CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, Spain.

⁴Pompeu Fabra University (UPF), Barcelona, Spain.

⁵Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Spain.

⁶Servicio de Oncología Radioterápica, Instituto Oncológico de Guipuzkoa, San Sebastián, Spain.

⁷Fundación IMOR, Institut Mèdic Onco-Radioterapia, Barcelona, Spain.

⁸Servicio de Oncología Radioterápica, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Spain.

⁹Servicio de Oncología Radioterápica, Hospital do Meixoeiro, Vigo, Spain.

¹⁰Servicio de Oncología Radioterápica, Hospital Universitari i Politènic La Fe, Valencia, Spain, and Hospital Universitari General de Catalunya Quiron Salut, Sant Cugat del Vallés, Barcelona, Spain.

*Present address: Departamento de Radio Oncología, Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE), Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO) del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Mexico DF.

Corresponding author: Evelyn Martínez, MD, Servicio de Oncología Radioterápica, Institut Català d'Oncologia (ICO), Gran Via de l'Hospitalet 199-203, E-08908 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain. Tel.: +34 932607722, fax: +34 932607725, e-mail: emperez@iconcologia.net

Declaration of conflict of interest

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Purpose

Radical radiotherapy is a well-established treatment option for clinically- localized and locally-advanced prostate cancer (PCa) [1]. Technological advances in radiotherapy have been rapidly incorporated into clinical practice to reduce treatment-related morbidity and improve oncological outcomes [2-3]. Several randomised trials have demonstrated that dose-escalated radiotherapy—external beam radiotherapy (EBRT) or EBRT plus high-dose rate (HDR) brachytherapy (BT) boost—improves both local and biochemical control in intermediate and high-risk prostate cancer [3-6], despite an increased risk of late genitourinary and gastrointestinal toxicity. The addition of a boost with HDR-BT boost allows for highly conformal dose escalation and greater sparing of the surrounding healthy organs [5].

All of the main treatments for PCa have side-effects. Radical prostatectomy (RP) seems to produce greater urinary incontinence. BT is associated with an increase in urinary irritative–obstructive symptoms, while EBRT has a greater impact on bowel-related symptoms [7-9]. In selected patients, BT is an alternative to RP, limiting the risk of urinary incontinence and also the potential impact of sexual dysfunction on health-related quality of life (HRQL) (28).

In this context, the main objective of this study was to determine whether EBRT alone or EBRT+ HDR-BT was associated with better HRQL outcomes in patients with high-risk PCa five years after treatment. Secondary outcome measures included biochemical relapse-free survival (BRFS), overall survival (OS), and cancer-specific survival (CSS) at 5 years.

Materials and Methods

Design and Study Population

This was a prospective, multicentre study of patients with high-risk PCa treated at the participating centres from 2004 to 2006 and followed for ≥ 5 years after treatment. The

study protocol was approved by the Clinical Research Ethics Committee of the six participating hospitals. Written informed consent was obtained from all patients.

Staging and risk group classification were performed using the TNM staging system of the American Joint Committee on Cancer [10] and the risk group classification system developed by D'Amico et al. [11]

Inclusion criteria were biopsy-proven, high-risk PCa (\geq stage T2c, prostate specific antigen [PSA] >20 ng/mL, or Gleason >7) without previous transurethral resection.

Clinical evaluation

Serum PSA levels were measured at all follow-up visits, performed every six months for the first two years and annually thereafter. Biochemical failure was defined as an increase in PSA levels ≥ 2 ng/ml above the nadir after radiotherapy, in accordance with the updated recommendations from the Radiation Therapy Oncology Group-ASTRO Phoenix consensus panel [12]

Treatment

Treatment decisions were made jointly by patients and physicians. All patients received neoadjuvant androgen deprivation therapy (ADT). Adjuvant ADT was prescribed for 2-3 years in accordance with clinical guidelines [13]. In most cases, patients received an antiandrogen combined with LHRH analogues.

In all cases, EBRT was performed with the patient in the supine position with the legs and feet immobilized. All patients underwent a computed tomography (CT) scan in the treatment position. The results of this scan were entered into the three-dimensional (3D) treatment planning system and used to contour the prostate, vesicles, bladder, and rectum. The external beam clinical target volume (CTV) was defined on CT imaging to cover the prostate gland and the seminal vesicles with a 1 cm margin, except

posteriorly, where the margin was reduced to 5 mm to create the planning target volume (PTV). Custom blocking with multileaf collimators was designed using a beam's eye

view, and additional margins were adjusted to provide a minimum dose of 95% to the prostate PTV. Risk organ constraints included the femoral heads (mean dose ≤ 45 Gy) and bladder/rectum ($V_{70} < 25\%$; V_{60} preferably $< 40\%$, maximum 60% ; $V_{40} < 60\%$, maximum 80%) [14]. Off-line setup control was assessed weekly by comparing orthogonal portal images with the corresponding digitally-reconstructed radiographs. [20].

EBRT was performed using 3D conformal technique by photons from 15 to 18 MV isocentric conformal fields. In most patients, a six-field technique without pelvic irradiation was used. The EBRT alone group received daily fractions of 1.8/2 Gy, 5 days per week, for a mean total dose of 73 Gy to the PTV.

For the HDR-BT boost, the patients were placed in the lithotomy position under spinal anesthesia. A needle guidance template was attached to an ultrasound probe close to the perineum, and the needles were inserted under transrectal ultrasound guidance. Needle depth was determined by direct visualization on ultrasound and fluoroscopy. A CT scan was performed for volume delineation of the prostate and risk organs. The dose constraints for the HDR-BT boost after EBRT were as follows: PTV with $V_{100} \geq 98\%$, $V_{150} \leq 50\%$, and $105\% < D_{90} < 115\%$. The constraints for the rectum were: $D_{2cc} \leq 75\%$ and $D_{max} < 100\%$; and for the urethra: $D_{2\%} < 120\%$. The details of the radiotherapy technique at our center have been published elsewhere [15]. The HDR-BT boost was administered using a temporary Iridium-192 implant in one or two fractions separated by 6 hours: 21 patients (23.5%) received one fraction (20/21: 9 Gy and 1/21: 9.5Gy) and 68 patients (76,4%) received two fractions (dose range 6-11.5Gy). In the patients treated with EBRT + HDR-BT, the mean EBRT dose was 51.08 Gy and the mean BT dose was 17 Gy.

Assessment of HRQL

HRQL questionnaires were administered telephonically, by trained interviewers with wide expertise on this population, before treatment and during follow-up at 1, 3, 6, 12, 24, 36, 48 and 60 months after treatment.

HRQL was evaluated using validated Spanish-language versions of the following instruments: Short Form-36 (SF-36), v. 2 [16], the Functional Assessment of Cancer Therapy- General and Prostate (FACT-G and FACT-P) [17], the Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC) [18], and the International Prostate Symptom Score (IPSS) [19]. The SF-36 contains 36 items with two summary scores: the physical and mental component summary (PCS and MCS), with scores ranging from 0 to 100 on each dimension. The FACT-G (v. 4.0) contains 27 items in four dimensions measuring physical, social, emotional, and functional well-being. The prostate module (FACT-P) is specific for prostate cancer patients and contains 12 questions about urinary symptoms, bowel and sexual function, and pain. Scores range from 0 to 108 on the FACT-G and from 0-48 on the FACT-P. The 50-item EPIC instrument evaluates four domains (urinary, bowel, sexual and hormonal), with two urinary scales that distinguish between irritative/obstructive symptoms and incontinence. The final score ranges from 0 to 100. Higher scores indicate better quality of life (QoL) on all these questionnaires.

The IPSS assesses urinary symptoms, with one question about HRQL. Total scores range from 0 to 35, with higher scores indicating worse symptoms.

Sample size

Sample size calculations were based on expected between-group differences on change of HRQL scores as being the principal objective of the study. It was calculated that a total of 129 patients would be required to detect a difference on change between treatments' groups of 0.5 standard deviation on any HRQL score, given a statistical power of at least 80% at a significance level of 5%.

Statistical Analysis

Categorical variables were expressed as frequencies and percentages, and continuous variables as mean and standard deviation (SD). Differences in the distribution of variables between the study groups were compared with the chi-square (χ^2) test or one-way analysis of variance (ANOVA) with the post hoc Tukey's procedure, as appropriate.

To assess HRQL changes over time, while accounting for correlation among repeated measures, separate Generalized Estimating Equation (GEE) models were constructed for each specific HRQL score (FACT-P and EPIC), and for the generic ones (SF-36 and FACT-G), all included as dependent variables. Time was included in the model as a categorical variable, and interactions between treatment and time were considered to test differences on trends among treatment groups, after adjusting for age, risk group and pre-treatment prostate volume.

Differences in BRFS, OS, and CSS at 5 years were analyzed with the Kaplan-Meier method and the log-rank test. Statistical significance was set at $P < 0.05$. The SPSS (v. 22.0) and SAS/STAT®, v.9.4. were used to perform the data analyses.

Results

The study population was comprised of 129 patients, 41 treated with EBTR alone and 88 with EBRT + HDR-BT. All patients received neoadjuvant ADT. Adjuvant ADT was prescribed for 2-3 years in accordance with clinical guidelines [13], although the final date of ADT administration was not registered.

Table 1 shows the patient clinical characteristics at baseline, mean pretreatment HRQL scores, and response rate during follow-up. The only statistically significant differences between treatment groups at baseline were a slightly higher mean number of comorbidities in the EBRT group (3.1 with EBRT vs. 2.5 with EBRT+HDR-BT, $p=0.043$) and a higher SF-36 PCS score in the EBRT+HDR-BT group (50.8 vs. 53, $P = 0.04$). Overall, the response rate to the HRQL questionnaires during the study period was high in both study groups: at 5-years of follow-up, the response rate was 100%

(EBRT) and 97.1% (EBRT-BT), without significant between-group differences ($p=0.354$).

Mean changes in QoL scores from baseline to the 5-year follow-up are shown in Table 2. Compared with patients treated with EBRT+HDR-BT, the EBRT alone group had significantly lower (worse) hormonal scores (-10.6 vs. -2.4, respectively, $p=0.028$).

Table 3a and Table 3b Show the results from the GEE models constructed for the specific and generic HRQL scores, respectively. For the EBRT alone group, statistically significant differences from baseline were only found 5 years after treatment for FACT-P ($\beta=-2.4$), EPIC bowel and hormonal ($\beta=-3.1$ and $\beta=-10.4$, respectively), among the specific HRQL scores evaluated. No statistically significant differences were found between the two treatment groups, with the exception of a lower impact on the hormonal domain at the EBRT+HDR-BT group.

At 5-years posttreatment, the EBRT alone group showed greater deterioration in SF-36 PCS ($\beta= -9.8$ at years) and in SF-36 MCS ($\beta= -7.1$) compared to the combined group. The same pattern was shown by almost all the FACT-G domains (Table 3a).

Figure 1a and Figure 1b show the differences between groups on the mean HRQL scores during the 5 year follow-up. We did not observe any substantial short- or long-term differences between groups.

No statistically significant differences in BRFS, OS, and CSS between the study groups were observed (Figures 2, 3 and 4).

Discussion

HRQL is an important outcome measure in patients with prostate cancer. However, long-term differences in HRQL outcomes in these patients have rarely been reported. Most of the available data on HRQL comes from studies that have assessed the impact of treatment (BT, RP, and EBRT) on low- and intermediate-risk patients [20-22]. Few studies have compared EBRT alone to EBRT + HDR-BT in high-risk patients in terms of HRQL [23-24].

In our study, we did not observe any significant between-group differences in mean changes in HRQL questionnaire scores from baseline to the 5-year follow-up. However,

we did observe a significant difference in the EPIC hormonal domains. Although both groups experienced substantial deterioration on this domain, the EBRT alone group had significantly lower (worse) hormonal scores at the 5-year follow-up. Moreover, the GEE model revealed greater worsening mainly on the FACT-P, FACT-G, SF-36 and the bowel domain in the EBRT group at year 5 posttreatment. The greater deterioration of hormonal and sexual scores was most marked until the second year after treatment. After this time point, there was a trend towards improvement in these score, probably due to the finalisation of ADT and the consequent improvement in ADT-related side effects. This finding could be due to the slightly better ($p=0.135$) baseline EPIC hormonal summary scores in the EBRT group.

Overall, the findings of this study suggest that EBRT alone or combined with HDR-BT appear to have similar effects on HRQL. However, in our sample, patients in the BT-boost group had fewer comorbidities at baseline, which could partially explain why we observed no major between-group differences. Indeed, this probably also explains why they were eligible for HDR-BT boost. Further studies with longer series and longer follow-up will provide more information about the impact of these radiotherapy modalities on HRQL.

Dose escalation with EBRT followed by a brachytherapy boost been shown to improve BRFS [5,15,25]. In the ASCENDE-RT trial [26], patients were randomised to dose-escalated EBRT (78 Gy) or EBRT plus a low-dose rate BT boost. The patients in the boost group were twice as likely to be free of biochemical failure at a median of 6.5 years of follow-up, without significant differences in OS. Theoretically, dose escalation with HDR allows for an increase in the biologically-effective dose, improving tumour control and sparing organs at risk [22]. However, in our series, we found no statistically significant between-group differences in BRFS, OS or CSS. Moreover, our BRFS results differ from those reported in randomised trials [22-23,25-26] probably because

of the small number of patients. Indeed, the lack of significant differences in survival outcomes in our study may be due to the limited sample size, which was powered to detect differences in the main study variable (HRQL), but not for survival outcomes.

Other authors, such as Ferrer et al. (96), have reported that the addition of ADT causes a temporary deterioration in some HRQL domains, a finding that is consistent with the worsening observed in our patients on the EPIC hormonal domain. Those authors observed that ADT was associated with worse results in related to vitality, hormonal function, and sexuality. Only a few studies with long follow-up have been performed to assess HRQL in patients with high-risk PCa [22,27]. It is necessary to achieve in this group of patients the most appropriate treatment to improve local control with the lowest toxicity and the best possible HRQL.

The main limitations of our study are the relatively small study population, the differences in group size, and the lack of randomisation. Another limitation is the use of conformal 3D-RT rather than more advanced techniques such as IMRT or VMAT. However, during the study period (2004-2006), neither of those techniques was available in the participating hospitals. Nevertheless, given the similar clinical characteristics at baseline in the two groups, the comparison can be considered valid. Study strengths include the prospective design and the fact that the same two trained interviewers administered all HRQL questionnaires during the entire study period.

Conclusions

In this study, EBRT administered alone or in combination with HDR-BT boost had a similar impact on HRQL in patients with high-risk localized PCa over the 5-year follow-up. However, patients in the EBRT alone group experienced significantly greater worsening in hormonal symptoms (EPIC questionnaire) at the 5-year follow-up, perhaps

Manuscript body

[Download source file \(85.5 kB\)](#)

due to the higher EPIC hormonal summary scores at baseline in this group. Longer follow-up will be needed to minimise the effects of ADT on HRQL to determine the best treatment in terms of HRQL.

Acknowledgments

The authors thank Marta Pulido, MD, and Bradley Londres for professional English language editing.

Legends

Figure 1a. Differences between EBRT alone and EBRT combined with HDR brachytherapy regarding the impact on mean scores of HRQL questionnaires during the 5 years of follow-up for- *Short Form-36 (SF-36) physical component score (PCS; A); SF-36 mental component score (MCS; B); Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC) urinary incontinence (C), urinary obstructive/irritative (D), bowel (E), sexual (F), and hormonal domains (G) and International Prostate Symptom Score (IPSS;H); One-way analysis of variance of QoL scores among the two treatment groups for each follow-up assessment. Tukey studentized range post hoc comparisons: (*) $P < 0.05$ for external-beam radiotherapy (green) versus external-beam radiotherapy combined with HDR brachytherapy boost (red).*

Figure 1b. Differences between EBRT alone and EBRT combined with HDR brachytherapy regarding the impact on mean scores of HRQL questionnaires during the 5 years of follow-up for-*the Functional Assessment Cancer Therapy-General (FACT-General; I) and Prostate Specific (FACT-Prostate; J); FACT Physical Well-being (K) ; FACT Social Well-being (L); FACT Emotional Well-being (M) and FACT Functional (N) Well-being). One-way analysis of variance of QoL scores among the two treatment groups for each follow-up assessment. Tukey studentized range post hoc comparisons: (*) $P < 0.05$ for external-beam radiotherapy (green) versus external-beam radiotherapy combined with HDR brachytherapy boost (red).*

Figure 2. Biochemical relapse-free survival curves in patients treated with EBRT alone and EBRT + HDR-BT

Kaplan-Meier method and the log-rank test.: () $P < 0.05$ for external-beam radiotherapy (blue) versus external-beam radiotherapy combined with HDR brachytherapy boost (green).*

Figure 3. Overall survival curves in patients treated with EBRT alone and EBRT + HDR-BT.

Kaplan-Meier method and the log-rank test.: () $P < 0.05$ for external-beam radiotherapy (blue) versus external-beam radiotherapy combined with HDR brachytherapy boost (green).*

Figure 4. Cancer-specific survival curves in patients treated with EBRT alone and EBRT + HDR-BT.

Kaplan-Meier method and the log-rank test.: () $P < 0.05$ for external-beam radiotherapy (blue) versus external-beam radiotherapy combined with HDR brachytherapy boost (green).*

Table 1. Patient characteristics and quality of life scores at pre-treatment evaluation and response rate at each follow-up assessment.

EBRT: external beam radiotherapy; HDR: high-dose-rate; SF-36: Medical Outcomes Study 36-Item Short Form; PCS: physical component summary; MCS: mental component summary; FACT-G and FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy (General and Prostate Module); EPIC: Expanded Prostate Cancer Index Composite; IPSS= International Prostate Symptom Score. Data as frequencies and percentages in parenthesis unless otherwise stated.

Table 2. Mean differences in scores of HRQL questionnaires at 5 years of follow-up as compared with baseline.

EBRT: external beam radiotherapy; HDR: high-dose-rate; SF-36: Medical Outcomes Study 36-Item Short Form; PCS: physical component summary; MCS: mental component summary; FACT-G and FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy (General and Prostate Module); EPIC: Expanded Prostate Cancer Index Composite; IPSS= International Prostate Symptom Score. Data expressed as mean difference (standard deviation, SD).

Table 3a. Generalized estimating equation models of the association between treatment groups and clinical variables with specific HRQL scores at each year of follow-up. Beta coefficients (Standard error)

HRQL: health-related quality of life; EBRT: external beam radiotherapy; HDR: high-dose-rate; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy (General and Prostate Module); EPIC: Expanded Prostate Cancer Index Composite; SE: standard error. Time was included in the model as a categorical variable with six categories so as not to assume a linear association: baseline (reference), month 12, month 24, month 36, month 48 and month 60. Interaction variables between each treatment group and time were included: for interaction with external beam radiotherapy, the coefficients refer to the changes from baseline; and for the external beam radiotherapy with HDR-BT boost group, the coefficients refer to the difference from the external beam radiotherapy group (reference group) on the changes from baseline.

Table 3b. Generalized estimating equation models of the association between treatment groups and clinical variables with generic HRQL scores at each year of follow-up. Beta coefficients (Standard error)

HRQL: health-related quality of life; EBRT: external beam radiotherapy; HDR: high-dose-rate; SF-36: Medical Outcomes Study 36-Item Short Form; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy (General and Prostate Module); SE: standard error. Time was included in the model as a categorical variable with six categories so as not to assume a linear association: baseline (reference), month 12, month 24, month 36, month 48 and month 60. Interaction variables between each treatment group and time were included: for interaction with external beam radiotherapy, the coefficients refer to the changes from baseline; and for the external beam radiotherapy with HDR-BT boost group, the coefficients refer to the difference from the external beam radiotherapy group (reference group) on the changes from baseline.

References

[Download source file \(30.5 kB\)](#)

1. Chen RC, Basak R, Meyer A-M, et al. Association Between Choice of Radical Prostatectomy, External Beam Radiotherapy, Brachytherapy, or Active Surveillance and Patient-Reported Quality of Life Among Men With Localized Prostate Cancer. *JAMA*. 2017;317(11):1141-50.
2. Sheets NC, Goldin GH, Meyer AM, et al. Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. *JAMA*. 2012;307(15):1611-20.
3. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(15):1415-24.
4. Kee DLC, Gal J, Falk AT, et al. Brachytherapy versus external beam radiotherapy boost for prostate cancer: Systematic review with meta-analysis of randomized trials. *Cancer Treat Rev*. 2018;70:265-71.
5. Hoskin PJ, Rojas AM, Bownes PJ, et al. Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2012;103(2):217-22.
6. Sathya JR, Davis IR, 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.
7. Martinez E, Daidone A, Gutierrez C, et al. Permanent seed brachytherapy for clinically localized prostate cancer: Long-term outcomes in a 700 patient cohort. *Brachytherapy*. 2015;14(2).
8. Ávila M, Becerra V, Guedea F, et al. Estimating preferences for treatments in patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;91(2).
9. Ferrer M, Guedea F, Suárez JF, et al. Quality of life impact of treatments for localized prostate cancer: Cohort study with a 5 year follow-up. *Radiother Oncol*. 2013;108(2):306-13.
10. Edge SB, Compton CC. et al. The american joint committee on cancer: The 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(6):1471-4.

References

[Download source file \(30.5 kB\)](#)

11. D'Amico A, Altschuler M, Whittington R, et al. The use of clinical parameters in an interactive statistical package to predict pathological features associated with local failure after radical prostatectomy for prostate cancer. *Clin Perform Qual Health Care.* 1993;1(4):219-222.
12. Roach M, Hanks G, Thames H, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: Recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65(4):965-74.
13. Bolla M, Collette L, Blank L, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): A phase III randomised trial. *Lancet.* 2002;360(9327):103-8.
14. Fiorino C, Cozzarini C, et al. Relationships between DVHs and late rectal bleeding after radiotherapy for prostate cancer: Analysis of a large group of patients pooled from three institutions. *Radiother Oncol.* 2002;64(1):1-12.
15. Boladeras A, Santorsa L, Gutierrez C, et al. External beam radiotherapy plus single-fraction high dose rate brachytherapy in the treatment of locally advanced prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2014;112(2).
16. Alonso J, Prieto L AJ. La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36): un instrumento para la medida de los resultados clínicos. [Article Spanish] *Med Clin.* 1995;104:771-6.
17. Cella D, Hernandez L, Bonomi AE, 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.
18. Ferrer M, Garin O, Pera J, et al. Evaluación de la calidad de vida de los pacientes con cáncer de próstata localizado: validación de la versión española del cuestionario EPIC. *Med Clin (Barc)* 2009;132(4):128-35.
19. Badia X, Garcia-Losa M, Dal-Re 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.

