



## RECOMENDACIÓN DE TRATAMIENTO

### BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES

## Guía de Práctica Clínica de Cáncer de próstata en personas de 15 años y más - 2019

### A. PREGUNTA CLÍNICA

En hombres con cáncer de próstata con indicación de tratamiento activo ¿Se debe “realizar radioterapia externa con o sin braquiterapia” en comparación a “realizar cirugía”?

#### Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

**Población:** Hombres con cáncer de próstata con indicación de tratamiento activo.

**Intervención:** Realizar radioterapia externa con o sin braquiterapia.

**Comparación:** Realizar cirugía.

**Desenlaces (outcomes):** Mortalidad, progresión a metástasis, calidad de vida, incontinencia urinaria, disfunción eréctil, función intestinal.

### B. BÚSQUEDA DE EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas sobre cáncer de próstata (ver Anexo 1: estrategia de búsqueda). Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsycINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. En caso de considerarse necesario, se integraron estudios primarios.

Se seleccionaron las revisiones sistemáticas (y los estudios incluidos en éstas) correspondientes a la temática y se clasificaron en función de las preguntas a las que daban respuesta. Los resultados se encuentran alojados en la plataforma Living Overview of the Evidence (L·OVE), sistema que permite la actualización periódica de la evidencia.

### C. SÍNTESIS DE EVIDENCIA

#### Resumen de la evidencia identificada

Se buscaron revisiones sistemáticas analizando estudios en hombres con cáncer de próstata, en los cuales a un grupo se le ofreciera radioterapia externa con o sin braquiterapia comparado con prostatectomía radical. Se identificaron 16 revisiones sistemáticas que incluyeron 56 estudios primarios, de los cuales 4 corresponden a ensayos aleatorizados. Para más detalle ver “*Matriz de evidencia*”<sup>1</sup>, en el siguiente enlace: [Radioterapia comparada con prostatectomía radical para cáncer de próstata localizado](#).

Tabla 1: Resumen de la evidencia identificada

Revisión sistemática	16 [1-16]
Estudios primarios	4 ensayos aleatorizados [17-20], 52 estudios observacionales [21-72]

### Selección de la evidencia

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, identificándose que ninguna revisión sistemática especifica el nivel de riesgo (es decir, que se trate de pacientes de riesgo intermedio). El equipo metodológico estimó que, en ausencia de evidencia directa, la evidencia indirecta disponible puede constituir información relevante para la toma de decisiones, por lo que se procedió a sintetizar la evidencia proveniente de esta. Del total de revisiones identificadas, 10 de ellas [2-4,5,8-16] incluyeron los 4 ensayos relevantes [17-20] para la estimación del efecto.

### Estimador del efecto

Al analizar la evidencia identificada, se concluyó que ninguna revisión sistemática cumple con todos los requisitos metodológicos establecidos para el presente informe, es decir, incluir los estudios primarios relevantes y entregar un estimador agregado del efecto para los desenlaces de interés. Por lo tanto, se decidió rehacer el metanálisis directamente a partir de los estudios primarios para construir la tabla de resumen de resultados [17-20]. Un estudio identificado [17] no reportó desenlaces de interés de forma de ser reutilizables para la construcción de la tabla de resumen de hallazgos.

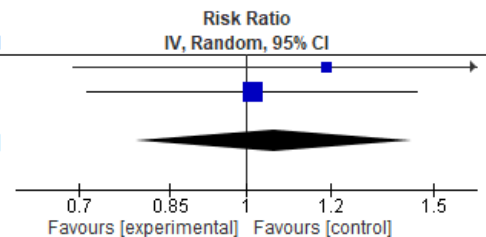
<sup>1</sup> **Matriz de Evidencia**, tabla dinámica que grafica el conjunto de evidencia existente para una pregunta (en este caso, la pregunta del presente informe). Las filas representan las revisiones sistemáticas y las columnas los estudios primarios que estas revisiones han identificado. Los recuadros en verde corresponden a los estudios incluidos en cada revisión. La matriz se actualiza periódicamente, incorporando nuevas revisiones sistemáticas pertinentes y los respectivos estudios primarios.