References

[Download source file \(30.5 kB\)](#)

20. Ferrer M, Suárez JF, Guedea F, et al. Health-Related Quality of Life 2 Years After Treatment With Radical Prostatectomy, Prostate Brachytherapy, or External Beam Radiotherapy in Patients With Clinically Localized Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Oct 1;72(2):421–32.
21. Sanda MG, Dunn RL, et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med.* 2008;358(12):1250-61.
22. Hoskin PJ, Rojas AM, et al. Quality of Life after Radical Radiotherapy for Prostate Cancer: Longitudinal Study from a Randomised Trial of External Beam Radiotherapy Alone or in Combination with High Dose Rate Brachytherapy. *Clin Oncol.* 2013 May;25(5):321–7.
23. Donovan JL, Hamdy FC, et al. Patient-reported outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(15):1425–37.
24. Giberti C, et al. Radical retropubic prostatectomy versus brachytherapy for low-risk prostatic cancer: A prospective study. *World J Urol.* 2009;27(5):607–12.
25. Dayes IS, et al. Long-Term Results of a 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;99(1):90–3.
26. Morris WJ, Tyldesley S, Rodda S, et al. Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy (the ASCENDE-RT Trial): An Analysis of Survival Endpoints for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost to a Dose-Escalated External Beam Boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;98(2):275–85.
27. Miller DC, 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 Apr 20;23(12):2772–80.

Table

[Download source file \(185 kB\)](#)

Table 1. Patient characteristics and quality of life scores at pre-treatment evaluation and response rate at each follow-up assessment

	EBRT (n = 41)	EBRT+HDR brachytherapy (n = 88)	<i>P</i> value
Age, years, mean (SD)	71.1 (5.6)	70.5 (38.5)	0.921
PSA (ng/mL), mean (SD)	28.7 (46.8)	19.8 (13.8)	0.103
≤ 10	12 (29.3)	30 (34.1)	0.771
10 – 20	12 (29.3)	21 (23.9)	
> 20, n	17 (41.5)	37 (42.0)	
Gleason score, mean (SD)	7.3 (0.8)	7.0 (1.1)	0.142
< 7	6 (15.0)	27 (30.7)	0.060
≥ 7	34 (85.0)	61 (69.3)	
Clinical T stage, n (%)			
T1	5 (12.2)	6 (6.8)	0.581
T2	15 (36.6)	36 (40.9)	
T3	21 (51.2)	46 (52.3)	
Prostate volume, mean (SD)	44.6 (29.8)	40.5 (19.0)	0.520
Comorbidities, n (%)	3.1 (1.7)	2.5 (1.5)	0.043
0	1 (2.4)	8 (9.1)	0.465
1	7 (17.1)	19 (21.6)	
2	8 (19.5)	14 (15.9)	
3	25 (61.0)	47 (53.4)	

Table 1. Patient characteristics and quality of life scores at pre-treatment evaluation and response rate at each follow-up assessment

	EBRT (n = 41)	EBRT+HDR brachytherapy (n = 88)	<i>P</i> value
Quality of life scores, mean (SD)			
SF-36 PCS	50.8 (7.2)	53.0 (4.4)	0.040
SF-36 MCS	56.2 (5.3)	55.3 (5.3)	0.362
FACT-G	79.2 (10.0)	79.6 (7.4)	0.777
FACT-P	38.0 (5.2)	39.0 (4.0)	0.237
FACT physical well-being	26.4 (2.4)	26.7 (1.8)	0.453
FACT social well-being	17.5 (3.9)	17.8 (2.9)	0.613
FACT emotional well-being	19.2 (3.7)	18.9 (3.3)	0.677
FACT functional well-being	16.2 (3.8)	16.3 (3.3)	0.954
EPIC urinary			
Incontinence	90.8 (17.2)	94.8 (14.6)	0.181
Irritative /obstructive	94.1 (9.1)	93.2 (10.3)	0.662
EPIC bowel	97.8 (7.6)	98.5 (3.6)	0.477
EPIC sexual	38.6 (23.2)	37.2 (23.4)	0.742
EPIC hormonal	93.7 (8.6)	90.8 (10.6)	0.135
IPSS	9.0 (7.9)	6.6 (6.5)	0.078
Response rate HRQL questionnaires, n (%)			
Pretreatment	41/41 (100.0)	88/88 (100.0)	
Follow-up, month 1	34/41 (82.9)	50/88 (56.8)	0.004
Follow-up, month 3	40/41 (97.6)	78/88 (88.6)	0.091
Follow-up, month 6	39/40 (97.5)	81/87 (93.1)	0.313
Follow-up, month 12	39/40 (97.5)	79/86 (91.9)	0.227
Follow-up, month 24	39/39 (100)	79 /83(95.2)	0.163
Follow-up, month 36	34/37 (91.9)	65 /82(79.3)	0.088
Follow-up, month 48	24/33 (72.7)	73/77 (94.8)	0.001
Follow-up, month 60	29/29 (100)	67/69 (97.1)	0.354

EBRT: external beam radiotherapy; HDR: high-dose-rate; SF-36: Medical Outcomes Study 36-Item Short Form; PCS: physical component summary; MCS: mental component summary; FACT-G and FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy (General and Prostate Module); EPIC: Expanded Prostate Cancer Index Composite; IPSS= International Prostate Symptom Score. Data as frequencies and percentages in parenthesis unless otherwise stated.

References

[Download source file \(30.5 kB\)](#)JOURNAL OF
CONTEMPORARY BRACHYTHERAPY**Table 2.** Mean differences in scores of HRQL questionnaires at 5 years of follow-up as compared with baseline

Variables	EBRT (n = 41)	EBRT+HDR brachytherapy (n = 88)	<i>P</i> value
SF-36 PCS	-10.2 (8.5)	-7.2 (8.7)	0.121
SF-36 MCS	-6.3 (11.1)	-2.7 (10.5)	0.131
FACT physical well-being	-3.0 (4.9)	-1.9 (3.7)	0.212
FACT social well-being	-2.1 (3.6)	-1.6 (2.8)	0.433
FACT emotional well-being	-2.5 (4.0)	-1.6 (3.6)	0.290
FACT functional well-being	-1.0 (5.2)	1.0 (4.6)	0.062
FACT-G	-8.7 (12.5)	-4.2 (10.2)	0.064
FACT-P	-2.6 (6.3)	-2.6 (5.7)	0.989
EPIC domains			
Urinary incontinence	-6.1 (24.7)	-12.8 (24.8)	0.238
Irritative/obstructive	-4.8 (22.7)	-8.6 (19.1)	0.416
Bowel	-2.5 (7.2)	-3.6 (11.1)	0.614
Sexual	.8 (30.1)	-.8 (26.4)	0.798
Hormonal	-10.6 (17.2)	-2.4 (16.2)	0.028
IPSS	-.8 (11.1)	-3.2 (9.1)	0.263

EBRT: external beam radiotherapy; HDR: high-dose-rate; SF-36: Medical Outcomes Study 36-Item Short Form; PCS: physical component summary; MCS: mental component summary; FACT-G and FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy (General and Prostate Module); EPIC: Expanded Prostate Cancer Index Composite; IPSS= International Prostate Symptom Score. Data expressed as mean difference (standard deviation, SD).

Table 3a. Generalized estimating equation models of the association between treatment groups and clinical variables with specific HRQL scores at each year of follow-up. Beta coefficients (Standard error)

	FACT-P		EPIC Urinary Incontinence		EPIC Urinary Irritative-Obstructive		EPIC Bowel Summary		EPIC Sexual Summary		EPIC Hormonal Summary	
	Beta (SE)	p	Beta (SE)	p	Beta (SE)	p	Beta (SE)	p	Beta (SE)	p	Beta (SE)	p
Intercept	41.9 (2.1)	<.0001	104.1 (9.5)	< 0.001	100.6 (8.6)	< 0.001	103.8 (5.4)	< 0.001	60.2 (6.8)	< 0.001	98.0 (7.4)	< 0.001
Age	0.0 (0.0)	0.004	0.0 (0.0)	0.019	-0.1 (0.0)	< 0.001	0.0 (0.0)	0.475	0.0 (0.0)	0.043	0.0 (0.0)	0.096
Gleason	-0.1 (0.3)	0.663	-1.2 (1.1)	0.268	-0.1 (1.2)	0.930	-0.6 (0.7)	0.352	-1.2 (0.8)	0.124	0.9 (0.9)	0.314
PSA	0.0 (0.0)	0.334	0.1 (0.0)	0.045	0.0 (0.0)	0.158	0.0 (0.0)	0.648	0.0 (0.0)	0.053	-0.1 (0.0)	0.001
Chronic conditions	-1.2 (0.3)	<.0001	-1.0 (1.1)	0.344	-1.7 (1.2)	0.149	-0.9 (0.7)	0.199	-4.3 (1.1)	< 0.001	-3.0 (0.8)	0.000
Treatment group (differences at baseline)												
Radiotherapy	(ref.)		(ref.)		(ref.)		(ref.)		(ref.)		(ref.)	
RDT + Brachytherapy	0.7 (1.0)	0.437	2.1 (3.1)	0.485	0.0 (2.1)	0.991	0.4 (1.3)	0.745	-2.6 (4.4)	0.549	-4.0 (2.0)	0.047
Time (Radiotherapy change from baseline)												
Baseline	(ref.)		(ref.)		(ref.)		(ref.)		(ref.)		(ref.)	
1 month	-4.2 (0.9)	<.0001	-4.2 (2.7)	0.129	-16.3 (3.4)	< 0.001	-8.5 (1.9)	< 0.001	-12.9 (3.8)	0.001	-7.6 (2.1)	0.000
3 month	-2.4 (0.7)	0.001	0.8 (3.3)	0.810	-6.3 (2.5)	0.013	-2.9 (1.4)	0.042	-11.8 (3.6)	0.001	-9.9 (1.9)	< 0.001
6 month	-1.8 (0.9)	0.037	-0.2 (2.3)	0.927	-1.9 (2.4)	0.424	-0.4 (1.6)	0.827	-12.3 (3.9)	0.002	-11.6 (2.5)	< 0.001
12 month (1 year)	-1.7 (0.8)	0.040	-5.2 (2.9)	0.073	-3.9 (2.3)	0.090	-0.7 (1.0)	0.465	-12.5 (3.9)	0.001	-17.1 (3.6)	< 0.001
24 month (2 years)	-4.1 (1.1)	<.0001	-7.5 (3.6)	0.036	-5.9 (2.8)	0.036	-3.3 (1.7)	0.052	-10.9 (4.4)	0.014	-18.0 (3.4)	< 0.001
36 month (3 years)	-2.7 (1.1)	0.017	-4.4 (3.6)	0.224	-11.4 (3.5)	0.001	-3.9 (2.4)	0.101	-4.2 (4.5)	0.354	-11.0 (3.2)	0.001
48 month (4 years)	-3.0 (1.2)	0.014	-6.8 (4.6)	0.140	-6.3 (3.1)	0.041	-4.3 (2.1)	0.035	1.0 (5.2)	0.840	-12.7 (3.4)	0.000
60 months (5 years)	-2.4 (1.2)	0.039	-6.9 (4.2)	0.100	-5.3 (4.1)	0.193	-3.1 (1.5)	0.045	4.6 (5.2)	0.372	-10.4 (3.1)	0.001
Interaction RDT + Brachytherapy * Time (difference from Radiotherapy)												
Baseline	(ref.)		(ref.)		(ref.)		(ref.)		(ref.)		(ref.)	
1 month	0.1 (1.1)	0.960	2.2 (3.5)	0.542	-1.2 (4.6)	0.789	-8.5 (3.2)	0.007	1.9 (4.6)	0.682	2.0 (2.7)	0.470
3 month	-0.3 (0.9)	0.751	-3.6 (3.7)	0.333	-2.5 (3.1)	0.427	-4.6 (2.0)	0.025	0.9 (4.3)	0.836	2.5 (2.4)	0.296
6 month	-0.2 (1.0)	0.868	-0.1 (2.9)	0.959	-3.7 (2.9)	0.195	-5.7 (2.2)	0.010	3.0 (4.7)	0.527	3.3 (3.0)	0.270
12 month (1 year)	-1.3 (1.0)	0.200	-2.1 (3.5)	0.558	-4.6 (3.1)	0.147	-5.2 (1.8)	0.003	5.5 (4.8)	0.253	5.9 (4.2)	0.156
24 month (2 years)	1.7 (1.2)	0.157	-4.4 (4.5)	0.335	-3.8 (3.6)	0.288	-3.5 (2.4)	0.138	7.7 (5.5)	0.162	9.1 (4.0)	0.023
36 month (3 years)	-0.4 (1.3)	0.785	-9.6 (4.8)	0.048	-0.4 (4.4)	0.935	-6.2 (3.3)	0.057	5.5 (5.5)	0.318	5.5 (3.8)	0.148
48 month (4 years)	-0.1 (1.4)	0.969	-3.5 (5.5)	0.521	-4.8 (4.0)	0.228	-2.6 (2.7)	0.328	-1.0 (6.1)	0.873	7.8 (4.0)	0.049
60 months (5 years)	-0.3 (1.3)	0.815	-5.7 (5.1)	0.267	-2.7 (4.6)	0.565	-0.6 (2.1)	0.757	-4.6 (5.9)	0.434	8.1 (3.6)	0.025

HRQL: health-related quality of life; EBRT: external beam radiotherapy; HDR: high-dose-rate; SF-36: Medical Outcomes Study 36-Item Short Form; EPIC: Expanded Prostate Cancer Index Composite; SE: standard error. Time was included in the model as a categorical variable with six categories so as not to assume a linear association: baseline (reference), month 12, month 24, month 36, month 48 and month 60. Interaction variables between each treatment group and time were included: for interaction with external beam radiotherapy, the coefficients refer to the changes from baseline; and for the external beam radiotherapy with HDR brachytherapy boost group, the coefficients refer to the difference from the external beam radiotherapy group (reference group) on the changes from baseline.

Table 3b. Generalized estimating equation models of the association between treatment groups and clinical variables with with generic HRQL scores at each year of follow-up. Beta coefficients (Standard error)

	SF-36 Physical		SF-36 Mental		FACT –		FACT –		FACT –		FACT –	
	Component Summary		Component Summary		Physical Well-being		Social Well-being		Emotional Well-being		Functional Well-being	
	Beta (SE)	p	Beta (SE)	p	Beta (SE)	p	Beta (SE)	p	Beta (SE)	p	Beta (SE)	p
Intercept	56.1 (3.6)	< 0.001	53.8 (3.8)	<.0001	27.9 (1.5)	<.0001	18.4 (1.3)	<.0001	22.3 (2.0)	<.0001	15.8 (2.0)	<.0001
Age	0.0 (0.0)	0.007	0.0 (0.0)	0.002	0.0 (0.0)	0.531	0.0 (0.0)	0.373	0.0 (0.0)	0.747	0.0 (0.0)	0.191
Gleason	0.1 (0.5)	0.844	0.4 (0.5)	0.350	0.1 (0.2)	0.760	-0.1 (0.2)	0.416	-0.2 (0.2)	0.371	0.3 (0.2)	0.214
PSA	0.0 (0.0)	0.373	0.0 (0.0)	0.235	0.0 (0.0)	0.318	0.0 (0.0)	0.001	0.0 (0.0)	0.056	0.0 (0.0)	0.597
Chronic conditions	-2.2 (0.4)	< 0.001	-0.5 (0.4)	0.223	-0.7 (0.2)	<.0001	-0.1 (0.2)	0.538	-0.6 (0.2)	0.007	-0.8 (0.2)	0.001
Treatment group (differences at baseline)												
<i>Radiotherapy</i>	(ref.)	(ref.)	(ref.)	(ref.)	(ref.)	(ref.)	(ref.)	(ref.)	(ref.)	(ref.)	(ref.)	(ref.)
<i>RDT + Brachytherapy</i>	1.7 (1.1)	0.130	-1.1 (1.0)	0.252	0.1 (0.4)	0.803	0.3 (0.7)	0.620	-0.5 (0.7)	0.478	-0.2 (0.7)	0.811
Time (Radiotherapy change from baseline)												
<i>Baseline</i>	(ref.)	(ref.)	(ref.)	(ref.)	(ref.)	(ref.)	(ref.)	(ref.)	(ref.)	(ref.)	(ref.)	(ref.)
<i>1 month</i>	-2.0 (1.1)	0.073	-0.4 (1.1)	0.702	-1.9 (0.5)	0.000	-1.5 (0.5)	0.003	1.0 (0.5)	0.042	-2.0 (0.5)	0.000
<i>3 month</i>	-2.6 (0.9)	0.005	0.0 (0.8)	0.968	-1.3 (0.4)	0.002	-1.3 (0.6)	0.037	1.5 (0.5)	0.003	-0.9 (0.5)	0.061
<i>6 month</i>	-3.2 (1.5)	0.033	-0.2 (1.3)	0.867	-1.4 (0.6)	0.030	-1.3 (0.6)	0.023	1.1 (0.8)	0.146	-1.3 (0.7)	0.056
<i>12 month (1 year)</i>	-4.7 (1.0)	< 0.001	-2.6 (1.6)	0.103	-2.0 (0.6)	0.001	-1.8 (0.6)	0.003	-0.7 (0.6)	0.270	-0.8 (0.7)	0.256
<i>24 month (2 years)</i>	-6.6 (1.3)	< 0.001	-3.6 (2.1)	0.082	-2.3 (0.6)	0.000	-1.4 (0.5)	0.007	-2.0 (0.8)	0.011	-1.4 (0.8)	0.076
<i>36 month (3 years)</i>	-6.6 (1.1)	< 0.001	-5.7 (2.1)	0.006	-2.8 (0.9)	0.002	-0.8 (0.7)	0.234	-2.8 (0.7)	<.0001	-0.4 (0.8)	0.600
<i>48 month (4 years)</i>	-8.1 (1.6)	< 0.001	-5.7 (2.3)	0.013	-3.2 (1.1)	0.004	-1.7 (0.7)	0.020	-2.6 (0.8)	0.002	-0.8 (1.0)	0.445
<i>60 months (5 years)</i>	-9.8 (1.6)	< 0.001	-7.1 (2.0)	0.001	-2.6 (0.8)	0.001	-1.5 (0.7)	0.032	-2.5 (0.7)	0.000	-1.2 (0.9)	0.155
Interaction <i>RDT + Brachytherapy</i> * Time (difference from Radiotherapy)												
<i>Baseline</i>	(ref.)	(ref.)	(ref.)	(ref.)	(ref.)	(ref.)	(ref.)	(ref.)	(ref.)	(ref.)	(ref.)	(ref.)
<i>1 month</i>	-0.7 (1.4)	0.602	0.0 (1.3)	0.977	-0.1 (0.7)	0.854	1.2 (0.7)	0.092	-0.4 (0.6)	0.544	0.1 (0.8)	0.923
<i>3 month</i>	-0.5 (1.2)	0.669	0.6 (1.1)	0.565	-0.3 (0.5)	0.617	0.8 (0.7)	0.279	-0.6 (0.6)	0.321	1.0 (0.7)	0.118
<i>6 month</i>	0.0 (1.7)	0.994	0.9 (1.4)	0.542	0.2 (0.7)	0.810	0.4 (0.7)	0.613	0.1 (0.8)	0.939	1.0 (0.8)	0.201
<i>12 month (1 year)</i>	-0.2 (1.2)	0.859	3.1 (1.8)	0.089	-0.1 (0.7)	0.939	0.7 (0.7)	0.287	0.5 (0.7)	0.436	0.6 (0.8)	0.471
<i>24 month (2 years)</i>	1.8 (1.5)	0.235	0.3 (2.5)	0.887	0.2 (0.8)	0.806	0.4 (0.6)	0.574	0.9 (0.9)	0.319	1.1 (1.0)	0.265
<i>36 month (3 years)</i>	-1.1 (1.6)	0.500	3.9 (2.4)	0.111	0.2 (1.0)	0.859	0.5 (0.8)	0.495	0.4 (0.9)	0.649	0.9 (1.0)	0.360
<i>48 month (4 years)</i>	0.6 (1.9)	0.740	2.2 (2.7)	0.415	0.5 (1.2)	0.666	0.3 (0.8)	0.719	0.3 (1.0)	0.790	1.0 (1.2)	0.412
<i>60 months (5 years)</i>	2.3 (1.9)	0.220	3.9 (2.4)	0.101	0.6 (0.9)	0.527	0.1 (0.8)	0.918	0.8 (0.8)	0.341	2.0 (1.0)	0.052

HRQL: health-related quality of life; EBRT: external beam radiotherapy; HDR: high-dose-rate; SF-36: Medical Outcomes Study 36-Item Short Form; EPIC: Expanded Prostate Cancer Index Composite; SE: standard error. Time was included in the model as a categorical variable with six categories so as not to assume a linear association: baseline (reference), month 12, month 24, month 36, month 48 and month 60. Interaction variables between each treatment group and time were included: for interaction with external beam radiotherapy, the coefficients refer to the changes from baseline; and for the external beam radiotherapy with HDR brachytherapy boost group, the coefficients refer to the difference from the external beam radiotherapy group (reference group) on the changes from baseline.

Figure 1
[Download source file \(13.89 kB\)](#)

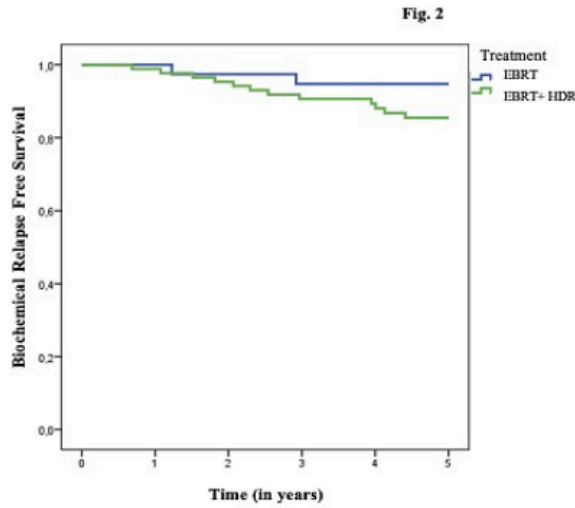


Figure 2. Biochemical relapse-free survival curves in patients treated with EBRT alone and EBRT combined with HDR brachytherapy.

Figure 2
[Download source file \(12.54 kB\)](#)

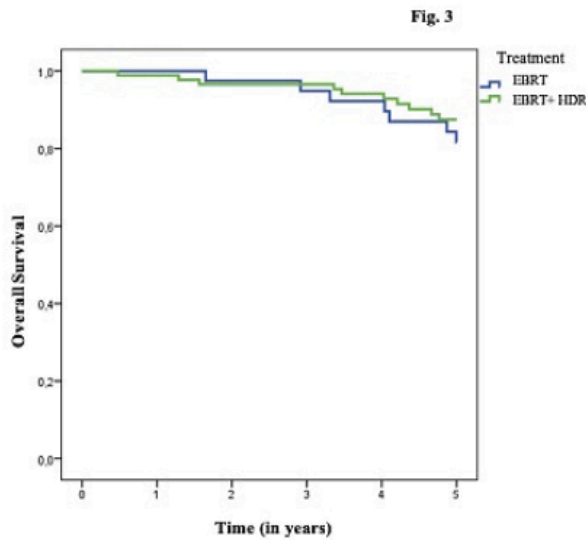


Figure 3. Overall survival curves in patients treated with EBRT alone and EBRT combined with HDR brachytherapy.

Figure 3
[Download source file \(11.84 kB\)](#)

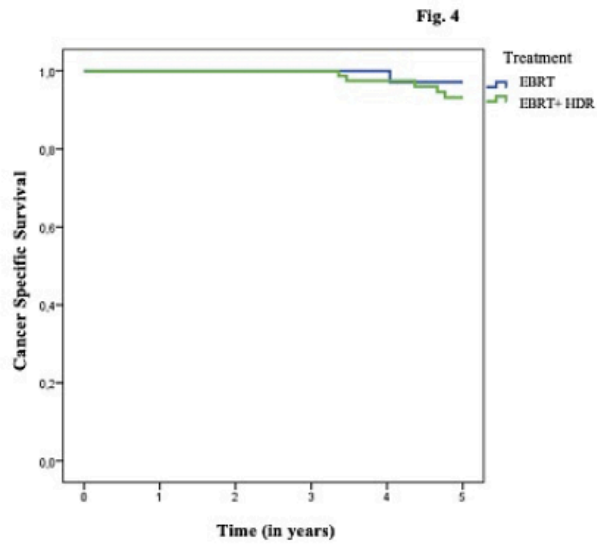


Figure 4. Cancer-specific survival curves in patients treated with EBRT alone and EBRT combined with HDR brachytherapy.

Figure 4
[Download source file \(73.12 kB\)](#)

Figure 1a.

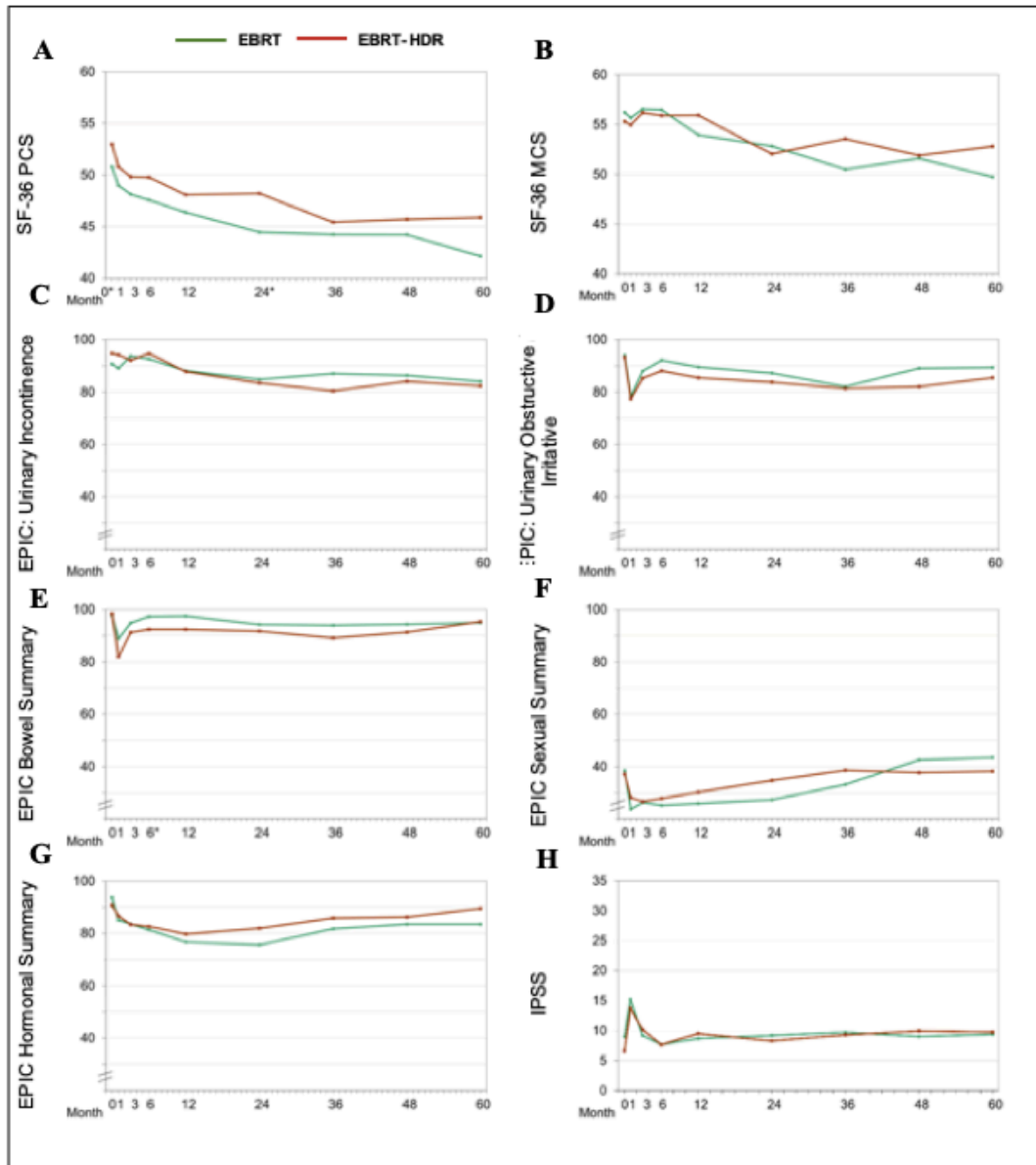


Figure 1a. Differences between EBRT alone and EBRT combined with HDR brachytherapy regarding the impact on mean scores of HRQL questionnaires during the 5 years of follow-up.

Figure 5

[Download source file \(57.06 kB\)](#)

Figure 1b.

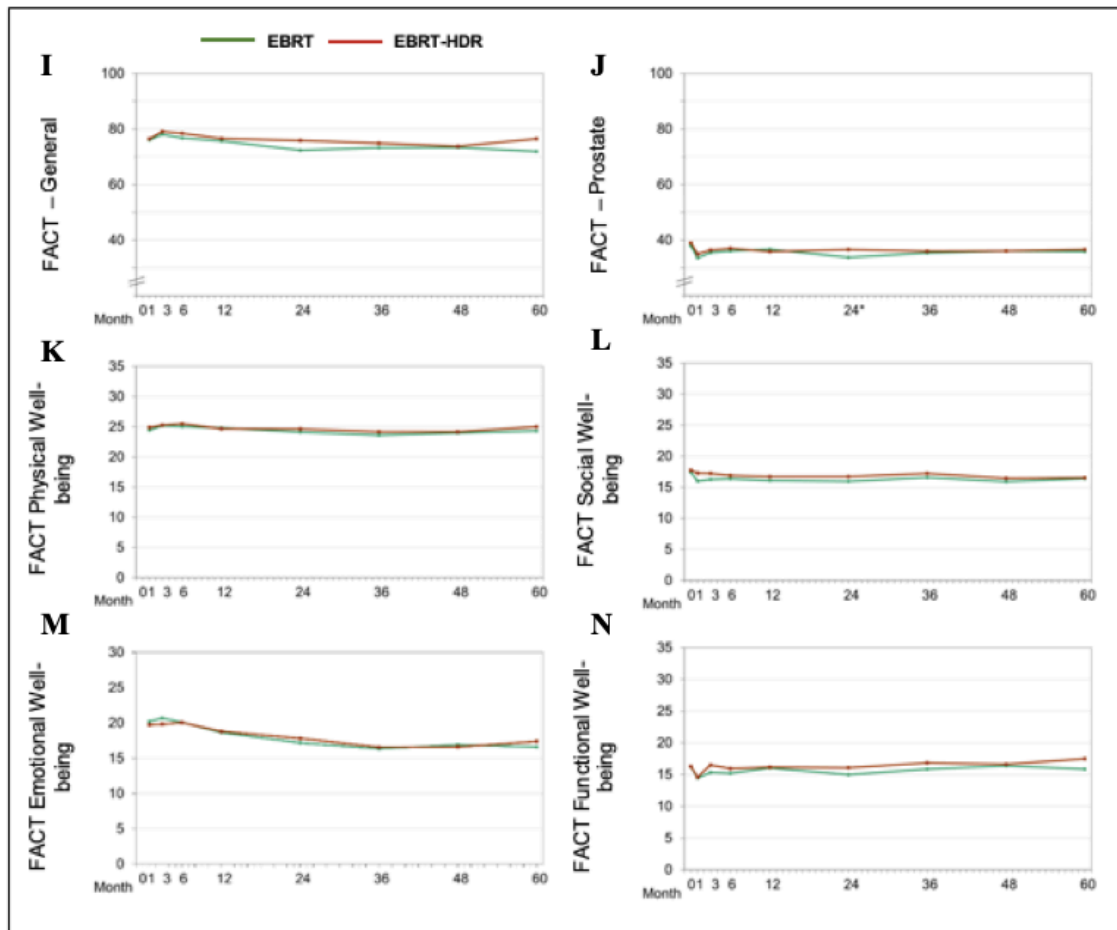


Figure 1b. Differences between EBRT alone and EBRT combined with HDR brachytherapy regarding the impact on mean scores of HRQL questionnaires during the 5 years of follow-up.

Manuscript body

[Download source file \(85.5 kB\)](#)

References

[Download source file \(30.5 kB\)](#)

Tables

[Download source file \(185 kB\)](#)

Figures

Figure 1 - [Download source file \(13.89 kB\)](#)

Figure 2. Biochemical relapse-free survival curves in patients treated with EBRT alone and EBRT combined with HDR brachytherapy.

Figure 2 - [Download source file \(12.54 kB\)](#)

Figure 3. Overall survival curves in patients treated with EBRT alone and EBRT combined with HDR brachytherapy.

Figure 3 - [Download source file \(11.84 kB\)](#)

Figure 4. Cancer-specific survival curves in patients treated with EBRT alone and EBRT combined with HDR brachytherapy.

Figure 4 - [Download source file \(73.12 kB\)](#)

Figure 1a. Differences between EBRT alone and EBRT combined with HDR brachytherapy regarding the impact on mean scores of HRQL questionnaires during the 5 years of follow-up.

Figure 5 - [Download source file \(57.06 kB\)](#)

Figure 1b. Differences between EBRT alone and EBRT combined with HDR brachytherapy regarding the impact on mean scores of HRQL questionnaires during the 5 years of follow-up.

5.2 METODOLOGÍA

5.2.1 PRIMER ESTUDIO

Se trata de un estudio retrospectivo en pacientes afectos cáncer de próstata mayoritariamente de bajo riesgo tratados en nuestra institución entre enero de 2000 hasta julio de 2012. De un total de 711 pacientes tratados, en 11 casos se perdió el seguimiento, con lo cual finalmente se analizaron un total de 700 pacientes con CaP clínicamente localizado tratados mediante un implante permanente con semillas de yodo-125 (I125) durante un periodo de 12 años.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes con CaP clínicamente localizado comprobado mediante biopsia y tratados todos ellos mediante un implante permanente con semillas de I125 en monoterapia.

Los pacientes fueron estratificados según la puntuación de Gleason (GS), el valor del antígeno prostático específico previo al tratamiento (iPSA) y el estadio clínico del tumor (T). Se utilizó el sistema de estadificación TNM del American Joint Committee on Cancer (110).

El implante prostático fue realizado únicamente por tres oncólogos radioterápicos durante el período de estudio. Se utilizaron criterios de selección uniformes para la inclusión de pacientes, la planificación del tratamiento y la técnica de implantación fue de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Europea de Oncología Radioterápica (ESTRO)

Características de los pacientes

En todos los casos se realizó una evaluación mediante la historia clínica, un examen físico completo seguido de un análisis de sangre, con determinaciones de PSA sérico y una ecografía transrectal. La determinación de PSA se realizó en todos los pacientes de forma rutinaria cada 6 meses. Se realizó una resonancia magnética pélvica únicamente si el tacto rectal sugería progresión de la enfermedad. Se utilizó el sistema de

clasificación por grupos de riesgo de D'Amico (111), la cual incluye la determinación de niveles PSA en sangre, GS y estadios T, para estratificar a los pacientes y seleccionar el tratamiento más apropiado.

En la tabla 1 se muestran las características clínicas de los pacientes. La distribución según el Gleason score (GS) fue: GS<7 (685 pacientes; 97,8%), GS=7 (13 pacientes; 1,9%) y GS=8 (2 pacientes; 0,3%). La mayoría de los pacientes (638 de 700; 91%) se clasificaron como pacientes de bajo riesgo (Tabla 1).

Table 1

Clinical characteristics at baseline

Characteristics	No. of patients (%)
Tumor stage	
T1a	2 (0.3)
T1b	5 (0.7)
T1c	566 (80.9)
T2a	104 (14.8)
T2b	11 (1.6)
T2c	12 (1.7)
Gleason score	
3	5 (0.7)
4	21 (3)
5	68 (9.7)
6	591 (84.5)
7	13 (1.8)
8	2 (0.3)
Initial PSA level (ng/mL)	
≤10	664 (94.8)
>10	36 (5.2)

PSA = prostate-specific antigen.

Todos los pacientes fueron tratados mediante un implante permanente en monoterapia con semillas de I125, incluidos 2 pacientes cuyo GS era ≥ 8 , lo cual normalmente se considera una contraindicación para la PPB en monoterapia. La razón fue porque estos dos pacientes habían recibido previamente radioterapia pélvica por un cáncer de recto-sigmoideo y para evitar una reirradiación de la región, se decidió realizar la PPB en monoterapia. En otros 36 pacientes (5,2%) cuyo iPSA era entre 10 y 20 ng/ml, sin otras características desfavorables, también fueron tratados con PPB en monoterapia tras un estudio cuidadoso y valorado conjuntamente con su oncólogo radioterápico responsable. Así como en el caso de 23 pacientes con estadio clínico T2b-T2c (23 pacientes; 3,3%) que también recibieron monoterapia.

Todos los pacientes siempre fueron informados de todas las modalidades terapéuticas posibles en cada caso y de los efectos secundarios asociados.

Criterios de exclusión

Aquellos pacientes que presentaban alguna de las siguientes contraindicaciones relativas o absolutas para el tratamiento con braquiterapia fueron excluidos: interferencia del arco púbico (evaluada por ecografía o TC), síntomas urinarios o cirugía de próstata previa (112). También se excluyeron aquellos pacientes con una puntuación internacional de síntomas de próstata (IPSS) > 16 o una hiperplasia sustancial del lóbulo medio prostático. Los pacientes con un tamaño prostático > 60 cc fueron excluidos o bien, se les prescribió un tratamiento hormonal neoadyuvante para reducir el tamaño de la glándula y fueron tratados posteriormente con PPB (85 pacientes; 12,1%).

Tratamiento

Para verificar la viabilidad del implante, se realizaron estudios volumétricos de la próstata mediante ecografía transrectal 2 semanas antes del implante.

El implante prostático se realizó colocando a los pacientes en posición de litotomía bajo raquianestesia. Se utilizaron dos arpones para bloquear el movimiento de la próstata. En todos los casos se utilizó la implantación guiada por ecografía en tiempo real utilizando semillas trenzadas (I-125 RAPIDStrand; Oncura, Inc., Reino Unido).

Se hizo uso del programa SPOT (Nucletron B.V., Veenendaal, Países Bajos) y la dosimetría fue en diferido tras la realización de un TAC postimplante.

La dosis periférica mínima prescrita a nivel de la próstata fue de 145 Gy de acuerdo con las recomendaciones de la ESTRO/EAU/EORTC (113). De acuerdo con dichas recomendaciones, los parámetros de dosis prescritos fueron: $V_{100} \geq 95\%$ y $V_{150} \leq 50\%$. Los valores mínimos y máximos para D90 se establecieron entre 105% y 115%. Para el recto y la uretra, las restricciones fueron las siguientes: recto $D_{2cc} \leq 145$ Gy, $D_{1cc} \leq 200$ Gy y uretra $D_2 \leq 150\%$ (217 Gy).

El número de semillas implantadas osciló entre 55 y 80, según el tamaño de la próstata. El número exacto de semillas implantadas se basó en los cálculos dosimétricos. La

actividad de la semilla fue 0,414 mCi en próstatas con volúmenes inferiores a <45 cc y de 0,62 mCi en próstatas con volúmenes superiores a 45 cc.

Los pacientes fueron evaluados durante el tratamiento y a los 3 y 6 meses de la finalización del mismo con seguimientos posteriores cada 6 meses. La obtención de datos durante el seguimiento se obtuvo mediante la revisión de registros médicos o mediante una entrevista telefónica con el paciente.

La exploración física mediante tacto rectal se realizó sólo en aquellos pacientes que acudieron al hospital. Sin embargo, se obtuvieron determinaciones seriadas de PSA para todos los pacientes durante un mínimo de 2 años. De los 700 pacientes, 573 (81,9%) tenían mediciones de PSA ≥ 2 años.

La recidiva bioquímica se definió como un aumento en los niveles de PSA de ≥ 2 ng/ml por encima del nadir de acuerdo con la RTOG - American Society for Radiation Oncology (ASTRO) según los criterios de Phoenix (114).

Toxicidad

El registro de toxicidad se obtuvo mediante la revisión de las historias clínicas. Las toxicidades agudas (<6 meses después del implante) y tardías (> 6 meses) genitourinarias (GU) y gastrointestinales (GI) se evaluaron de acuerdo con los Criterios de terminología común para eventos adversos (CTCAE) (86).

Análisis estadístico.

El tiempo transcurrido hasta los eventos se midió desde el inicio del tratamiento hasta el fracaso, la muerte o la visita de seguimiento más reciente. Los resultados del tratamiento se midieron en términos de supervivencia general (OS), supervivencia de causa específica y supervivencia libre de recaída bioquímica (BRFS). Las estimaciones se calcularon con métodos actuariales y de Kaplan-Meier. Las diferencias entre grupos se evaluaron mediante el test log-rank.

5.2.2 SEGUNDO ESTUDIO

Este es un estudio multicéntrico prospectivo en pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo tratados entre 2004 y 2006 y con un seguimiento de al menos 5 años.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica de los 6 centros participantes y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los pacientes.

Se utilizó el sistema de estadificación TNM del American Joint Committee on Cancer (110) y el sistema de clasificación de grupos de riesgo de D'Amico et al. (111).

Los criterios de inclusión se basaron en tener una confirmación histológica mediante biopsia prostática que cumpliera los criterios de pertenecer al grupo de alto riesgo ($\geq T2c$, antígeno prostático específico (PSA) > 20 ng / ml o Gleason > 7) y que el paciente no se hubiera sometido previamente a una resección transureteral.

Evaluación clínica

Los niveles séricos de PSA fueron analizados en cada visita de seguimiento, cada seis meses durante los primeros dos años y anualmente a partir de entonces.

El fracaso bioquímico se definió como un aumento en los niveles de PSA de ≥ 2 ng / ml por encima del nadir después de la radioterapia de acuerdo con las recomendaciones del grupo “Radiation Therapy Oncology Group- ASTRO Phoenix” (114).

Características del Tratamiento

La decisión terapéutica de acuerdo a la modalidad de radioterapia a realizar se acordó de forma conjunta entre el médico y paciente. Todos los pacientes recibieron terapia de privación de andrógenos (ADT) neoadyuvante. La ADT se prescribió durante 2-3 años según las recomendaciones de las guías clínicas (109). En la mayoría de los casos los pacientes recibieron una combinación de un antiandrógeno y un análogo de la LHRH. En todos los casos, la EBRT se realizó con el paciente en decúbito supino y con un inmovilizador de piernas. A todos los pacientes se les realizó una tomografía

computerizada (TC) en la posición de tratamiento. Las imágenes de la tomografía computerizada se introdujeron en el sistema de planificación de tratamiento tridimensional (3D) y se utilizaron para contornear la próstata, las vesículas, la vejiga y el recto. El clinical target volumen (CTV) se definió en las imágenes de TC para cubrir la glándula prostática y las vesículas seminales con un margen de 1 cm, excepto en la parte posterior, donde el margen se redujo a 5 mm para crear el planning target volumen (PTV). Se utilizaron colimadores multihojas y se ajustaron los márgenes adicionales para proporcionar una dosis mínima del 95% al PTV prostático. Las dosis limitantes en los órganos de riesgo incluían las cabezas femorales (dosis media ≤ 45 Gy) y la vejiga / recto (V70 $<25\%$; V60 preferiblemente $<40\%$, máximo 60% ; V40 $<60\%$, máximo 80%) (115). Se realizó un off-line review semanal comparando las imágenes de portals ortogonales con la correspondiente radiografías reconstruidas digitalmente (116).

La EBRT se realizó mediante una técnica de conformación en 3 dimensiones con fotones conformando campos isocéntricos con energías de 15 a 18 MV. En la mayoría de los pacientes se utilizó una técnica de seis campos sin irradiación pélvica. El grupo de EBRT sola recibió fracciones diarias de 1.8 / 2 Gy, 5 días a la semana, para una dosis total media de 73 Gy para el PTV.