## Metanálisis

### Mortalidad

Study or Subgroup	RT		PR		Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Akakura 2006	19	49	15	46	29.8%	1.19 [0.69, 2.05]
ProtecT 2016	55	545	55	553	70.2%	1.01 [0.71, 1.45]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>594</b>		<b>599</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.06 [0.79, 1.43]</b>
Total events	74		70			

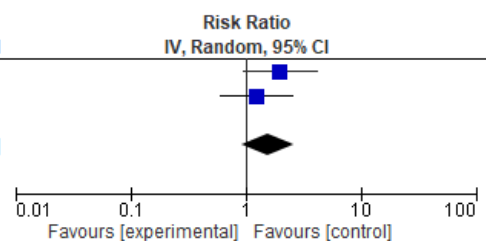
Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.00; Chi<sup>2</sup> = 0.23, df = 1 (P = 0.63); I<sup>2</sup> = 0%  
 Test for overall effect: Z = 0.41 (P = 0.68)



### Progresión a metástasis

Study or Subgroup	RT		Control		Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Akakura 2006	17	49	8	46	48.9%	1.99 [0.95, 4.17]
ProtecT 2016	16	545	13	553	51.1%	1.25 [0.61, 2.57]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>594</b>		<b>599</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.57 [0.94, 2.63]</b>
Total events	33		21			

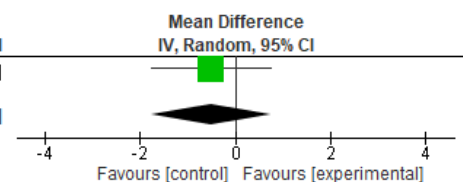
Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.00; Chi<sup>2</sup> = 0.79, df = 1 (P = 0.37); I<sup>2</sup> = 0%  
 Test for overall effect: Z = 1.71 (P = 0.09)



### Calidad de vida

Study or Subgroup	RT			Control			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
ProtecT 2016	48.1	9.7	437	48.6	9.2	429	100.0%	-0.50 [-1.76, 0.76]
<b>Total (95% CI)</b>			<b>437</b>			<b>429</b>	<b>100.0%</b>	<b>-0.50 [-1.76, 0.76]</b>

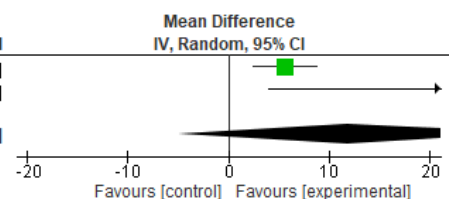
Heterogeneity: Not applicable  
 Test for overall effect: Z = 0.78 (P = 0.44)



### Disfunción eréctil

Study or Subgroup	RT			Control			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
ProtecT 2016	40.1	24.4	455	34.5	24	455	65.0%	5.60 [2.46, 8.74]
SPIRIT 2011	61.1	25.72	15	37.54	28.86	15	35.0%	23.56 [4.00, 43.12]
<b>Total (95% CI)</b>			<b>470</b>			<b>470</b>	<b>100.0%</b>	<b>11.88 [-4.91, 28.66]</b>

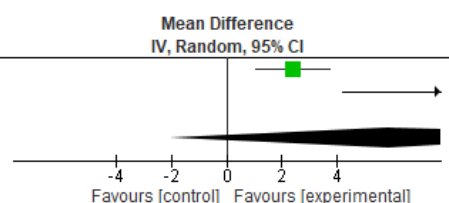
Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 110.18; Chi<sup>2</sup> = 3.16, df = 1 (P = 0.08); I<sup>2</sup> = 68%  
 Test for overall effect: Z = 1.39 (P = 0.17)



### Incontinencia urinaria

Study or Subgroup	RT			Control			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
ProtecT 2016	91.3	9.6	469	88.9	11.1	460	57.6%	2.40 [1.06, 3.74]
SPIRIT 2011	93.37	3.36	15	82.87	12.05	15	42.4%	10.50 [4.17, 16.83]
<b>Total (95% CI)</b>			<b>484</b>			<b>475</b>	<b>100.0%</b>	<b>5.83 [-2.01, 13.68]</b>

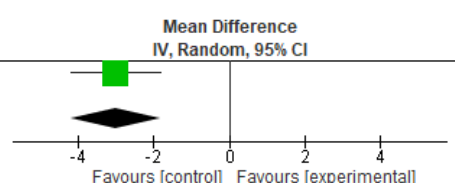
Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 27.36; Chi<sup>2</sup> = 6.02, df = 1 (P = 0.01); I<sup>2</sup> = 83%  
 Test for overall effect: Z = 1.46 (P = 0.14)






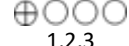


### Función intestinal

Study or Subgroup	RT			Control			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
ProtecT 2016	91	10.6	473	94	7.9	469	100.0%	-3.00 [-4.19, -1.81]
<b>Total (95% CI)</b>			<b>473</b>			<b>469</b>	<b>100.0%</b>	<b>-3.00 [-4.19, -1.81]</b>