En el grupo de la sobreimpresión prostática con HDR-BT, los pacientes fueron colocados en posición de litotomía bajo raquianestesia. En el extremo del ultrasonido próximo al periné se colocó una rejilla por donde se insertaron las agujas. La profundidad en la inserción de la aguja se determinó mediante visualización directa con ultrasonido y fluoroscopia. Posteriormente se realizó una tomografía computerizada para delinear el volumen de la próstata y los órganos de riesgo. Las restricciones de dosis para el grupo de HDR-BT después de la EBRT fueron las siguientes: PTV con V100 $\geq 98\%$, V150 $\leq 50\%$ y D90 entre 105 y 115%. Las limitaciones para el recto fueron: D2cc $\leq 75\%$ y Dmax $<100\%$; y para la uretra: D2% $<120\%$. Los detalles de la técnica de radioterapia se han publicado previamente (19).

La sobreimpresión con HDR-BQT se administró utilizando mediante un implante temporal de Iridium-192 en una o dos fracciones separadas por 6 horas: 21 pacientes

(23,5%) recibieron una fracción (20/21: 9 Gy y 1/21: 9,5 Gy) y 68 los pacientes (76,4%) recibieron dos fracciones (rango de dosis 6-11,5 Gy).

En los pacientes tratados con EBRT de forma combinada con HDR-BQT, la dosis media de EBRT fue de 51,08 Gy y la dosis media de BQT-HDR fue de 17 Gy.

Evaluación de la calidad de vida

Los cuestionarios de calidad de vida se administraron telefónicamente mediante dos entrevistadoras con amplia experiencia en la población motivo de estudio, antes del tratamiento y durante el seguimiento en los meses 1, 3, 6, 12, 24, 36, 48 y 60 después del tratamiento.

La CVRS se evaluó utilizando las versiones validadas en español del Short Form-36 (SF-36) versión 2 (97), “The Functional Assessment of Cancer Therapy” (general y para cáncer de próstata) (FACT-G y FACT-P) (98), el “Expanded Prostate Cancer Index Composite” (EPIC) (99) y el “International Prostate Symptom Score” (IPSS) (100).

- El SF-36v2 contiene 36 ítems con dos puntuaciones resumidas: el resumen del componente físico y mental (PCS y MCS). Para cada dimensión, las puntuaciones tienen un rango de 0 a 100.
- El FACT-G (v. 4.0) consta de 27 ítems con cuatro dimensiones que miden el bienestar físico, social / familiar, emocional y funcional. El módulo de próstata (FACT-P) es específico para pacientes con cáncer de próstata y contiene 12 preguntas sobre síntomas urinarios, función intestinal y sexual y dolor. Las puntuaciones tienen un rango de 0-108 en el FACT-G y de 0-48 en el FACT-P.
- El cuestionario EPIC (50 ítems) evalúa cuatro dominios (urinario, intestinal, sexual y hormonal). Se obtienen dos escalas urinarias que distinguen entre síntomas irritativos / obstructivos e incontinencia. La puntuación final tiene un rango de 0 a 100.

En los cuestionarios anteriormente descritos, las puntuaciones más altas indican una mejor calidad de vida.

- Finalmente, el IPSS se basa en preguntas sobre síntomas urinarios y una pregunta sobre calidad de vida. La puntuación total varía de 0 a 35, donde las puntuaciones más altas indican peores síntomas.

En el Anexo se adjunta el modelo de todos los cuestionarios de calidad de vida utilizados en este estudio.

Tamaño muestral

Los cálculos del tamaño de la muestra se basaron en las diferencias esperadas entre los grupos sobre el cambio de las puntuaciones de CVRS como principal objetivo del estudio. Se calculó que se necesitaría un total de 129 pacientes para detectar una diferencia en el cambio entre los grupos de tratamientos de 0,5 desviación estándar en cualquier puntuación de CVRS, dado un poder estadístico de al menos el 80% a un nivel de significancia del 5%.

Análisis estadístico

Las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes, y las continuas como media y desviación estándar (DE). Las diferencias en la distribución de variables entre los grupos de estudio se compararon con la prueba de chi-cuadrado (χ^2) o el análisis de varianza unidireccional (ANOVA) con el procedimiento de Tukey post hoc, según corresponda.

Para evaluar los cambios acontecidos en los cuestionarios de calidad de vida a lo largo del tiempo, teniendo en cuenta la correlación entre medidas repetidas, se construyeron modelos separados de Ecuación de Estimación Generalizada (GEE) para cada puntuación de CVRS específica (FACT-P y EPIC), y para los genéricos (SF-36 y FACT- G), todas incluidas como variables dependientes. El tiempo se incluyó en el modelo como una variable categórica, y se consideraron las interacciones entre el tratamiento y el tiempo para probar las diferencias en las tendencias entre los grupos de tratamiento, después de ajustar por edad, grupo de riesgo y volumen prostático previo al tratamiento.

Las diferencias en BRFS, OS y CSS a los 5 años se analizaron con el método de Kaplan-Meier y la prueba de log-rank. La significación estadística se estableció en $P < 0,05$.

El SPSS (v. 22.0) y SAS / STAT ®, v.9.4. se utilizaron para realizar los análisis de datos.

5.3 RESULTADOS

5.3.1 PRIMER ESTUDIO

En este estudio retrospectivo se incluyeron un total de 700 pacientes a los cuales se les realizó una braquiterapia transperineal guiada por ultrasonidos con semillas de I125 en monoterapia administrando una dosis única de 145 Gy entre enero del 2000 y julio del 2012. La edad media de los pacientes fue de 64,8 años (rango: 35-79 años) y la media de seguimiento de 63 meses (rango: 6-164 meses).

En 369 pacientes se dispuso de datos dosimétricos previos al implante. En ese grupo, la media del V100 preplanning fue 95,7% con una D90 media de 114,35% (165,8 Gy). A todos los pacientes se les realizó un TC de dosimetría a los a los 30 días, aproximadamente, después del implante, aunque sólo se dispone de datos para 133 casos. Un mes después del implante (n = 133), el V100 medio fue del 87,94%, con un D90 medio del 100,54% (145,8 Gy).

Las tasas de OS a cinco y diez años fueron del 94% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 92-96) y del 84% (IC del 95%, 78-90), respectivamente (Fig. 1a). Las tasas correspondientes a supervivencia por causas específicas fueron 100% y 97% (IC 95%, 95-99), respectivamente (Fig. 1b). Las tasas de BRFS a 5 y 10 años fueron del 95% (IC del 95%, 93-97) y del 85% (IC del 95%, 79-91), respectivamente (Fig. 1c). La Figura 2 muestra el BRFS por grupo de riesgo D'Amico, sin diferencias significativas entre grupos (p = 0,810).

La media de iPSA de los 45 pacientes que posteriormente presentaron una recidiva bioquímica fue de 7,0 ng / ml (rango, 4,14-10,7). De los 36 pacientes (5,2%) que tenían un iPSA > 10 ng/ml, sólo uno experimentó una recaída bioquímica. Un paciente desarrolló una segunda neoplasia de próstata (sarcoma).

Otros tipos de recaídas registradas incluyeron recaída local y ganglionar confirmada por biopsia en 19 (2,7%) y 9 (1,3%) pacientes, respectivamente. Tres pacientes (0,43%)

mostraron evidencia de progresión metastásica y enfermedad sistémica. Dos pacientes que tenían un GS score inicial de 8 (tratados en 2008 y 2009, respectivamente) se encontraban libres de recidiva bioquímica.

La Tabla 2. muestra las tasas de toxicidad aguda y tardía a 5 años. En la mayoría de los casos (650 pacientes; 92,9%) la toxicidad GU fue aceptable (Grado 2 o menos). Sin embargo, 48 pacientes presentaron toxicidad GU grado 3 (uretritis grave) que requirió de la colocación de un catéter urinario o cistocath. Dos pacientes desarrollaron toxicidad GI aguda grado 4: una úlcera rectal y una fistula rectal. De manera similar, la toxicidad GI aguda fue mínima (Grado 0 o 1) en la mayoría de los casos (674 pacientes; 96,3%), y sólo 10 pacientes desarrollaron toxicidad GI aguda Grado 3 (proctitis grave).

La toxicidad tardía genitourinaria fue baja (grado 1 o menos) en la mayoría de los casos (629 pacientes; 89,9%). Sin embargo, se observó toxicidad GU grado 2 en 47 casos y 23 pacientes desarrollaron toxicidad grado 3. La toxicidad GU Grado 3 más común fue la obstrucción uretral, y 17 pacientes requirieron resección transuretral de la próstata o uretrotomía. Se notificó una muerte (toxicidad de grado 5) debido a sepsis urinaria. De manera similar, la toxicidad GI tardía fue mínima (Grado 0 o 1) en la mayoría de los casos (682 pacientes; 97,4%); 18 pacientes desarrollaron toxicidad GI tardía de grado 2/3.

Al analizar el impacto ocasionado por la ADT en OS y BRFS, no se encontraron diferencias significativas en la OS ($p = 0,77$) o la BRFS ($p = 0,425$) al comparar la administración o no de la terapia neoadyuvante de deprivación de andrógenos (Fig. 3).

5.3.2 SEGUNDO ESTUDIO

La población de estudio se comprende por 129 pacientes, 41 tratados con EBRT exclusiva y 88 pacientes tratados con EBRT combinada con braquiterapia HDR. Todos los pacientes recibieron ADT neoadyuvante. La ADT adyuvante se prescribió durante 2-3 años de acuerdo con las guías clínicas (109), aunque la fecha de finalización de la ADT no se registró.

La tabla 1 muestra las características clínicas de los pacientes al inicio del estudio, las puntuaciones medias de los cuestionarios de calidad de vida antes del tratamiento y la tasa de respuesta durante el seguimiento. Las únicas diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento al inicio del estudio fueron un número medio ligeramente mayor de comorbilidades en el grupo de EBRT exclusiva (3,1 con EBRT frente a 2,5 con EBRT + HDR-BQT, $p = 0,043$) y una puntuación del SF-36 PCS más alta en el grupo de EBRT + HDR-BQT (50,8 frente a 53, $P = 0,04$).

En general, la tasa de respuesta a los cuestionarios de CVRS durante el período de estudio fue alta en ambos grupos de estudio: a los 5 años de seguimiento, la tasa de respuesta fue del 100% (EBRT) y del 97,1% (EBRT-BT), sin diferencias significativas entre ambos grupos ($p = 0,354$).

La Tabla 3a y la Tabla 3b muestran los resultados de los modelos GEE construidos para las puntuaciones de los cuestionarios de calidad de vida, específicos y genéricos, respectivamente. Para el grupo de EBRT exclusiva, únicamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas a los 5 años del tratamiento respecto a las puntuaciones iniciales (antes del tratamiento) en el FACT-P ($\beta = -2,4$), EPIC intestinal y hormonal ($\beta = -3,1$ y $\beta = -10,4$, respectivamente).

Se evaluaron las puntuaciones de CVRS. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento, con la excepción de un menor impacto en el dominio hormonal en el grupo EBRT + HDR-BT.

A los 5 años del tratamiento, el grupo de EBRT exclusiva presentó un mayor deterioro en el SF-36 PCS ($\beta = -9,8$) y en el SF-36 MCS ($\beta = -7,1$) en comparación con el grupo combinado. Casi todos los dominios FACT-G mostraron el mismo patrón (Tabla 3a).

La Figura 1a y la Figura 1b muestran las diferencias entre los grupos de tratamiento en las puntuaciones medias de los cuestionarios de calidad de vida durante los 5 años de seguimiento. No observamos diferencias sustanciales a corto o largo plazo entre los grupos de tratamiento.

En cuanto a los resultados oncológicos, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de recaída bioquímica (BRFS), en supervivencia global (OS) ni en la supervivencia causa específica (CSS) entre los grupos de estudio (Figuras 2, 3 y 4).

6. DISCUSIÓN GENERAL

La radioterapia administrada con intención radical es una opción de tratamiento ampliamente establecida y con excelentes resultados en el cáncer de próstata (CaP) clínicamente localizado y localmente avanzado (117).

El avance tecnológico acontecido en oncología radioterápica se ha incorporado a la práctica clínica permitiendo reducir la morbilidad relacionada con el tratamiento y a la vez mejorar los resultados oncológicos mediante técnicas como la IMRT, VMAT y la IGRT (17,118).

Son pocos los estudios randomizados hasta el momento que comparen la VA, la PR y la EBRT en pacientes con CaP clínicamente localizado en términos de control bioquímico y supervivencia (BRFS, OS, CSS). La mayoría son estudios retrospectivos y comparan opciones terapéuticas distintas con lo cual la interpretación de sus resultados debería realizarse teniendo en consideración: que se tratan de grupos poblacionales diferentes en cuanto a comorbilidades, estadios clínicos y patológicos, el enfoque que se realiza en las distintas instituciones y la diversidad en el uso que se hace de las terapias adyuvantes y de rescate (119).

En este contexto, decidimos analizar en el primer estudio todos los pacientes tratados en nuestro centro con braquiterapia prostática permanente en monoterapia con baja tasa de dosis destacando la homogeneidad de la muestra, de los criterios de selección y en la realización del tratamiento. Reportamos los resultados obtenidos a 5 y 10 años en cuanto a la tasa de recidiva bioquímica, supervivencia y toxicidad en 700 hombres afectados de cáncer de próstata localizado, tratados entre 2000-2012 mediante PPB con semillas de I125, de los cuales el 91% presentaban un CaP de bajo riesgo (91%; 664 pacientes) y poder establecer una comparativa entre nuestros resultados (108) y los reportados en la literatura.

Por otra parte, disponemos de varios ensayos randomizados que han demostrado la efectividad de la escalada de dosis tanto con EBRT exclusiva como con EBRT combinada con una sobreimpresión prostática con braquiterapia de alta tasa de dosis, obteniendo mejores resultados en control local y en control bioquímico en pacientes con

cáncer de próstata de riesgo intermedio y alto riesgo (17,68–70). Esta escalada de dosis va asociada a un incremento del riesgo de presentar toxicidad genitourinaria y gastrointestinal tardía. Sin embargo, la sobreimpresión prostática con braquiterapia HDR permite realizar una escalada de dosis permitiendo una mayor conformación al volumen blanco a tratar y una mayor preservación de los órganos sanos circundantes (69).

Cabe mencionar que todos los tratamientos activos de los que disponemos en la actualidad para el cáncer de próstata no están exentos de efectos secundarios. La prostatectomía radical (PR) parece producir una mayor incontinencia urinaria y una mayor disfunción sexual. La braquiterapia se asocia con un aumento de los síntomas irritativos-obstructivos urinarios, mientras que la EBRT tiene un mayor impacto en los síntomas gastrointestinales (28,108,120). En pacientes seleccionados, la braquiterapia es una alternativa a la PR, lo que limita el riesgo de incontinencia urinaria y también el impacto potencial de la disfunción sexual en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) (28,37,42,108,121).

Con lo cual, otro aspecto de especial relevancia es el impacto que los tratamientos ocasionan en la CVRS de los pacientes. La mayoría de los estudios randomizados comparan principalmente en pacientes con CaP de bajo riesgo y riesgo intermedio el impacto que las distintas opciones de tratamiento (prostatectomía radical retropúbica, la vigilancia activa, la radioterapia externa y la braquiterapia) ocasionan en la CVRS de estos pacientes (122–124). Sin embargo, disponemos de pocos estudios randomizados y/o series prospectivas que se centren en analizar el impacto ocasionado en la CVRS de los pacientes de alto riesgo considerando que son aquel grupo de pacientes que se someten a tratamientos más agresivos, por una parte, porque se reciben dosis de radioterapia externa más elevadas y en la mayoría de casos se suman los efectos adversos derivados de la deprivación androgénica.

Ante esta situación, demostrada la efectividad y seguridad de la braquiterapia en pacientes de bajo riesgo decidimos en nuestro segundo estudio evaluar en pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo tratados con un esquema largo de ADT, el impacto que

ocasiona en términos de calidad de vida el tratamiento con EBRT exclusiva en comparación con los tratados con EBRT en combinación con una sobreimpresión prostática con BQT de alta tasa de dosis, analizando a su vez como objetivo secundario los resultados en cada grupo de tratamiento en cuanto a supervivencia libre de recaída bioquímica (BRFS), supervivencia global (SG) y supervivencia específica del cáncer (CSS) a los 5 años.

PRIMER ESTUDIO

El primer estudio representa una de las series con un mayor número de pacientes afectados de CaP de bajo riesgo, en el cual se han utilizado unos criterios homogéneos, tratados con braquiterapia LDR (I125) en monoterapia. Los resultados obtenidos en BRFS a 5 y 10 años (95% y 85%, respectivamente) son comparables e incluso superiores a los reportados en otras series con seguimiento a largo plazo.

La mayoría de los estudios publicados que utilizan la PPB en monoterapia en CaP clínicamente localizado reportan resultados a medio y largo plazo (37–41,43–45,121,125–129). De los estudios que presentan un seguimiento más prolongado las tasas de BRFS oscilan entre el 72% y el 98% con un seguimiento entre 10-15 años (42,44,47,48,130,131). En nuestra serie la gran mayoría de los pacientes tratados con PPB en monoterapia con I125 presentaban un CaP de bajo riesgo (91%; 664/700 pacientes).

Por otra parte, cabe mencionar, que la mayoría de los estudios publicados presentan una gran variabilidad en cuanto a los criterios utilizados para definir el fracaso bioquímico, las características de los pacientes y la estratificación del riesgo.

Aunque la clasificación D'Amico es el sistema de estratificación de riesgo más utilizado, algunos estudios han utilizado otros sistemas para definir el riesgo, incluyendo sus propios criterios institucionales (132). A su vez, el avance tecnológico acontecido en el campo de la braquiterapia impacta en los resultados terapéuticos obtenidos, hecho que contribuye a incrementar las diferencias entre los estudios (131).

Debido a esta inhomogeneidad en los criterios y las técnicas utilizadas entre los distintos estudios, se hace difícil el poder establecer una comparativa entre ellos.

En la Tabla 3 encontramos resumidos los principales estudios con PPB en monoterapia en pacientes con CaP localizado.

Tabla 3. Principales estudios con PPB en monoterapia en pacientes con CaP clínicamente localizado.

Estudios	Pacientes (n)	Tratamiento	Resultados
Dickinson et al BJU Int 2014	N= 1038 2002-2007 T1c o T2a (96%) y cT2b	PPB en monoterapia	BRFS a 5 años: 94,2%
Zelevsky et al. IJROBP 2007	N=2693 T1-T2	LDR monoterapia 68% I125 32% Pd103	BRFS a 8 años: 93% si D90 \geq 130Gy vs 76% si D90<130Gy. 92% si PSA nadir <0.5 ng/ml 86% si PSA nadir 0.5-1 ng/ml 79% PSA nadir 1-2 ng/ml 67% si PSA nadir <2ng/ml
Zelevsky et al. Brachytherapy 2012	N=1466 CaP localizado Bajo riesgo: 840	LDR en monoterapia (840/1466 pacientes) o EBRT+LDR	BRFS a 5 años: Bajo riesgo: 98%
Sharkey et al. Brachytherapy 2005	N= 1177 Bajo riesgo	LDR en monoterapia	BRFS a 5 años: Bajo riesgo: 96%
Kittel et al. IJROBP 2015	N=1989 Bajo riesgo (60%) Intermedio (30%) Alto (4%)	LDR I125 en monoterapia	BRFS a 5 años según grupos de riesgo: Bajo 95%; Intermedio 90% Alto-intermedio: 81%; Alto 68%

Morris et al. Cancer 2013	N=1006 Bajo riesgo 58% intermedio 42%	LDR I125 en monoterapia	BRFS a 10 años: 94 %
Potters et al. J Urol 2008	N=1449 CaP localizado 55% Gleason 6 28% Gleason 7	27% ADT neoadyuvante 20% EBRT + LDR I125 LDR +/- ADT +/-EBRT	BRFS a 12 años según grupos de riesgo: Bajo: 89%; Intermedio: 78%; Alto: 63% OS 12 años: 81% DSS a 12 años: 81%
Henry et al. IJROBP 2010	N= 1298 pacientes CaP Bajo riesgo, intermedio y alto riesgo	LDR I125 en monoterapia	BRFS a 10 años según grupos de riesgo Bajo: 86,4%; intermedio: 76,7% y alto 60,6%. BRFS 88% con D90 \geq 140Gy y 78% si D90<140Gy
Prada et al. BJU Int 2010	N=734 Bajo riesgo, riesgo intermedio y alto riesgo	LDR I125 en monoterapia	BRFS a 10 años según grupos de riesgo: Bajo: 92%, intermedio: 84% y alto: 65%.
Sylvester et al. IJROBP 2011	N= 215 CaP localizado Bajo riesgo, riesgo intermedio y alto riesgo	LDR I125 en monoterapia	BRFS a 15 años según grupos de riesgo: Bajo: 85,9%, intermedio: 79,9% y del 62,2% en alto riesgo BRFS de la cohorte goblal: 80,4%.
Martínez et al. Brachytherapy 2015	N=700 CaP Localizado 91% bajo riesgo (664 pacientes) T1a-T2a: 96,7% T2b-T2c:3,3%	LDR I125 en monoterapia	BRFS a 5 y 10 años: 95% vs 85% OS a 5 y 10 años: 94% vs 84%. CSS a 5 y 10 años: 100% vs 97%

Como podemos observar al analizar los estudios presentados en la tabla anterior, existe una gran variabilidad en cuanto a los criterios de inclusión de los pacientes tratados con PPB en monoterapia con LDR I125, dado que se incluyen indistintamente pacientes con CaP de bajo riesgo, riesgo intermedio e incluso alto riesgo, lo cual dificulta establecer una comparativa de resultados entre ellos.

Todos los estudios tienden a converger en unas tasas de BRFS a 5 años que van desde el 85,9% como sucede en el estudio de Sylvester et al. (48) hasta el 98% como reportan en el estudio randomizado de Hoskin et al. en el 2012 (42). En la mayoría de los casos la BRFS a 5 años y 10 años es similar a los resultados obtenidos en nuestro estudio: BRFS a 5 años del 95% y del 85 % a 10 años (según criterios ASTRO-Phoenix), con lo cual nuestros resultados son iguales e incluso superiores a los descritos en otros estudios.

En el metanálisis de Grimm et al. (131) (The Prostate Cancer Results Study Group) analizaron todos los estudios publicados entre 2000-2010 en CaP localizado. Compararon los resultados obtenidos con las distintas opciones de tratamiento radical en pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo, riesgo intermedio y alto riesgo. Tras el análisis observaron que la braquiterapia era el tratamiento que reportaba mejores resultados en términos de BRFS en pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo. En los pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio, los investigadores reportaron que los resultados obtenidos tratando con EBRT de forma combinada con braquiterapia presentaban resultados equivalentes a los tratados con braquiterapia exclusiva. Finalmente, en pacientes de alto riesgo, las terapias combinadas que involucran EBRT y braquiterapia con o sin ADT parecen ser superiores a la monoterapia (implante de semillas, cirugía o EBRT).

Por otra parte, se ha demostrado una correlación significativa entre la dosis implantada y las tasas de recurrencia (133). Los pacientes que reciben un D90 (cobertura de dosis 90% del volumen de la próstata) de > 140 Gy tuvieron una tasa de control bioquímico significativamente mayor (PSA <1,0 ng/ml) después de 4 años que los pacientes que recibieron menos de 140 Gy (92 vs 68%).

Es importante destacar las bajas tasas de toxicidad que obtuvimos en nuestro estudio a nivel GU y GI tanto agudas como tardías, las cuales se encuentran en concordancia con las reportadas en la literatura:

- Los pacientes presentaron una toxicidad aguda GI mayoritariamente grado 0 (88,9%), G1 (7,4%), G2 (2,3%), G3 (1,4%) y ningún caso G4.

- En cuanto a la toxicidad aguda GU estuvo comprendida principalmente entre G0 y G1 siendo G0 (34,1%), G1 (36,2%), G2 (22,6%), G3 (6,8%), G4 (0,3%) y ningún caso G5.
- Respecto a la toxicidad tardía a nivel GI los pacientes no presentaron efectos adversos siendo principalmente G0 en un 94,6% de los casos, G1 (2,8%), G2 (1%), G3 (1,6%) y ninguna G4.
- Y en cuanto a la toxicidad tardía GU la mayor parte no presentaron efectos adversos siendo G0 en un 72% de los casos, G1(17,9%), G2 (6,7%), G3 (3,3%), G4 (0%) y únicamente reportamos un caso G5 (0,1%) consecuencia de una sepsis urinaria.

Por lo tanto, nuestros resultados reafirman el uso de la PPB en pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo con muy buenos resultados en cuanto a BRFS a 5 y 10 años y a su vez con una baja tasa de efectos secundarios agudos y tardíos, lo cual se encuentra en concordancia con los resultados reportados en la literatura.

Los estudios que han comparado los efectos adversos y el impacto que estos presentan en la calidad de vida de los pacientes tratados con intención radical (braquiterapia, prostatectomía radical y EBRT) afirman que la braquiterapia es la modalidad que ocasiona un menor impacto en la calidad de vida en general de estos pacientes (27–29,96,123,124,134). Todos los estudios que analizan el impacto que ocasionan las diferentes modalidades terapéuticas en la CRVS de los pacientes afectados de CaP clínicamente localizados convergen que la braquiterapia se asocia principalmente con un empeoramiento de la sintomatología irritativo-obstruccionista, mientras que la PRR se asocia más a un deterioro de la función sexual y de la incontinencia urinaria y la EBRT a un empeoramiento de la función intestinal (107,122–124)

Por todo ello, la braquiterapia prostática mediante implante permanente es frecuentemente la opción terapéutica preferida en pacientes de bajo riesgo. La evidencia disponible sugiere que la braquiterapia presenta menor riesgo de incontinencia urinaria e impotencia sexual comparado con la cirugía y mayor preservación de tejido sano en comparación con la radioterapia externa exclusiva (28,29,136).

En nuestra cohorte reportamos dos casos de efectos adversos muy poco habituales: un caso de muerte por sepsis después del tratamiento y otro paciente desarrolló un sarcoma inducido por radiación, un evento adverso tardío excepcional tras braquiterapia.

En relación a la edad de los pacientes, aunque la edad más joven no parece tener un impacto negativo sobre el BRF5 o la morbilidad después de la PPB, muchas veces se prefiere evitar la PPB en pacientes jóvenes. La razón principal de ello es si en un futuro estos pacientes presentan una recidiva local, lo cual limita las opciones terapéuticas posteriores por los cambios acontecidos en los tejidos irradiados, lo cual puede dificultar o aumentar el riesgo de complicaciones en caso de una cirugía de rescate tras un implante de braquiterapia en monoterapia.

Sin embargo, las recomendaciones de la Sociedad Americana de Braquiterapia excluyen específicamente la edad como factor, prefiriendo más bien enfatizar el estado funcional y la esperanza de vida (mayor a 10 años) (51). En nuestra serie, comparamos los resultados de BRF5 en pacientes menores de 65 años (327 pacientes) con los mayores de 65 años (373 pacientes) y no encontramos diferencias significativas ($p = 0,26$).

Otro punto de la discusión del primer estudio es la utilización de hormonas en el cáncer próstata. No se ha observado un beneficio en agregar la terapia de deprivación androgénica de forma neoadyuvante o adyuvante al implante de PPB en monoterapia con baja tasa de dosis (39). Aunque se han publicado diversos estudios en relación al uso de ADT para conseguir reducir el volumen prostático previo a la PPB, no está claro el efecto que la ADT produce en los resultados ya que hasta la fecha no se han realizado ensayos aleatorios.

Se ha publicado que la administración neoadyuvante de ADT durante un período corto de tiempo permite reducir el volumen prostático y hace posible el poder llevar a cabo la braquiterapia prostática (52,53).

Beyer et al.(137) informaron que la OS empeoraba en los pacientes tratados con PPB y que recibían ADT neoadyuvante en comparación con los pacientes sin hormonas, sin poder justificar estos resultados por otros factores de riesgo conocidos (estadio, grado, PSA y edad). Sin embargo, en nuestra serie no encontramos diferencias en la OS ($p =$

0,77) o en la BRFS ($p = 0,425$) entre los hombres que recibieron ADT neoadyuvante frente a los que no. Sin embargo, es importante señalar que nuestros pacientes únicamente se hizo uso de la terapia hormonal cuando fue necesario, es decir, en pacientes con un tamaño prostático voluminoso. Un hallazgo interesante del estudio de Beyer (137) fue que la enfermedad cardiovascular fue la principal causa de muerte en el grupo de ADT. Estos autores, como Dickinson et al (37), concluyeron que es necesario realizar más investigaciones para comprender mejor los efectos de la ADT en esta población de pacientes.

A pesar de disponer de resultados de muchos estudios institucionales únicos con resultados a largo plazo, son pocos los estudios aleatorizados publicados. En los pacientes con CaP de bajo riesgo, la PPB ha reportado excelentes resultados en términos de BRFS con resultados publicados del 95,6% (12 años) por Taira et al. 2011 (138) y del 85,9% (15 años) por Sylvester et al. 2007 (48). A su vez estudios con un mayor número de pacientes como el Stone et al. en 2011 (16) presentan una BRFS del 88% estableciendo el estadio clínico, el Gleason Score, los niveles de PSA y la dosis biológica efectiva como factores predictores significativos.

De las opciones terapéuticas que disponemos en la actualidad para tratar con intención radical el cáncer de próstata órgano-confinado, ninguna de ellas ha demostrado ser superior a las demás, principalmente a los 5 años del fin del tratamiento.

A medida que se dispone de estudios con resultados a más largo plazo, la braquiterapia prostática con implante permanente parece ser equivalente a la cirugía y a la EBRT e incluso que presenta un mejor control tumoral que la radioterapia de intensidad modulada en pacientes de bajo riesgo. Por lo tanto, podemos considerar la PPB en monoterapia una opción terapéutica con excelentes resultados oncológicos a largo plazo y recomendable principalmente en pacientes de bajo riesgo. (139). También se ha aprobado la utilización de la PPB en combinación con otras modalidades terapéuticas en casos de CaP de riesgo intermedio y alto riesgo. Sin embargo, dada la falta de ensayos aleatorios que comparen estas tres modalidades de tratamiento primarias, no se pueden llegar a conclusiones definitivas.

SEGUNDO ESTUDIO

La CVRS en los pacientes con cáncer de próstata cada vez toma una mayor relevancia debido al aumento de la supervivencia de estos pacientes con los tratamientos actuales. Sin embargo, no son tantos los estudios que reportan resultados a largo plazo relacionando el impacto ocasionado en la CVRS de estos pacientes a consecuencia de los tratamientos realizados.

La mayoría de los estudios publicados que evalúan la CVRS se centran en pacientes con cáncer de próstata de riesgo bajo y riesgo intermedio comparando prostatectomía radical, EBRT y braquiterapia (27–29, 96, 115, 133, 137, 151).

Entre ellos encontramos los resultados publicados por Sanda et al. (96) en 1201 pacientes con CaP T1-T2 y en 625 de las parejas; y los publicados por Ferrer et al. (27–30) tras comparar el impacto ocasionado en la CVRS de los 614 pacientes tratados con PRR, braquiterapia y con EBRT y coinciden en que la PRR se asocia con peores resultados en incontinencia urinaria y en la función sexual y los tratados con BQT un incremento de síntomas irritativo-obstructivos. Observaron que el uso de ADT se asociaba a peores resultados en relación con la vitalidad, la función hormonal y la sexualidad. La braquiterapia fue la modalidad terapéutica que menor impacto ocasionaba en la CVRS, con un menor riesgo de incontinencia urinaria y disfunción sexual, pudiéndose ofrecer como una alternativa a la PRR en pacientes con CaP de bajo riesgo.

Cabe mencionar el estudio de Donovan et al (124), el EC-PROTECT, en el que analizaron 1643 pacientes con CaP localizado randomizados a PR, EBRT con ADT durante 4 meses y a VA. Observaron un empeoramiento de la función eréctil y de la incontinencia urinaria en los tratados con PR; un aumento de los síntomas urinarios obstructivos e intestinales en los tratados con EBRT junto con ADT.

Sin embargo, encontramos pocos estudios que comparen el impacto ocasionado por la EBRT exclusiva respecto a la combinación de la EBRT con una sobreimpresión

prostática con HDR en pacientes de alto riesgo en términos de CVRS (107,135,140,141).

No obstante, en los pacientes con CaP de alto riesgo está ampliamente reportado y demostrado el beneficio obtenido en control local y supervivencia, principalmente en BRFS, realizando una escalada de dosis ya sea con EBRT exclusiva o bien combinando EBRT y una sobrepresión prostática con braquiterapia.

Entre los principales estudios randomizados que evalúan el papel de la escalada de dosis con EBRT exclusiva cabe destacar el de Pollack et al. (71) en el que comparaban en 305 pacientes el beneficio de administrar 70 Gy (150 pacientes) vs 78 Gy (151 pacientes) en tumores T1-T3 sin ADT, con un aumento en la BRFS del 69% al administrar 70 Gy y del 79% con 78 Gy. Otro estudio es el de Al-Mamgani et al. (72) en que randomizaron 664 pacientes a recibir 68 Gy vs 78 Gy (22% recibieron ADT) y observaron un aumento en la BRFS en los pacientes de riesgo intermedio sin observar diferencias en los pacientes de bajo riesgo. No observaron diferencias en la toxicidad GU pero sí en la toxicidad GI \geq grado 2 que aumentaba del 25% (68Gy) vs 35% (78Gy) ($p=0.04$) así como un incremento en la tasa de incontinencia fecal del 7% (68Gy) vs 14% (78Gy) ($p=0.02$). Y otro estudio a destacar es el de Dearnaley et al. (73) en el cual randomizaron 843 pacientes a recibir 74 Gy en 37 fracciones vs 64 Gy en 32 fracciones, con ADT neoadyuvante durante 3-6 meses y mantenida hasta el final de la radioterapia conformada, con mejores tasas de BRFS a 10 años en los pacientes que recibieron altas dosis: 43% vs 55% (50-61) aunque no observaron diferencias estadísticamente significativas en OS ($p=0.96$).

Por otra parte, es importante destacar el avance tecnológico acontecido en las últimas décadas con el uso de los colimadores multihojas, la IMRT, la VMAT y la IGRT los cuales han permitido mejorar la optimización y la precisión en la administración de tratamientos con dosis más elevadas a nivel del volumen blanco a tratar, minimizando las dosis y en consecuencias derivadas de los efectos adversos en los órganos sanos más próximos.

Aunque no hay ensayos aleatorios que comparen la IMRT con la EBRT-3D, la IMRT parece presentar menos efectos secundarios al administrar dosis biológicas equivalentes al reducir la exposición del tejido normal a la radiación. Además, la IMRT puede tener importantes ventajas dosimétricas en el tratamiento de los ganglios linfáticos pélvicos (142,143), ya que permite una mejor cobertura dosimétrica al tiempo que reduce la radiación al recto, el colon, el intestino delgado, la vejiga y las estructuras del pene.

Entre los principales estudios que analizan los efectos secundarios derivados de la escalada de dosis y que reportan a su vez el beneficio derivado del uso de la IMRT encontramos los estudios publicados por Zelefsky et al. (61,62,76,144) en los cuales presentan el beneficio de realizar una escalada de dosis tanto con EBRT-3D como con IMRT, asociando un excelente control tumoral pero sin embargo observaron que los efectos adversos tardíos eran menores cuando la escalada de dosis se realizaba con IMRT. La toxicidad GU G3 tardía y GI rectal G3 fue del 4% en los tratados con EBRT-3D respecto a un 1% en los tratados con IMRT, con lo cual recomendaban una escalada de dosis segura con IMRT hasta una dosis total de 76–78 Gy.

Por otra parte, en el estudio de Viani et al. (75) en el cual randomizaron 215 pacientes con CaP administrando 70 Gy en 25 fracciones utilizando IMRT o 3DCRT observaron que con la IMRT se reducía la tasa de toxicidad aguda y tardía grado ≥ 2 a nivel GU y GI en los pacientes tratados con IMRT respecto a los tratados con EBRT-3D debido a la disminución de la dosis administrada a nivel del recto y la vejiga urinaria.

Respecto a la escalada de dosis con braquiterapia, entre los principales estudios randomizados que reportan resultados tras realizar una escalada de dosis con EBRT combinada con braquiterapia LDR cabe destacar los siguientes:

El estudio de la RTOG 0232 en el que trataron 588 pacientes con CaP intermedio sin observar diferencias estadísticamente significativas al comparar la escalada de dosis con EBRT exclusiva vs EBRT+LDR, pero sin embargo sí observaron un aumento de la toxicidad GI y GU con la EBRT. Por otra parte, en el estudio ASCENDE-RT reportado por Morris y Rodda et al. (77,145), incluyeron 398 pacientes de riesgo intermedio y alto

riesgo, observando una mejoría en términos de BRFS a 5 años en los que se realizó la sobreimpresión próstática con BQT-LDR (Tabla 4).

Tabla 4. Principales estudios randomizados que evalúan la escalada de dosis con EBRT y BQT LDR.

Estudios	Pacientes (n)	Tratamiento	Resultados
RTOG 0232 Prestidge et al. ASTRO 2016	N=588 Riesgo Intermedio: T1c-T2b y GS 2-6 PSA 10-20 o GS=7 PSA <10 g/mL	EBRT exclusiva vs EBRT (45 Gy) + LDR	No observaron diferencias en supervivencia libre de progresión a 5 años: 85-86%. Aumento de la toxicidad ≥ Grado 3 con EBRT: GU 7% vs 3% ; GI 3% vs 2%
ASCENDE-RT Morris et al. 2017 Rodda et al. 2017	N=398 276 alto riesgo 122 intermedio	EBRT pelvis (46Gy) + ADT 1 año y randomizados a: Boost con EBRT (32 Gy) vs boost I125 (115Gy)	Supervivencia libre de recidiva a 7 años: 86% (I125 boost) vs 71% (EBRT boost). Toxicidad GU grado 3 a 5 años: 19% (I125) vs 5 % (EBRT) Toxicidad GI grado 3 a 5 años: 9% (I125) vs 4% (EBRT)

Sin embargo, la escalada de dosis con una sobreimpresión prostática con braquiterapia de alta tasa de dosis, ha demostrado un aumento en las tasas de BRFS y control local cuando la asociamos con EBRT (19,67–69,146)

Otro punto importante a destacar es el papel de la ADT por su impacto favorable en los resultados de supervivencia, administrándose de forma neoadyuvante a la radioterapia, así como su mantenimiento durante un periodo prolongado entre 2-3 años tras su finalización en los pacientes con CaP de alto riesgo.

En el estudio de Zapatero et al.(147) demostraron como el aumento de la dosis total impactaba en los resultados de supervivencia. Sus resultados se basan en una cohorte de 416 pacientes: 181 presentaban un CaP de bajo riesgo y fueron tratados exclusivamente con EBRT-3D; 160 pacientes de riesgo intermedio que recibieron ADT neoadyuvante

durante 4-6 meses y durante el tratamiento con EBRT-3D y 75 pacientes con CaP de alto riesgo que recibieron ADT neoadyuvante a la EBRT-3D, durante y adyuvante durante 2 años tras finalizar la radioterapia. Con una estratificación por grupos de tratamiento, la BRFS a 5 años para los pacientes de alto riesgo con ADT fue 63% para dosis <72 Gy y del 84% para dosis ≥ 72 Gy ($p = 0,003$).

Considerando todo lo expuesto, debido a la mayor supervivencia y control de la enfermedad derivado de la escalada de dosis y la adición de la ADT en el tratamiento de los pacientes con CaP de próstata de alto riesgo, consideramos que era de especial valor evaluar el impacto que la EBRT exclusiva y la EBRT combinada con BQT-HDR ocasionaban en la CVRS en este grupo de pacientes. Con el fin de poder ofrecer aquella modalidad terapéutica que permita mantener el balance entre conseguir un mayor control local y una mayor supervivencia, pero que a su vez ocasione un menor deterioro en la calidad de vida del paciente.

Además, realizar la escalada de dosis con braquiterapia HDR presenta otra ventaja importante, ya que se ha sugerido que las células tumorales del cáncer de próstata presentan una mayor sensibilidad respecto a las células de los tejidos normales a dosis más elevadas por fracción. Teóricamente, la escalada de dosis con HDR permite aumentar la dosis biológicamente efectiva, mejorar el control tumoral y preservar los órganos en riesgo como han descrito Martínez et al.(148). Sin embargo, la comparación entre los estudios de tratamiento de pacientes con CaP tratados con EBRT seguido de una sobreimpresión prostática es difícil debido a las diferencias en los sistemas de radioterapia utilizados, las características de los pacientes y la diversidad en la duración del seguimiento en los distintos estudios.

Entre los estudios randomizados más relevantes que avalan la efectividad y seguridad de la escalada de dosis con braquiterapia HDR cabe mencionar los siguientes:

Hoskin et al. (69) analizaron en 218 varones afectados de CaP T1–T3, PSA < 50 ng/mL (76% recibió ADT) randomizados a EBRT: 55 Gy en 20 vs. 35.75 Gy en 13 sesiones de forma exclusiva vs a una sobreimpresión prostática con HDR de 17 Gy en 2

fracciones. Presentaron una tasa de BRFS de 5.1 años en el brazo con sobreimpresión con HDR vs 4.3 años en el de EBRT exclusiva. La toxicidad aguda GI reportada fue mejor en el brazo de HDR al igual que los resultados en términos de QoL.

Sathya et al. (68) en 2017 randomizaron 104 pacientes (40% de riesgo intermedio y el 60% de alto riesgo) a EBRT (66 Gy en 33 sesiones) vs EBRT (40Gy en 20 sesiones) con combinación con una sobreimpresión prostática con HDR (35Gy/48h). Los tratados con el boost con BQT HDR presentaron a 5 años mejores resultados de BRFS del 61% vs 29% sin diferencias estadísticamente significativas en términos de toxicidad a largo plazo. Posteriormente, en 2017 Dayes et al (67) tras actualizar los resultados previos a la 14 años no observaron diferencias estadísticamente significativas en la OS, CSS, DMFS pese a observarse mejores resultados en BRFS con la adición de la sobreimpresión de HDR a la EBRT.

Sin embargo, cuando analizamos los resultados oncológicos obtenidos en nuestro estudio en términos de BRFS, CSS y OS, no observamos diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento. Especialmente los resultados obtenidos en BRFS contrastan con los ensayos randomizados publicados por Hoskin en 2012, Morris en 2017 y Dayes en 2017 (67,69,77). La falta de significación estadística que encontramos en los resultados de supervivencia en nuestro estudio puede ser consecuencia del tamaño muestral limitado, cuya potencia fue calculada para detectar diferencias en la variable principal del estudio que era la CVRS, pero no fue calculada para el objetivo secundario que era evaluar los resultados en supervivencia.

Cabe mencionar, que todos los pacientes tratados en este segundo estudio recibieron ADT neoadyuvante seguido de un periodo de entre 2-3 años tras finalizar la radioterapia, de acuerdo con los estudios publicados en la literatura y que describen un beneficio en términos de supervivencia cuando se administra la ADT por un periodo prolongado respecto a un esquema de corta duración.

La adición de ADT a la EBRT ha demostrado un beneficio en los resultados de OS, CSS y la BRFS en los pacientes de alto riesgo publicado en diversos estudios (EORTC

22863, RTOG 85-31, TROG 96-01, RTOG 92-02, RTOG 94-08, EORTC 22961) (16,149). Demostraron el beneficio de la ADT a largo plazo con una recomendación de un nivel de evidencia 1 en pacientes con CaP de alto riesgo, aunque no determinaron la duración óptima de la ADT combinada con EBRT. Por otra parte, Bolla et al (82) reportaron en su estudio peores resultados en supervivencia cuando la adición de ADT era de 6 meses respecto a cuando la duración era de 3 años.

El estudio de la RTOG 92-02 publicó en 2003 los resultados de 1554 pacientes T2c-4N0 que recibieron ADT previo a la radioterapia (65-70 Gy) durante 2 meses (goserelina y flutamida) y mantuvieron durante la radioterapia. Posteriormente randomizados a no realizar ADT adyuvante o bien a recibir ADT durante 2 años con goserelina. El grupo que recibió ADT adyuvante durante 2 años presentó mejores resultados en DFS, DSS, progresión local, DMFS y BRFS, excepto en OS. Sin embargo, analizaron un subgrupo de pacientes con GS 8-10 y observaron que los pacientes presentaban un mejor resultado en OS al recibir ADT durante 2 años: 81% vs 70,7% ($p=0.04$)(150). Horwitz et al en 2008 (151), reportaron los resultados actualizados a 10 años de este estudio que corroboran los publicados en 2003.

En nuestro estudio, al comparar los resultados obtenidos en el grupo de pacientes tratados con EBRT exclusiva respecto a los que combinaron EBRT y una sobreimpresión prostática con HDR, observamos, en general, un impacto similar en la CVRS de los pacientes entre los dos grupos de tratamiento.

No observamos diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento al analizar la media de los cambios acontecidos entre las puntuaciones de los cuestionarios de CVRS obtenidas basalmente (antes del tratamiento) y a los 5 años de seguimiento, excepto en el EPIC hormonal. Aunque ambos grupos experimentaron un deterioro en este dominio, el grupo de EBRT exclusiva presentó puntuaciones significativamente más bajas (peores) en el seguimiento a los 5 años en el EPIC hormonal.

En concordancia con los resultados descritos, se ha reportado en la literatura que la ADT provoca un deterioro temporal en algunos dominios de la CVRS (62,96,152,153). Estos

estudios observaron que la ADT asoció peores resultados en relación con la vitalidad, la función hormonal y la sexualidad. Por esta razón no es de extrañar que el dominio hormonal del EPIC se vea afectado en nuestro estudio.

Existen pocos estudios con series largas que analicen la CVRS en pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo (90). Caumont et al. (154) en un estudio prospectivo de 164 pacientes afectados de CaP de riesgo intermedio y alto riesgo, analizaron el impacto de la ADT en pacientes tratados con EBRT exclusiva sin ADT respecto a los pacientes que recibieron EBRT junto con ADT. Mayoritariamente los pacientes que recibieron ADT fueron pacientes con CaP de alto riesgo. Observaron, tras 5 años de seguimiento, que los pacientes que recibieron ADT asociaron unas puntuaciones temporales más bajas en la esfera sexual y hormonal en comparación con los pacientes que recibieron exclusivamente EBRT.

En nuestro estudio, ambos grupos de tratamiento presentaron un deterioro de la CVRS respecto a los resultados obtenidos basalmente durante los 5 años de seguimiento, siendo más acusado en los pacientes tratados con EBRT exclusiva.

Por otra parte, en el análisis que realizamos mediante el modelo GEE, el cual permite establecer una asociación entre los grupos de tratamiento ajustando a su vez por variables clínicas en cada período de seguimiento (edad, PSA, Gleason, comorbilidades) y en el cual el grupo de referencia era el de EBRT exclusiva, observamos un empeoramiento mayor en el FACT-P, FACT-G, SF-36 (PCS y MCS) y en el EPIC intestinal y hormonal en el grupo EBRT a los 5 años del tratamiento.

Cabe resaltar a su vez que se produjo un mayor deterioro en las puntuaciones del EPIC hormonal y sexual del EPIC más destacables hasta el segundo año de seguimiento, lo cual mantiene relación con el hecho que estos pacientes recibieron ADT durante 2-3 años. Posteriormente, observamos una tendencia hacia la mejora en la puntuación de estos cuestionarios, probablemente debido a la finalización de la ADT y la consecuente disminución de los efectos secundarios relacionados con la ADT. El EPIC intestinal mostró un mayor deterioro durante el primer año después del tratamiento entre los

pacientes tratados con EBRT combinada con braquiterapia HDR, pero posteriormente no se encontraron diferencias entre ambos grupos. Con lo cual la diferencia significativa más destacable que encontramos en este estudio es el deterioro del EPIC hormonal principalmente en los pacientes del grupo de EBRT. La explicación a estos hallazgos, probablemente sea debido a que las puntuaciones basales del EPIC hormonal en el grupo de EBRT exclusiva eran ligeramente mejores ($p = 0,135$) respecto al grupo del tratamiento combinado.

Entre los estudios que evalúan el impacto de los tratamientos, entre ellos considerando la EBRT con una sobreimpresión prostática con HDR y que incluyen pacientes de alto riesgo cabe destacar el estudio de Lennernäs et al. en 2015.(135) en el que incluyeron 89 pacientes (T1b-T3aN0M0; PSA \leq 50 ng/ml) que randomizaron a PR con ADT vs EBRT con una sobreimpresión prostática con HDR y ADT. No observaron diferencias estadísticamente significativas en los dominios urinario, intestinal ni en general. Únicamente destacaron un empeoramiento en la función eréctil, pero que fue similar en ambos grupos. Sin embargo, no se pudieron extraer conclusiones sobre la eficacia de las dos modalidades de tratamiento debido a la potencia insuficiente del estudio.

En el estudio randomizados publicado por Rodda et al. (145) (ASCENDE-RT) incluyeron 357 pacientes con CaP de riesgo intermedio y de alto riesgo que fueron randomizados a recibir una escalada de dosis con EBRT (n=177) o bien con una sobreimpresión prostática con LDR. Evaluaron la calidad de vida de los pacientes mediante el cuestionario SF36v2, con escalas adicionales para la función urinaria, intestinal y sexual. A los 6 años de seguimiento no encontraron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento. Sin embargo, observaron un empeoramiento en la media de las puntuaciones en las escalas que evaluaban el rol social y sexual. Sin observar diferencias en la función física y urinaria entre ambos grupos.

Sin embargo, encontramos pocos estudios con series largas que analicen la CVRS en pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo y que comparen los resultados obtenidos

con EBRT y EBRT junto con braquiterapia HDR. Entre ellos cabe destacar los resultados publicados por Hoskin et al. en 2013 (140) tras un seguimiento de 10,5 años. Incluyeron 216 pacientes (T1-T3, PSA <50 ng/mL) que fueron randomizados a EBRT (55 Gy en 20 fracciones) vs EBRT seguida de una sobreimpresión con braquiterapia HDR (2 fracciones de 8,5 Gy). Utilizaron los cuestionarios FACT-G y FACT-P que los administraron previo al tratamiento, a los 6 meses y cada 2 años tras finalizar la radioterapia. No observaron diferencias en las puntuaciones de FACT-G, FACT-P, en la morbilidad urinaria e intestinal aguda y tardía, aunque reportaron una disminución de la función eréctil con el tratamiento con BQT-HDR, con mejores resultados en BRFS con el tratamiento combinado.

En nuestro estudio, sin embargo, observamos un discreto deterioro en las puntuaciones del SF36, del FACT-P y del FACT-G, aunque no muy destacable, en el grupo de EBRT exclusiva a lo largo del seguimiento. Mientras que no observamos diferencia entre los dos grupos de tratamiento a los 5 años en el EPIC sexual.

Por otra parte, Conaglen et al. (153) evaluaron en pacientes con CaP localizado el impacto que ocasionaba el tratamiento combinado de EBRT con una sobreimpresión prostática con braquiterapia HDR sobre la CVRS y la función sexual de los pacientes. Observaron que a los 2 años de seguimiento los pacientes presentaron mayor deterioro de la función urinaria, intestinal y sexual con la sobreimpresión con BQT-HDR.

En los pacientes tratados con braquiterapia HDR en nuestra cohorte, únicamente mostraron un empeoramiento en la función intestinal al año de tratamiento que posteriormente mejoró, así como un mayor deterioro en el EPIC hormonal respecto a sus resultados basales, que como mencionábamos fue mayor en los tratados con EBRT exclusiva.

En general, los hallazgos que encontramos en este segundo estudio sugieren que la EBRT sola o combinada con braquiterapia HDR parece tener efectos similares sobre la CVRS de los pacientes. Sin embargo, en nuestra muestra, los pacientes del grupo combinado con braquiterapia tenían menos comorbilidades al inicio del estudio (aunque

las diferencias no son muy destacables) lo cual podría explicar parcialmente por qué no observamos diferencias importantes entre ambos grupos y que más pacientes fueran seleccionados para el brazo del tratamiento combinado, considerando a su vez el beneficio reportado en la literatura de la escalada de dosis con la sobreimpresión prostática con HDR. Aunque como hemos comentado este beneficio en términos de supervivencia no se observó en nuestro estudio, posiblemente por no ser el objetivo principal para el cual fue diseñado.

Entre las fortalezas del estudio cabe destacar el diseño prospectivo del mismo y el hecho de centralizar en los dos mismos entrevistadores a lo largo de todo el seguimiento, con una amplia experiencia con pacientes con CaP, permitía aumentar la confianza, sentir más comfortable a los pacientes y responder de un modo más seguro veraz.

Considerando lo expuesto con anterioridad, de nuestro primer estudio podemos considerar la braquiterapia en monoterapia con semillas de I125 como una modalidad de tratamiento segura y eficaz en los pacientes con CaP de bajo riesgo con una baja tasa de toxicidad aguda y tardía y a su vez con buenos resultados en control local y supervivencia, los cuales se encuentran en concordancia con los reportados en la literatura. Sin embargo, los pacientes con CaP de alto riesgo son más susceptibles a presentar un incremento en los efectos adversos derivados de las terapias a las cuales son sometidos, consecuencia de la intensificación de las mismas y por lo tanto ver deteriorada su CVRS. En nuestro segundo estudio, no observamos diferencias significativas en términos de CVRS entre los pacientes tratados con EBRT exclusiva respecto a los que han recibido una sobreimpresión con braquiterapia HDR, excepto en el EPIC hormonal con peores resultados en grupo de EBRT exclusiva. Cabe destacar que prácticamente todas las esferas implicadas en la calidad de vida del paciente se ven afectadas cuando realizamos un tratamiento con radioterapia, especialmente cuando se añade la ADT, afectando tal y como está descrito en la literatura predominantemente el EPIC sexual y hormonal. En consecuencia, sería necesario un seguimiento más prolongado de estos pacientes para minimizar los efectos derivados de ADT en la calidad de vida de los pacientes y poder determinar la modalidad terapéutica con un menor impacto en la CVRS en estos pacientes.

7. LIMITACIONES

7.1 PRIMER ESTUDIO

En cuanto a las limitaciones de este primer estudio cabe mencionar que se trata de un estudio retrospectivo y no aleatorizado. Por otra parte, aunque la mayoría de los pacientes presentaban un carcinoma de próstata de bajo riesgo, un pequeño porcentaje no cumplía estrictamente con la definición según la clasificación D'Amico, lo cual podría suponer un sesgo en nuestros resultados.

7.2 SEGUNDO ESTUDIO

Las principales limitaciones de nuestro estudio son el tamaño muestral de la población de estudio relativamente pequeño, la distribución inhomogénea de pacientes entre los dos grupos de tratamiento y el no tratarse de un estudio randomizado.

Otra limitación es el uso de EBRT conformada en tres dimensiones en lugar de técnicas más avanzadas como son la IMRT o VMAT. Sin embargo, consecuencia del período en el que se desarrolla el estudio (2004-2006) ninguna de estas técnicas estuvo disponible en los hospitales participantes y las dosis medias totales administradas no fueron tan elevadas como las que consideramos actualmente para la escalada de dosis. No obstante, dadas las características clínicas similares al inicio del estudio en los dos grupos, la comparación puede considerarse válida.

8. CONCLUSIONES GENERALES

- 1- La braquiterapia en monoterapia de baja tasa de dosis (LDR) con semillas de I125 es una opción terapéutica segura con una baja tasa de efectos secundarios agudos y tardíos.
- 2- La braquiterapia en monoterapia con LDR I125 es una técnica eficaz principalmente en pacientes de bajo riesgo con excelentes resultados oncológicos principalmente en términos de supervivencia libre de recaída bioquímica y supervivencia global.
- 3- La administración de la ADT en neoadyuvancia en pacientes de bajo riesgo tratados con braquiterapia en monoterapia con LDR I25 no mostró diferencias estadísticamente significativas en OS ($p=0,77$) ni en la BRFS ($p = 0,425$).
- 4- En nuestro segundo estudio observamos que la EBRT exclusiva y a EBRT combinada con BQT-HDR presentan un impacto similar en términos de calidad de vida en los pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo tras 5 años del fin del tratamiento.
- 5- La EBRT exclusiva en pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo ocasionó un mayor deterioro en el EPIC hormonal a los 5 años de seguimiento
- 6- En los pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo tratados con EBRT y con EBRT combinada con BQT-HDR, no presentaron diferencias en BRFS, OS ni CSS.
- 7- Los pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo tratados con BQT-HDR no presentaron un mayor deterioro en la CVRS respecto al grupo de EBRT.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424.
2. Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. *CA Cancer J Clin.* 2010 Sep 1;60(5):277–300.
3. Bracarda S, De Cobelli O, Greco C, et al. Cancer of the prostate. *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 2005;56:379–96.
4. Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, et al. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol;* 2005:1228–42.
5. Lilja H, Christensson A, Dahlen U, et al. Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with α 1-antichymotrypsin. *Clin Chem.* 1991;37(9):1618–25.
6. Mikolajczyk SD, Marks LS, Partin AW, et al. Free prostate-specific antigen in serum is becoming more complex. *Urology.* 2002;59: 797–802.
7. Balk SP, Ko YJ, Bubley GJ. Biology of prostate-specific antigen. *J Clin Oncol.* 2003;21(2):383–91.
8. Salman JW, Schoots IG, Carlsson S V., et al. Prostate specific antigen as a tumor marker in prostate cancer: Biochemical and clinical aspects. *Adv Exp Med Biol.* 2015;867:93–114.
9. Martin RM, Donovan JL, Turner EL, et al. Effect of a low-intensity PSA-based screening intervention on prostate cancer mortality: The CAP randomized clinical trial. *JAMA.* 2018 Mar 6;319(9):883–95.
10. Kupelian PA, Katcher J, Levin HS, et al. Stage T1-2 prostate cancer: A multivariate analysis of factors affecting biochemical and clinical failures after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997 Mar 15;37(5):1043-52.
11. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AMF, et al. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1998 May 20;90(10):766–71.
12. D'Amico A V., Whittington R, Kaplan I, et al. Equivalent biochemical failure-free survival after external beam radiation therapy or radical prostatectomy in patients with a pretreatment prostate specific antigen of > 4-20 ng/ml. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997 Mar 15;37(5):1053–8.

13. D'Amico A V., Whittington R, Bruce Malkowicz S, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998 Sep 16;280(11):969–74.
14. Sanda MG, Cadeddu JA, Kirkby E, et al. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. Part I: Risk Stratification, Shared Decision Making, and Care Options. *J Urol*. 2018 Mar 1;199(3):683–90.
15. Peinemann F, Grouven U, Bartel C, et al. Permanent interstitial low-dose-rate brachytherapy for patients with localised prostate cancer: A systematic review of randomised and nonrandomised controlled clinical trials. *Eur Urol*; 2011;60: 881–93.
16. Wolff RF, Ryder S, Bossi A, et al. A systematic review of randomised controlled trials of radiotherapy for localised prostate cancer. *Eur J Cancer*. 2015 Nov 1;51(16):2345–67.
17. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2016 Oct 13;375(15):1415–24.
18. Boladeras A, Martinez E, Ferrer F, et al. Localized prostate cancer treated with external beam radiation therapy: Long-term outcomes at a European comprehensive cancer centre. *Reports Pract Oncol Radiother*. 2016;21(3).
19. Boladeras A, Santorsa L, Gutierrez C, et al. External beam radiotherapy plus single-fraction high dose rate brachytherapy in the treatment of locally advanced prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2014;112(2).
20. Bekelman JE, Rumble RB, Chen RC, et al. Clinically localized prostate cancer: ASCO clinical practice guideline endorsement of an American Urological Association/American Society for Radiation Oncology/ Society of Urologic Oncology Guideline. *J Clin Oncol*. 2018 Nov 10;36(32):3251–8.
21. Adolfsson J. Watchful waiting and active surveillance: The current position. *BJU Int*; 2008;102:10–4.
22. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls.
23. Kim EH, Andriole GL. Prostate-specific antigen-based screening: Controversy and guidelines. Vol. 13, *BMC Medicine*. BioMed Central Ltd.; 2015

24. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2014;370(10):932–42.
25. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in prostate cancer — 29-year follow-up. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 Dec 13;379(24):2319–29.
26. Wilt TJ, MacDonald R, Rutks I, et al. Systematic review: Comparative effectiveness and harms of treatments for clinically localized prostate cancer. *Annals of Internal Medicine*. 2008 Mar 18;148(6): 435–48.
27. Ferrer M, Suárez JF, Guedea F, et al. Health-Related Quality of Life 2 Years After Treatment With Radical Prostatectomy, Prostate Brachytherapy, or External Beam Radiotherapy in Patients With Clinically Localized Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Oct 1;72(2):421–32.
28. Ferrer M, Guedea F, Suárez JF, et al. Quality of life impact of treatments for localized prostate cancer: Cohort study with a 5 year follow-up. *Radiother Oncol*. 2013 Aug;108(2):306–13.
29. Guedea F, Ferrer M, Pera J, et al. Quality of life two years after radical prostatectomy, prostate brachytherapy or external beam radiotherapy for clinically localised prostate cancer: The catalan institute of oncology/Bellvitge hospital experience. *Clin Transl Oncol*. 2009;11(7).
30. Pardo Y, Guedea F, Aguiló F, et al. Quality-of-life impact of primary treatments for localized prostate cancer in patients without hormonal treatment. *J Clin Oncol*. 2010;28(31).
31. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol*. 2014 Jan;65(1):124–37.
32. Droz JP, Balducci L, Bolla M, et al. Background for the proposal of SIOG guidelines for the management of prostate cancer in senior adults. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2010;73: 68–91.
33. Albertsen PC, Moore DF, Shih W, et al. Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Apr 1;29(10):1335–41.
34. Kattan MW, Eastham J. Algorithms for prostate-specific antigen recurrence after treatment of localized prostate cancer. *Clinical Prostate Cancer*. 2003 Mar;1(4):221-6.

35. Brockman JA, Alanee S, Vickers AJ, et al. Nomogram predicting prostate cancer-specific mortality for men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2015 Jun 1;67(6):1160–7.
36. Liu D, Lehmann HP, Frick KD, et al. Active surveillance versus surgery for low risk prostate cancer: A clinical decision analysis. *J Urol*. 2012 Apr;187(4):1241–6.
37. Dickinson PD, Malik J, Mandall P, et al. Five-year outcomes after iodine-125 seed brachytherapy for low-risk prostate cancer at three cancer centres in the UK. *BJU Int*. 2014;113(5):748–53.
38. Henry AM, Al-Qaisieh B, Gould K, et al. Outcomes Following Iodine-125 Monotherapy for Localized Prostate Cancer: The Results of Leeds 10-Year Single-Center Brachytherapy Experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Jan;76(1):50–6.
39. Sylvester JE, Grimm PD, Wong J, et al. Fifteen-year biochemical relapse-free survival, cause-specific survival, and overall survival following I125 prostate brachytherapy in clinically localized prostate cancer: Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Oct 1;81(2):376–81.
40. Prada PJ, Juan G, González-Suárez H, et al. Prostate-specific antigen relapse-free survival and side-effects in 734 patients with up to 10 years of follow-up with localized prostate cancer treated by permanent 125iodine implants. *BJU Int*. 2010 Jul;106(1):32–6.
41. Ellis RJ, Kaminsky DA, Zhou EH, et al. Ten-year outcomes: The clinical utility of single photon emission computed tomography/computed tomography capromab pendetide (Prostascint) in a cohort diagnosed with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Sep 1;81(1):29–34.
42. Zelefsky MJ, Chou JF, Pei X, et al. Predicting biochemical tumor control after brachytherapy for clinically localized prostate cancer: The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Brachytherapy*. 2012 Jul;11(4):245–9.
43. Sharkey J, Cantor A, Solc Z, et al. 103Pd brachytherapy versus radical prostatectomy in patients with clinically localized prostate cancer: A 12-year experience from a single group practice. *Brachytherapy*. 2005;4(1):34–44.
44. Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, et al. 12-Year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 2005;173(5):1562–6.

45. Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB, et al. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Feb 1;67(2):327–33.
46. Grimm PD, Blasko JC, Sylvester JE, Meier RM, Cavanagh W. 10-Year biochemical (prostate-specific antigen) control of prostate cancer with 125I brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Sep 1;51(1):31–40.
47. Morris WJ, Keyes M, Spadinger I, et al. Population-based 10-year oncologic outcomes after low-dose-rate brachytherapy for low-risk and intermediate-risk prostate cancer. *Cancer*. 2013 Apr 15;119(8):1537–46.
48. Sylvester JE, Grimm PD, Wong J, et al. Fifteen-year biochemical relapse-free survival, cause-specific survival, and overall survival following I125 prostate brachytherapy in clinically localized prostate cancer: Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Oct 1;81(2):376–81.
49. Chin J, Rumble RB, Kollmeier M, et al. Brachytherapy for patients with prostate cancer: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario joint guideline update. *J Clin Oncol*. 2017 May 20;35(15):1737–45.
50. Yamada Y, Rogers L, Demanes DJ, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for high-dose-rate prostate brachytherapy. *Brachytherapy*. 2012 Jan;11(1):20–32.
51. Davis BJ, Horwitz EM, Lee WR, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy. *Brachytherapy*. 2012;11(1):6–19.
52. Kucway R, Vicini F, Huang R, et al. Prostate volume reduction with androgen deprivation therapy before interstitial brachytherapy. *J Urol*. 2002;167(6):2443–7.
53. Petit JH, Gluck C, Kiger WS, et al. Bicalutamide alone prior to brachytherapy achieves cytoreduction that is similar to luteinizing hormone-releasing hormone analogues with less patient-reported morbidity. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2008 Jul;26(4):372–7.
54. Sanda MG, Cadeddu JA, Kirkby E, et al. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. Part II: Recommended Approaches and Details of Specific Care Options. *J Urol*. 2018 Apr 1;199(4):990–7.

55. Merrick GS, Butler WM, Lief JH, et al. Temporal resolution of urinary morbidity following prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Apr 1;47(1):121–8.
56. Bucci J, Morris WJ, Keyes M, et al. Predictive factors of urinary retention following prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 May 1;53(1):91–8.
57. Kovács G, Pötter R, Loch T, et al. GEC/ESTRO-EAU recommendations on temporary brachytherapy using stepping sources for localised prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2005;74(2):137–48.
58. Hoskin PJ, Colombo A, Henry A, et al. GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localised prostate cancer: An update. *Radiotherapy and Oncology*. 2013;107: 325–32.
59. Pollack A, Zagars GK. External beam radiotherapy dose response of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997 Dec 1;39(5):1011–8.
60. Pollack A, Zagars GK, Smith LG, et al. Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2000 Dec 1;18(23):3904–11.
61. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, et al. High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *J Urol*. 2001;166(3):876–81.
62. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, et al. High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: Early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Aug 1;53(5):1111–6.
63. Zelefsky MJ, Yamada Y, Fuks Z, et al. Long-Term Results of Conformal Radiotherapy for Prostate Cancer: Impact of Dose Escalation on Biochemical Tumor Control and Distant Metastases-Free Survival Outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Jul 15;71(4):1028–33.
64. Nguyen PL, Aizer A, Assimos DG, et al. ACR appropriateness criterias definitive external-beam irradiation in stage T1 and T2 prostate cancer. *Am J Clin Oncol*. 2014 Jun;37(3): 278–88.
65. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011 Jul 14;365(2):107–18.

66. D'Amico A V., Manola J, Loffredo M, et al. 6-Month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Aug 18;292(7):821–7.
67. Dayes IS, Parpia S, Gilbert J, et al. Long-Term Results of a 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;99(1):90–3.
68. Sathya JR, Davis IR, Julian JA, 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 Feb 20;23(6):1192–9.
69. Hoskin PJ, Rojas AM, Bownes PJ, et al. Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2012;103(2):217–22.
70. Kee DLC, Gal J, Falk AT, et al. Brachytherapy versus external beam radiotherapy boost for prostate cancer: Systematic review with meta-analysis of randomized trials. *Cancer Treat Rev*. 2018;70(May):265–71.
71. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, et al. Prostate cancer radiation dose response: Results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Aug 1;53(5):1097–105.
72. Al-Mamgani A, Van Putten WLJ, Van Der Wielen GJ, et al. Dose escalation and quality of life in patients with localized prostate cancer treated with radiotherapy: Long-term results of the dutch randomized dose-escalation trial (CKTO 96-10 Trial). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Mar 15;79(4):1004–12.
73. Dearnaley DP, Jovic G, Syndikus I, et al. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: Long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(4):464–73.
74. Peeters STH, Heemsbergen WD, Van Putten WLJ, 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 Mar 15;61(4):1019–34.

75. Viani GA, Viana BS, Martin JEC, et al. Intensity-modulated radiotherapy reduces toxicity with similar biochemical control compared with 3-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: A randomized clinical trial. *Cancer*. 2016 Jul 1;122(13):2004–11.
76. Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, et al. Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998 Jun 1;41(3):491–500.
77. Morris WJ, Tyldesley S, Rodda S, et al. Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy (the ASCENDE-RT Trial): An Analysis of Survival Endpoints for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost to a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;98(2):275–85.
78. Prestidge BR, Winter K, et al. Initial report of NRG Oncology/RTOG 0232: a phase 3 study comparing combined external beam radiation and transperineal interstitial permanent brachytherapy with brachytherapy alone for selected patients with intermediate-risk prostatic carcinoma . *Int J Radiat Oncol Phys*. 2016; 96: S4
79. Hsu IC, Bae K, Shinohara K, et al. Phase II trial of combined high-dose-rate brachytherapy and external beam radiotherapy for adenocarcinoma of the prostate: Preliminary results of RTOG 0321. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;78(3):751–8.
80. Hoskin PJ, Motohashi K, et al. High dose rate brachytherapy in combination with external beam radiotherapy in the radical treatment of prostate cancer: initial results of a randomised phase three trial. *Radiother Oncol*. 2007 Aug;84(2):114–20.
81. Roach M, Bae K, Speight J, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: Long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol*. 2008 Feb 1;26(4):585–91.
82. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol*. 2010 Nov;11(11):1066–73.
83. Pilepich M V., Winter K, Lawton CA, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma - Long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Apr 1;61(5):1285–90.

84. Lawton CA, Winter K, Grignon D, et al. Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with stage D1/pathologic node-positive adenocarcinoma of the prostate: Updated results based on national prospective randomized trial Radiation Therapy Oncology Group 85-31. *J Clin Oncol.* 2005;23(4):800–7.
85. Cox JD, Stetz JA, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys;* 1995;31:1341–6.
86. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 May 28, 2009. US. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Cancer Institute.
87. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0 Nov, 2017. US. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Cancer Institute.
88. Testa MA, Simonson DC. Assessment of quality-of-life outcomes. *N Engl J Med.* 1996 Mar 28;334(13): 835–40.
89. Stewart AL WJ (Eds). *Measuring Functioning and Well-Being; The medical outcomes study approach.* Durham and London: Duke University Press. 1992.
90. Alfonso Urzúa M, Caqueo-Úrizar A. Quality of life: A theoretical review. *Ter Psicol.* 2012;30(1):61–71.
91. Van Andel G, Bottomley A, Fosså SD, et al. An international field study of the EORTC QLQ-PR25: A questionnaire for assessing the health-related quality of life of patients with prostate cancer. *Eur J Cancer.* 2008 Nov;44(16):2418–24.
92. Ruta DA, Garratt AM, Leng M, et al. A new approach to the measurement of quality of life the patient-generated index. *Med Care.* 1994;32(11):1109–26.
93. Ruiz MA, Pardo A. Calidad de vida relacionada con la salud: definición y utilización en la práctica médica. *PharmacoEconomics Spanish Res Artic.* 2005 Jan 7;2(1):31–43.
94. Litwin MS, Gore JL, Kwan L, et al. Quality of life after surgery, external beam irradiation, or brachytherapy for early-stage prostate cancer. *Cancer.* 2007 Jun 1;109(11):2239–47.

95. Miller DC, Sanda MG, Dunn RL, 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 Apr 20;23(12):2772–80.
96. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med*. 2008;358(12):1250–61.
97. Alonso J, Prieto L AJ. La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36): un instrumento para la medida de los resultados clínicos. [Article Spanish] *Med Clin*. 1995;104:771–6.
98. Cella D, Hernandez L, Bonomi AE, 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.
99. Ferrer M, Garin O, Pera J, et al. Evaluación de la calidad de vida de los pacientes con cáncer de próstata localizado: validación de la versión española del cuestionario EPIC. *Med Clin (Barc)*. 2009 Feb 7;132(4):128–35.
100. Badia X, Garcia-Losa M, Dal-Re 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.
101. Groenvold M, Klee MC, Sprangers MAG, et al. Validation of the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire through combined qualitative and quantitative assessment of patient-observer agreement. *J Clin Epidemiol*. 1997 Apr;50(4):441–50.
102. Gómez-Veiga F, Cozar JM, Günthner S, et al. Cuestionario Español de Calidad de Vida en Pacientes con Cáncer de Próstata como medida de la calidad de vida de los pacientes con cáncer de próstata en España: Aplicación a la actividad diaria. *Actas Urol Esp*. 2010;34(8):686–93.
103. Litwin MS, Hays RD, Fink A, et al. The UCLA Prostate Cancer Index: Development, Reliability, and Validity of a Health-Related Quality of Life Measure. *Med Care*. 1998;36(7):1002–12.
104. Barocas DA, Alvarez JA, Resnick MJ, et al. Association between radiation therapy, surgery, or observation for localized prostate cancer and patient-reported outcomes after 3 years. *JAMA*. 2017 Mar 21;317(11):1126–40.

105. Chen RC, Basak R, Meyer A-M, et al. Association Between Choice of Radical Prostatectomy, External Beam Radiotherapy, Brachytherapy, or Active Surveillance and Patient-Reported Quality of Life Among Men With Localized Prostate Cancer. *JAMA*. 2017 Mar 21;317(11):1141–50.
106. Lardas M, Liew M, van den Bergh RC, et al. Quality of Life Outcomes after Primary Treatment for Clinically Localised Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*. 2017;72: 869–85.
107. Hoffman KE, Penson DF, Zhao Z, et al. Patient-Reported Outcomes Through 5 Years for Active Surveillance, Surgery, Brachytherapy, or External Beam Radiation With or Without Androgen Deprivation Therapy for Localized Prostate Cancer. *JAMA*. 2020 Jan 14;323(2):149–63.
108. Martinez E, Daidone A, Gutierrez C, et al. Permanent seed brachytherapy for clinically localized prostate cancer: Long-term outcomes in a 700 patient cohort. *Brachytherapy*. 2015;14(2).
109. Bolla M, Collette L, Blank L, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): A phase III randomised trial. *Lancet*. 2002 Jul 13;360(9327):103–8.
110. Edge SB, Compton CC. The american joint committee on cancer: The 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(6):1471–4.
111. D’Amico A, Altschuler M, Whittington R, et al. The use of clinical parameters in an interactive statistical package to predict pathological features associated with local failure after radical prostatectomy for prostate cancer. *Clin Perform Qual Health Care*. 1993;1(4):219—222.
112. Thompson I, Thrasher JB, Aus G, et al. Guideline for the Management of Clinically Localized Prostate Cancer: 2007 Update. *J Urol*. 2007 Jun;177(6):2106–31.
113. Ash D, Flynn A, Battermann J, et al. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol*; 2000 Dec;57(3):315–21.
114. Roach M, Hanks G, Thames H, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate

cancer: Recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Jul 15;65(4):965–74.

115. Fiorino C, Cozzarini C, Vavassori V, et al. Relationships between DVHs and late rectal bleeding after radiotherapy for prostate cancer: Analysis of a large group of patients pooled from three institutions. *Radiother Oncol*. 2002 Jul;64(1):1–12.

116. Ferrer M, Suárez JF, Guedea F, et al. Health-Related Quality of Life 2 Years After Treatment With Radical Prostatectomy, Prostate Brachytherapy, or External Beam Radiotherapy in Patients With Clinically Localized Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Oct 1;72(2):421–32.

117. Chen RC, Basak R, Meyer AM, et al. Association between choice of radical prostatectomy, external beam radiotherapy, brachytherapy, or active surveillance and patient-reported quality of life among men with localized prostate cancer. *JAMA*. 2017 Mar 21;317(11):1141–50.

118. Sheets NC, Goldin GH, Meyer AM, et al. Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. *JAMA*. 2012 Apr 18;307(15):1611–20.

119. Roach M. Should Treatment with Radiation and Androgen Deprivation Therapy be Considered the ‘Gold Standard’ for Men with Unfavourable Intermediate- to High-risk and Locally Advanced Prostate Cancer? *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2016 Aug;28(8):475–8.

120. Ávila M, Becerra V, Guedea F, et al. Estimating preferences for treatments in patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;91(2).

121. Zelefsky MJ, Yamada Y, Cohen GN, et al. Five-year outcome of intraoperative conformal permanent I-125 interstitial implantation for patients with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Jan 1;67(1):65–70.

122. Giberti C, Chiono L, Gallo F, et al. Radical retropubic prostatectomy versus brachytherapy for low-risk prostatic cancer: A prospective study. *World J Urol*. 2009;27(5):607–12.

123. Crook JM, Gomez-Iturriaga A, Wallace K, et al. Comparison of health-related quality of life 5 years after prostatectomy: Surgical prostatectomy versus interstitial radiation intervention trial. *J Clin Oncol*. 2011 Feb 1;29(4):362–8.

124. Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, et al. Patient-reported outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(15):1425–37.
125. Hinnen KA, Schaapveld M, Van Vulpen M, et al. Prostate brachytherapy and second primary cancer risk: A competitive risk analysis. *J Clin Oncol*. 2011 Dec 1;29(34):4510–5.
126. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, et al. Monotherapeutic brachytherapy for clinically organ-confined prostate cancer. *W V Med J*. 2005 Jul 1;101(4):168–71.
127. D’Amico A V., Tempany CM, Schultz D, 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.
128. Martin AG, Roy J, Beaulieu L, et al. Permanent prostate implant using high activity seeds and inverse planning with fast simulated annealing algorithm: A 12-year Canadian experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Feb 1;67(2):334–41.
129. Lubbe W, Cohen R, Sharma N, et al. Biochemical and clinical experience with real-time intraoperatively planned permanent prostate brachytherapy. *Brachytherapy*. 2012 May;11(3):209–13.
130. Stone NN, et al. Influence of pretreatment and treatment factors on intermediate to long-term outcome after prostate brachytherapy. *J Urol*. 2011;185:495–500.
131. Grimm P, Billiet I, Bostwick D, et al. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. *BJU Int*. 2012 Feb;109(SUPPL. 1):22–9.
132. Rodrigues G, Warde P, Pickles T, et al. Pre-treatment risk stratification of prostate cancer patients: A critical review. *Can Urol Assoc J*; 2012;6: 121–7.
133. Stock RG, Stone NN. Importance of post-implant dosimetry in permanent prostate brachytherapy. *Eur Urol*. 2002 Apr 1;41(4):434–9.
134. Chen RC, Basak R, Meyer AM, et al. Association between choice of radical prostatectomy, external beam radiotherapy, brachytherapy, or active surveillance and patient-reported quality of life among men with localized prostate cancer. *JAMA*. 2017 Mar 21;317(11):1141–50.

135. Lennernäs B, Majumder K, Damber JE, et al. Radical prostatectomy versus high-dose irradiation in localized/locally advanced prostate cancer: A Swedish multicenter randomized trial with patient-reported outcomes. *Acta Oncol (Madr)*. 2015 Jun 1;54(6):875–81.
136. Ávila M, Patel L, López S, et al. Patient-reported outcomes after treatment for clinically localized prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2018;66:23–44.
137. 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 Apr 1;61(5):1299–305.
138. Taira A V., Merrick GS, Butler WM, et al. Long-term outcome for clinically localized prostate cancer treated with permanent interstitial brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Apr 1;79(5):1336–42.
139. Zelefsky MJ, Yamada Y, Pei X, et al. Comparison of tumor control and toxicity outcomes of high-dose intensity-modulated radiotherapy and brachytherapy for patients with favorable risk prostate cancer. *Urology*. 2011;77(4):986–90.
140. Hoskin PJ, Rojas AM, Ostler PJ, et al. Quality of Life after Radical Radiotherapy for Prostate Cancer: Longitudinal Study from a Randomised Trial of External Beam Radiotherapy Alone or in Combination with High Dose Rate Brachytherapy. *Clin Oncol*. 2013 May;25(5):321–7.
141. Morton GC, Loblaw DA, Chung H, et al. Health-related quality of life after single-fraction high-dose-rate brachytherapy and hypofractionated external beam radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;80(5):1299–305.
142. Nutting CM, Convery DJ, Cosgrove VP, et al. Reduction of small and large bowel irradiation using an optimized intensity-modulated pelvic radiotherapy technique in patients with prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Oct 1;48(3):649–56.
143. Sanguineti G, Cavey ML, Endres EJ, et al. Is IMRT needed to spare the rectum when pelvic lymph nodes are part of the initial treatment volume for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 2006 Jan;64(1):151–60.
144. Zelefsky MJ, Yamada Y, Kollmeier MA, et al. Long-Term Outcome Following Three-Dimensional Conformal/Intensity-Modulated External-Beam Radiotherapy for Clinical Stage T3 Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2008 Jun;53(6):1172–9.

145. Rodda S, Tyldesley S, Morris WJ, et al. ASCENDE-RT: An Analysis of Treatment-Related Morbidity for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost with a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-Risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;98(2):286–95.
146. Pistis F, Guedea F, Pera J, et al. External beam radiotherapy plus high-dose-rate brachytherapy for treatment of locally advanced prostate cancer: The initial experience of the Catalan Institute of Oncology. *Brachytherapy*. 2010;9(1).
147. Zapatero A, Valcárcel F, Calvo FA, et al. Risk-adapted androgen deprivation and escalated three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: Does radiation dose influence outcome of patients treated with adjuvant androgen deprivation? A GICOR study. *J Clin Oncol*. 2005 Sep 20;23(27):6561–8.
148. Martinez AA, Gonzalez J, Ye H, et al. Dose escalation improves cancer-related events at 10 years for intermediate- and high-risk prostate cancer patients treated with hypofractionated high-dose-rate boost and external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Feb 1;79(2):363–70.
149. Martin NE, D’Amico A V. Progress and controversies: Radiation therapy for prostate cancer. *CA Cancer J Clin*. 2014 Nov;64(6):389–407.
150. Hanks GE, Pajak TF, Porter A, Grignon D, Brereton H, Venkatesan V, et al. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: The Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *J Clin Oncol*. 2003 Nov 1;21(21):3972–8.
151. Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: A phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(15):2497–504.
152. Morton GC, Hoskin PJ. Brachytherapy: Current status and future strategies - can high dose rate replace low dose rate and external beam radiotherapy? *Clin Oncol*. 2013 Aug;25(8):474–82.
153. Conaglen HM, de Jong D, Hartoceanu C, et al. The Effect of High Dose Rate Brachytherapy in Combination with External Beam Radiotherapy on Men’s Health-related Quality of Life and Sexual Function over a 2 Year Time Span. *Clin Oncol*. 2013 Mar;25(3):197–204.

154. Caumont F, Conti G, Hurwitz LM, et al. A prospective analysis of health-related quality of life in intermediate and high-risk prostate cancer patients managed with intensity modulated radiation therapy, with vs. without hormonal therapy. *Urol Oncol.* 2020 Oct 1;38(10):794.e1-794.e9.

10. ANNEXO

10.1 SF-36 v2.

Versión española de SF-36v2™ Health Survey © 1996, 2000 adaptada por J. Alonso y Cols 2003.

Su Salud y Bienestar

Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber cómo se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de hacer sus actividades habituales. *Gracias por contestar a estas preguntas*

Para cada una de las siguientes preguntas, por favor marque con una la casilla que mejor corresponda a su respuesta.

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

Excelente	Muy buena	Buena	Regular	Mala
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

2. ¿Cómo diría usted que es su salud actual, comparada con la de hace un año?

Mucho mejor ahora que hace un año	Algo mejor ahora que hace un año	Más o menos igual que hace un año	Algo peor ahora que hace un año	Mucho peor ahora que hace un año
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

SF-36v2™ Health Survey © 1993, 2003 Health Assessment Lab, Medical Outcomes Trust, and QualityMetric Incorporated. All Rights Reserved.
SF-36® is a registered trademark of Medical Outcomes Trust.
(SF-36v2 Standard, Spain (Spanish) Version 2.0)

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

Sí, me limita mucho	Sí, me limita un poco	No, no me limita nada
▼	▼	▼

- a. Esfuerzos intensos, tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores 1 2 3
- b. Esfuerzos moderados, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de 1 hora 1 2 3
- c. Coger o llevar la bolsa de la compra 1 2 3
- d. Subir varios pisos por la escalera 1 2 3
- e. Subir un solo piso por la escalera 1 2 3
- f. Agacharse o arrodillarse 1 2 3
- g. Caminar un kilómetro o más 1 2 3
- h. Caminar varios centenares de metros 1 2 3
- i. Caminar unos 100 metros 1 2 3
- j. Bañarse o vestirse por sí mismo 1 2 3

SF-36v2™ Health Survey © 1993, 2003 Health Assessment Lab, Medical Outcomes Trust, and QualityMetric Incorporated. All Rights Reserved.
 SF-36® is a registered trademark of Medical Outcomes Trust.
 (SF-36v2 Standard, Spain (Spanish) Version 2.0)

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

Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
▼	▼	▼	▼	▼

- a. ¿Tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas? ₁ ₂ ₃ ₄ ₅
- b. ¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer? ₁ ₂ ₃ ₄ ₅
- c. ¿Tuvo que dejar de hacer algunas tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas? ₁ ₂ ₃ ₄ ₅
- d. ¿Tuvo dificultad para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal)? ₁ ₂ ₃ ₄ ₅

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

Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
▼	▼	▼	▼	▼

- a. ¿Tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, por algún problema emocional? ₁ ₂ ₃ ₄ ₅
- b. ¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer, por algún problema emocional? ₁ ₂ ₃ ₄ ₅
- c. Hizo su trabajo o sus actividades cotidianas menos cuidadosamente que de costumbre, por algún problema emocional? ₁ ₂ ₃ ₄ ₅

SF-36v2™ Health Survey © 1993, 2003 Health Assessment Lab, Medical Outcomes Trust, and QualityMetric Incorporated. All Rights Reserved. SF-36® is a registered trademark of Medical Outcomes Trust. (SF-36v2 Standard, Spain (Spanish) Version 2.0)

6. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?

Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅

7. Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?

No, ninguno	Sí, muy poco	Sí, un poco	Sí, moderado	Sí, mucho	Sí, muchísimo
▼	▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₆

8. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅

9. Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante las 4 últimas semanas. En cada pregunta responda lo que se parezca más a cómo se ha sentido usted. Durante las últimas 4 semanas ¿con qué frecuencia...

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
	▼	▼	▼	▼	▼
a. se sintió lleno de vitalidad?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
b. estuvo muy nervioso?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
c. se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
d. se sintió calmado y tranquilo?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
e. tuvo mucha energía?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
f. se sintió desanimado y deprimido?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
g. se sintió agotado?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
h. se sintió feliz?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
i. se sintió cansado?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅

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

Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅

SF-36v2™ Health Survey © 1993, 2003 Health Assessment Lab, Medical Outcomes Trust, and QualityMetric Incorporated. All Rights Reserved. SF-36® is a registered trademark of Medical Outcomes Trust. (SF-36v2 Standard, Spain (Spanish) Version 2.0)

11. Por favor, diga si le parece CIERTA o FALSA cada una de las siguientes frases:

	Total- mente cierta	Bastante cierta	No lo sé	Bastante falsa	Total- mente falsa
	▼	▼	▼	▼	▼
a. Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b. Estoy tan sano como cualquiera	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c. Creo que mi salud va a empeorar	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
d. Mi salud es excelente	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

Gracias por contestar a estas preguntas

10.2 FACT

FACT-P (4ª Versión)

A continuación encontrará una lista de afirmaciones que otras personas con su misma enfermedad consideran importantes. Marque un solo número por línea para indicar la respuesta que corresponde a los últimos 7 días.

ESTADO FÍSICO GENERAL DE SALUD		Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
071	Me falta energía.....	0	1	2	3	4
072	Tengo náuseas.....	0	1	2	3	4
073	Debido a mi estado físico, tengo dificultad para atender a las necesidades de mi familia.....	0	1	2	3	4
074	Tengo dolor.....	0	1	2	3	4
075	Me molestan los efectos secundarios del tratamiento.....	0	1	2	3	4
076	Me siento enfermo(a).....	0	1	2	3	4
077	Tengo que pasar tiempo acostado(a).....	0	1	2	3	4
AMBIENTE FAMILIAR Y SOCIAL		Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
081	Me siento cercano(a) a mis amistades.....	0	1	2	3	4
082	Recibo apoyo emocional por parte de mi familia.....	0	1	2	3	4
083	Recibo apoyo por parte de mis amistades.....	0	1	2	3	4
084	Mi familia ha aceptado mi enfermedad.....	0	1	2	3	4
085	Estoy satisfecho(a) con la manera en que se comunica mi familia acerca de mi enfermedad.....	0	1	2	3	4
086	Me siento cercano(a) a mi pareja (o a la persona que es mi principal fuente de apoyo).....	0	1	2	3	4
087	<i>Sin importar su nivel actual de actividad sexual, conteste a la siguiente pregunta. Si prefiere no contestarla, marque esta casilla <input type="checkbox"/> y continúe con la siguiente sección.</i>					
087	Estoy satisfecho(a) con mi vida sexual.....	0	1	2	3	4

FACT-P (4ª Versión)

Marque un solo número por línea para indicar la respuesta que corresponde a los últimos 7 días.

<u>ESTADO EMOCIONAL</u>		Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
OE1	Me siento triste.....	0	1	2	3	4
OE2	Estoy satisfecho(a) de cómo me estoy enfrentando a mi enfermedad.....	0	1	2	3	4
OE3	Estoy perdiendo las esperanzas en la lucha contra mi enfermedad.....	0	1	2	3	4
OE4	Me siento nervioso(a).....	0	1	2	3	4
OE5	Me preocupa morir.....	0	1	2	3	4
OE6	Me preocupa que mi enfermedad empeore.....	0	1	2	3	4

<u>CAPACIDAD DE FUNCIONAMIENTO PERSONAL</u>		Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
GF1	Puedo trabajar (incluya el trabajo en el hogar).....	0	1	2	3	4
GF2	Mi trabajo me satisface (incluya el trabajo en el hogar).....	0	1	2	3	4
GF3	Puedo disfrutar de la vida.....	0	1	2	3	4
GF4	He aceptado mi enfermedad.....	0	1	2	3	4
GF5	Duermo bien.....	0	1	2	3	4
GF6	Disfruto con mis pasatiempos de siempre.....	0	1	2	3	4
GF7	Estoy satisfecho(a) con mi calidad de vida actual.....	0	1	2	3	4

FACT-P (4ª Versión)

Marque un solo número por línea para indicar la respuesta que corresponde a los últimos 7 días.

<u>OTRAS PREOCUPACIONES</u>		Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
cs	Estoy bajando de peso.....	0	1	2	3	4
cs	Tengo buen apetito.....	0	1	2	3	4
rs	Tengo dolores que me molestan.....	0	1	2	3	4
rs	Tengo dolor en ciertas partes del cuerpo.....	0	1	2	3	4
rs	El dolor me impide hacer las cosas que quiero hacer.....	0	1	2	3	4
rs	Estoy satisfecho con el alivio que tengo por el momento ..	0	1	2	3	4
rs	Soy capaz de sentir como hombre.....	0	1	2	3	4
rs	Tengo problemas con el estreñimiento.....	0	1	2	3	4
rs	Tengo dificultad al orinar.....	0	1	2	3	4
rs.2	Orino más frecuentemente de lo usual.....	0	1	2	3	4
rs	Mis problemas con el orinar limitan mis actividades.....	0	1	2	3	4
rs.5	Soy capaz de tener y mantener una erección.....	0	1	2	3	4

FACT-G (4ª Versión)

Marque un solo número por línea para indicar la respuesta que corresponde a los últimos 7 días.

<u>ESTADO EMOCIONAL</u>		Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
011	Me siento triste	0	1	2	3	4
012	Estoy satisfecho(a) de cómo me estoy enfrentando a mi enfermedad	0	1	2	3	4
013	Estoy perdiendo las esperanzas en la lucha contra mi enfermedad	0	1	2	3	4
014	Me siento nervioso(a)	0	1	2	3	4
015	Me preocupa morir	0	1	2	3	4
016	Me preocupa que mi enfermedad empeore	0	1	2	3	4

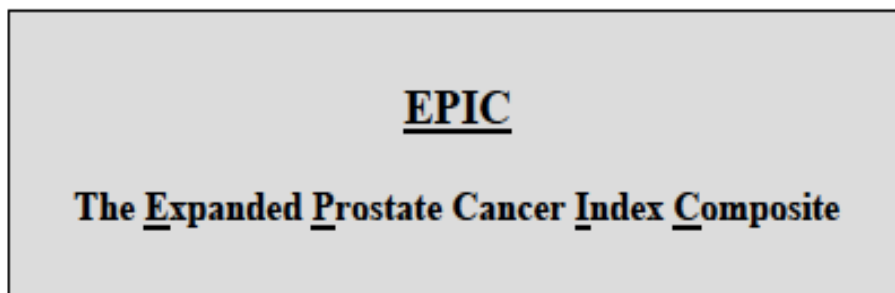
<u>CAPACIDAD DE FUNCIONAMIENTO PERSONAL</u>		Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
017	Puedo trabajar (incluya el trabajo en el hogar)	0	1	2	3	4
018	Mi trabajo me satisface (incluya el trabajo en el hogar)	0	1	2	3	4
019	Puedo disfrutar de la vida	0	1	2	3	4
020	He aceptado mi enfermedad	0	1	2	3	4
021	Duermo bien	0	1	2	3	4
022	Disfruto con mis pasatiempos de siempre	0	1	2	3	4
023	Estoy satisfecho(a) con mi calidad de vida actual	0	1	2	3	4

FACT-G (4ª Versión)

A continuación encontrará una lista de afirmaciones que otras personas con su misma enfermedad consideran importantes. Marque un solo número por línea para indicar la respuesta que corresponde a los últimos 7 días.

<u>ESTADO FÍSICO GENERAL DE SALUD</u>		Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
071	Me falta energía.....	0	1	2	3	4
072	Tengo náuseas	0	1	2	3	4
073	Debido a mi estado físico, tengo dificultad para atender a las necesidades de mi familia.....	0	1	2	3	4
074	Tengo dolor	0	1	2	3	4
075	Me molestan los efectos secundarios del tratamiento.....	0	1	2	3	4
076	Me siento enfermo(a)	0	1	2	3	4
077	Tengo que pasar tiempo acostado(a).....	0	1	2	3	4
<u>AMBIENTE FAMILIAR Y SOCIAL</u>		Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
051	Me siento cercano(a) a mis amistades.....	0	1	2	3	4
052	Recibo apoyo emocional por parte de mi familia	0	1	2	3	4
053	Recibo apoyo por parte de mis amistades	0	1	2	3	4
054	Mi familia ha aceptado mi enfermedad.....	0	1	2	3	4
055	Estoy satisfecho(a) con la manera en que se comunica mi familia acerca de mi enfermedad.....	0	1	2	3	4
056	Me siento cercano(a) a mi pareja (o a la persona que es mi principal fuente de apoyo).....	0	1	2	3	4
Q1	<i>Sin importar su nivel actual de actividad sexual, conteste a la siguiente pregunta. Si prefiere no contestarla, marque esta casilla <input type="checkbox"/> y continúe con la siguiente sección.</i>					
057	Estoy satisfecho(a) con mi vida sexual	0	1	2	3	4

10.3 EPIC



This questionnaire is designed to measure Quality of Life issues in patients with Prostate cancer. To help us get the most accurate measurement, it is important that you answer all questions honestly and completely.

Remember, as with all medical records, information contained within this survey will remain strictly confidential.

Today's Date (please enter date when survey completed): Month _____ Day _____ Year _____

Name (optional): _____

Date of Birth (optional): Month _____ Day _____ Year _____

1. In general, would you say your health is:

- Excellent..... 1
 Very good..... 2
 Good..... 3 (Circle one number)
 Fair..... 4
 Poor..... 5

2. The following questions are about activities you might do during a typical day. Does your health now limit you in these activities? If so, how much?

(Circle 1, 2, or 3 on each line)

	Yes Limited <u>A Lot</u>	Yes, Limited <u>A Little</u>	No, Not Limited <u>At All</u>
a. Moderate activities , such as moving a table, pushing a vacuum cleaner, bowling, or playing golf.....	1	2	3
b. Climbing several flights of stairs.....	1	2	3

3. During the **PAST 4 WEEKS**, have you had any of the following problems with your work or other regular daily activities as a result of your PHYSICAL HEALTH?

(Please answer YES or NO for each question by circling 1 or 2 on each line.)

	<u>Yes</u>	<u>No</u>
a. Accomplished less than you would like	1	2
b. Were limited in the kind of work or other activities	1	2

4. During the **PAST 4 WEEKS**, have you had any of the following problems with your work or other regular daily activities as a result of any EMOTIONAL PROBLEMS, such as feeling depressed or anxious?

(Please answer YES or NO for each question by circling 1 or 2 on each line)

	<u>Yes</u>	<u>No</u>
a. Accomplished less than you would like	1	2
b. Didn't do work or other activities as carefully as usual	1	2

5. During the past 4 weeks, how much did pain interfere with your normal work (including both work outside the home and housework)?

- Not at all 1
 Slightly 2
 Moderately 3 (Circle one number)
 Quite a bit 4
 Extremely 5

6. These questions are about how you feel and how things have been with you during the PAST 4 WEEKS. For each question, please give the one answer that comes closest to the way you have been feeling. How much of the time during the past 4 weeks...

(Circle one number on each line)

	<u>All of the Time</u>	<u>Most of the Time</u>	<u>A Good Bit of the Time</u>	<u>Some of the Time</u>	<u>A Little of the Time</u>	<u>None of the Time</u>
a. Have you felt calm and peaceful?.....	1	2	3	4	5	6
b. Did you have a lot of energy?	1	2	3	4	5	6
c. Have you felt downhearted and blue?	1	2	3	4	5	6

7. During the past 4 weeks, how much of the time has your physical health or emotional problems interfered with your social activities (like visiting with friends, relatives, etc.)?

- All of the time 1
 Most of the time.....2
 Some of the time.....3 (Circle one number)
 A little of the time..... 4
 None of the time.....5

URINARY FUNCTION

This section is about your urinary habits. Please consider **ONLY THE LAST 4 WEEKS**.

8. Over the **past 4 weeks**, how often have you leaked urine?

- More than once a day..... 1
- About once a day..... 2
- More than once a week..... 3 (Circle one number)
- About once a week..... 4
- Rarely or never..... 5

9. Over the **past 4 weeks**, how often have you urinated blood?

- More than once a day..... 1
- About once a day..... 2
- More than once a week..... 3 (Circle one number)
- About once a week..... 4
- Rarely or never..... 5

10. Over the **past 4 weeks**, how often have you had pain or burning with urination?

- More than once a day..... 1
- About once a day..... 2
- More than once a week..... 3 (Circle one number)
- About once a week..... 4
- Rarely or never..... 5

11. Which of the following best describes your urinary control **during the last 4 weeks**?

- No urinary control whatsoever..... 1
- Frequent dribbling..... 2 (Circle one number)
- Occasional dribbling..... 3
- Total control..... 4

12. How many pads or adult diapers per day did you usually use to control leakage during the last 4 weeks?

- None 0
- 1 pad per day..... 1
- 2 pads per day..... 2 (Circle one number)
- 3 or more pads per day..... 3

13. How big a problem, if any, has each of the following been for you during the last 4 weeks?

(Circle one number on each line)

	<u>No Problem</u>	<u>Very Small Problem</u>	<u>Small Problem</u>	<u>Moderate Problem</u>	<u>Big Problem</u>
a. Dripping or leaking urine	0	1	2	3	4
b. Pain or burning on urination.....	0	1	2	3	4
c. Bleeding with urination.....	0	1	2	3	4
d. Weak urine stream or incomplete emptying.....	0	1	2	3	4
e. Waking up to urinate.....	0	1	2	3	4
f. Need to urinate frequently during the day	0	1	2	3	4

14. Overall, how big a problem has your urinary function been for you during the last 4 weeks?

- No problem..... 1
- Very small problem..... 2
- Small problem.....3 (Circle one number)
- Moderate problem..... 4
- Big problem..... 5

Urinary Symptoms

(Circle one number on each line)

	Not at all	Less than 1 time in 5	Less than half the time	About half the time	More than half the time	Almost always
15. Incomplete emptying Over the past month, how often have you had a sensation of not emptying your bladder completely after you finished urinating?.....	0	1	2	3	4	5
16. Frequency Over the past month, how often have you had to urinate again less than two hours after you finished urinating?.....	0	1	2	3	4	5
17. Intermittency Over the past month, how often have you found you stopped and started again several times when you urinated?.....	0	1	2	3	4	5
18. Urgency Over the past month, how often have you found it difficult to postpone urination?.....	0	1	2	3	4	5
19. Weak Stream Over the past month, how often have you had a weak urinary stream?.....	0	1	2	3	4	5
20. Straining Over the past month, how often have you had to push or strain to begin urination?.....	0	1	2	3	4	5
21. Nocturia Over the past month, how many times did you most typically get up to urinate from the time you went to bed at night until the time you got up in the morning?	(none) 0	(1 x) 1	(2 x) 2	(3 x) 3	(4 x) 4	(5x or more) 5

BOWEL HABITS

The next section is about your bowel habits and abdominal pain.
Please consider **ONLY THE LAST 4 WEEKS**.

22. How often have you had rectal urgency (felt like I had to pass stool, but did not) **during the last 4 weeks?**

- More than once a day..... 1
- About once a day..... 2
- More than once a week..... 3 (Circle one number)
- About once a week..... 4
- Rarely or never..... 5

23. How often have you had uncontrolled leakage of stool or feces?

- More than once a day..... 1
- About once a day..... 2
- More than once a week..... 3 (Circle one number)
- About once a week..... 4
- Rarely or never..... 5

24. How often have you had stools (bowel movements) that were loose or liquid (no form, watery, mushy) **during the last 4 weeks?**

- Never..... 1
- Rarely..... 2
- About half the time..... 3 (Circle one number)
- Usually..... 4
- Always..... 5

25. How often have you had bloody stools **during the last 4 weeks?**

- Never..... 1
- Rarely..... 2
- About half the time..... 3 (Circle one number)
- Usually..... 4
- Always..... 5

26. How often have your bowel movements been painful during the last 4 weeks?

- Never..... 1
- Rarely..... 2
- About half the time..... 3 (Circle one number)
- Usually..... 4
- Always..... 5

27. How many bowel movements have you had on a typical day during the last 4 weeks?

- Two or less..... 1
- Three to four..... 2 (Circle one number)
- Five or more..... 3

28. How often have you had crampy pain in your abdomen, pelvis or rectum during the last 4 weeks?

- More than once a day..... 1
- About once a day..... 2
- More than once a week..... 3 (Circle one number)
- About once a week..... 4
- Rarely or never..... 5

29. How big a problem, if any, has each of the following been for you? (Circle one number on each line)

	<u>No Problem</u>	<u>Very Small Problem</u>	<u>Small Problem</u>	<u>Moderate Problem</u>	<u>Big Problem</u>
a. Urgency to have a bowel movement	0	1	2	3	4
b. Increased frequency of bowel movements.....	0	1	2	3	4
c. Watery bowel movements.....	0	1	2	3	4
d. Losing control of your stools.....	0	1	2	3	4
e. Bloody stools	0	1	2	3	4
f. Abdominal/ Pelvic/Rectal pain...	0	1	2	3	4

30. Overall, how big a problem have your bowel habits been for you during the last 4 weeks?

- No problem..... 1
- Very small problem..... 2
- Small problem..... 3 (Circle one number)
- Moderate problem..... 4
- Big problem..... 5

SEXUAL FUNCTION

The next section is about your **current** sexual function and sexual satisfaction. Many of the questions are very personal, but they will help us understand the important issues that you face every day. Remember, **THIS SURVEY INFORMATION IS COMPLETELY CONFIDENTIAL**. Please answer honestly about **THE LAST 4 WEEKS ONLY**.

31. How would you rate each of the following during the last 4 weeks? (Circle one number on each line)

	Very Poor to <u>None</u>	<u>Poor</u>	<u>Fair</u>	<u>Good</u>	Very <u>Good</u>
a. Your level of sexual desire?.....	1	2	3	4	5
b. Your ability to have an erection?.....	1	2	3	4	5
c. Your ability to reach orgasm (climax)?.....	1	2	3	4	5

32. How would you describe the usual **QUALITY** of your erections during the last 4 weeks?

- None at all..... 1
- Not firm enough for any sexual activity..... 2
- Firm enough for masturbation and foreplay only..... 3 (Circle one number)
- Firm enough for intercourse..... 4

33. How would you describe the **FREQUENCY** of your erections during the last 4 weeks?

- I NEVER had an erection when I wanted one..... 1
- I had an erection LESS THAN HALF the time I wanted one..... 2
- I had an erection ABOUT HALF the time I wanted one 3 (Circle one number)
- I had an erection MORE THAN HALF the time I wanted one..... 4
- I had an erection WHENEVER I wanted one..... 5

34. How often have you awakened in the morning or night with an erection during the last 4 weeks?

- Never 1
- Less than once a week..... 2
- About once a week..... 3 (Circle one number)
- Several times a week..... 4
- Daily..... 5

35. During the last 4 weeks, how often did you have any sexual activity?

- Not at all..... 1
- Less than once a week..... 2
- About once a week..... 3 (Circle one number)
- Several times a week..... 4
- Daily..... 5

36. During the last 4 weeks, how often did you have sexual intercourse?

- Not at all..... 1
- Less than once a week..... 2
- About once a week..... 3 (Circle one number)
- Several times a week..... 4
- Daily..... 5

37. Overall, how would you rate your ability to function sexually during the last 4 weeks?

- Very poor..... 1
- Poor..... 2
- Fair..... 3 (Circle one number)
- Good..... 4
- Very good..... 5

38. How big a problem during the last 4 weeks, if any, has each of the following been for you?

(Circle one number on each line)

	No Problem	Very Small Problem	Small Problem	Moderate Problem	Big Problem
a. Your level of sexual desire.....	0	1	2	3	4
b. Your ability to have an erection.	0	1	2	3	4
c. Your ability to reach an orgasm.	0	1	2	3	4

39. Overall, how big a problem has your sexual function or lack of sexual function been for you during the last 4 weeks?

- No problem..... 1
- Very small problem..... 2
- Small problem..... 3 (Circle one number)
- Moderate problem..... 4
- Big problem..... 5

HORMONAL FUNCTION

The next section is about your hormonal function. Please consider **ONLY THE LAST 4 WEEKS**.

40. Over the last 4 weeks, how often have you experienced hot flashes?

- More than once a day..... 1
- About once a day..... 2
- More than once a week..... 3 (Circle one number)
- About once a week..... 4
- Rarely or never..... 5

41. How often have you had breast tenderness during the last 4 weeks?

- More than once a day..... 1
- About once a day..... 2
- More than once a week..... 3 (Circle one number)
- About once a week..... 4
- Rarely or never..... 5

42. During the last 4 weeks, how often have you felt depressed?

- More than once a day..... 1
- About once a day..... 2
- More than once a week..... 3 (Circle one number)
- About once a week..... 4
- Rarely or never..... 5

43. During the last 4 weeks, how often have you felt a lack of energy?

- More than once a day..... 1
- About once a day..... 2
- More than once a week..... 3 (Circle one number)
- About once a week..... 4
- Rarely or never..... 5

44. How much change in your weight have you experienced during the last 4 weeks, if any?

- Gained 10 pounds or more..... 1
- Gained less than 10 pounds 2
- No change in weight..... 3 (Circle one number)
- Lost less than 10 pounds 4
- Lost 10 pounds or more..... 5

45. How big a problem during the last 4 weeks, if any, has each of the following been for you?

(Circle one number on each line)

	<u>No Problem</u>	<u>Very Small Problem</u>	<u>Small Problem</u>	<u>Moderate Problem</u>	<u>Big Problem</u>
a. Hot flashes.....	0	1	2	3	4
b. Breast tenderness/enlargement..	0	1	2	3	4
c. Loss of Body Hair.....	0	1	2	3	4
d. Feeling depressed.....	0	1	2	3	4
e. Lack of energy.....	0	1	2	3	4
f. Change in body weight	0	1	2	3	4

Overall Satisfaction

46. Overall, how satisfied are you with the treatment you received for your prostate cancer?

- Extremely dissatisfied..... 1
- Dissatisfied..... 2
- Uncertain..... 3 (Circle one number)
- Satisfied..... 4
- Extremely satisfied..... 5

THANK YOU VERY MUCH!!

10.4 IPSS

IPSS (Puntuación internacional de los síntomas prostáticos)

	Ninguna	Menos de 1 vez de cada 5	Menos de la mitad de veces	Aproximadamente la mitad de veces	Más de la mitad de veces	Casi siempre
1.- Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido la sensación de no vaciar completamente la vejiga al terminar de orinar?	0. <input type="checkbox"/>	1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>
2.- Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido que volver a orinar en las dos horas siguientes después de haber orinado?	0. <input type="checkbox"/>	1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>
3.- Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha notado que, al orinar, paraba y comenzaba de nuevo varias veces?	0. <input type="checkbox"/>	1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>
4.- Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido dificultad para aguantarse las ganas de orinar?	0. <input type="checkbox"/>	1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>
5.- Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha observado que el chorro de orina es poco fuerte?	0. <input type="checkbox"/>	1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>
6.- Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido que apretar o hacer fuerza para comenzar a orinar?	0. <input type="checkbox"/>	1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4.D	5.D
	Ninguna	1 vez	2 veces	3 veces	4 veces	5 o más veces
7.- Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces suele tener que levantarse para orinar desde que se va a la cama por la noche hasta que se levanta por la mañana?	0. <input type="checkbox"/>	1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>

PUNTUACIÓN IPSS TOTAL:

	Encantado	Muy satisfecho	Más bien satisfecho	Tan satisfecho como insatisfecho	Más bien insatisfecho	Muy insatisfecho	Fatal
8.- ¿Cómo se sentiría si tuviera que pasar el resto de la vida con los síntomas prostáticos tal y como los siente ahora?	0. <input type="checkbox"/>	1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>	6. <input type="checkbox"/>