Heterogeneity: Not applicable  
 Test for overall effect: Z = 4.93 (P < 0.00001)



**Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)**

RADIOTERAPIA EXTERNA EN HOMBRES CON CÁNCER DE PRÓSTATA CON INDICACIÓN DE TRATAMIENTO ACTIVO						
Población	Hombres con cáncer de próstata con indicación de tratamiento activo.					
Intervención	Realizar radioterapia externa con o sin braquiterapia.					
Comparación	Realizar cirugía (prostatectomía radical).					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%) -- Estudios/pacientes	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		CON cirugía	CON radioterapia	Diferencia (IC 95%)		
<b>Mortalidad</b> (seguimiento a 10 años)	RR 1,06 (0,79 a 1,43) -- 2 ensayos/ 1193 pacientes [18,19]	117 por 1000	124 por 1000	Diferencia: 7 más (25 menos a 50 más)	 <sup>1,2</sup> Baja	Realizar radioterapia comparado con realizar prostatectomía radical en hombres con cáncer de próstata con indicación de tratamiento activo podría aumentar la mortalidad, pero la certeza de la evidencia es baja.
<b>Progresión a metástasis</b> (seguimiento a 10 años)	RR 1,57 (0,94 a 2,63) -- 2 ensayos/ 1193 pacientes [18,19]	35 por 1000	55 por 1000	Diferencia: 20 más (2 menos a 57 más)	 <sup>1,2</sup> Baja	Realizar radioterapia comparado con realizar prostatectomía radical en hombres con cáncer de próstata con indicación de tratamiento activo podría aumentar la aparición de metástasis, pero la certeza de la evidencia es baja.
<b>Calidad de vida**</b> (seguimiento a 5 años)	-- 1 ensayo/ 866 pacientes [19]	48,6 puntos	48,1 puntos	DM: 0,5 menos (1,76 menos a 0,76 más)	 <sup>1</sup> Moderada	Realizar radioterapia comparado con realizar prostatectomía radical en hombres con cáncer de próstata con indicación de tratamiento activo probablemente tiene poco impacto en la calidad de vida.
<b>Disfunción eréctil***</b> (seguimiento a 5 años)	-- 2 ensayos/ 940 pacientes [19,20]	34,5 puntos	46,4 puntos	DM: 11,88 más (4,91 menos a 28,66 más)	 <sup>1,2,3</sup> Muy baja	Realizar radioterapia comparado con realizar prostatectomía radical en hombres con cáncer de próstata con indicación de tratamiento activo podría reducir el riesgo de disfunción eréctil. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.
<b>Incontinencia urinaria***</b> (seguimiento a 5 años)	-- 2 ensayos/ 959 pacientes [19,20]	88,9 puntos	94,7 puntos	DM: 5,83 más (2,01 menos a 13,68 más)	 <sup>1,2,3</sup> Muy baja	Realizar radioterapia comparado con realizar prostatectomía radical en hombres con cáncer de próstata con indicación de tratamiento activo podría tener poco impacto en el riesgo de incontinencia urinaria. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.
<b>Función intestinal***</b> (seguimiento a 5 años)	-- 1 ensayo/ 942 pacientes [19]	94 puntos	91 puntos	DM: 3 menos (1,81 a 4,19 menos)	 <sup>1,2</sup> Baja	Realizar radioterapia comparado con realizar prostatectomía radical en hombres con cáncer de próstata con indicación de tratamiento activo podría tener poco impacto en la función intestinal, pero la certeza de la evidencia es baja.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95% // RR: Riesgo relativo. // DM: Diferencia de media.  
 GRADE: Grados de evidencia *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*.  
 \* El riesgo/promedio **CON cirugía** está basado en el riesgo/promedio del grupo control en los estudios. El riesgo/promedio **CON radioterapia** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo/diferencia de medias (y su intervalo de confianza).  
 \*\* La calidad de vida fue medida con el cuestionario "Short Form 12 Physical Component Score (SF-12 PCS)". El puntaje va entre 0 y 100, donde el mayor puntaje implica una mejor calidad de vida relacionada con la salud. Una diferencia mínima clínicamente relevante sería entre 4 a 6 puntos según un estudio [73].  
 \*\*\* Los desenlaces referidos a complicaciones tales como disfunción eréctil, incontinencia urinaria y función intestinal fueron evaluados con el cuestionario "Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC)", el cual va de 0-100 y mayor puntaje representa mejor función. Una diferencia mínima clínicamente relevante sería de 10-12 puntos en disfunción eréctil, 6-9 puntos en incontinencia urinaria y 5-7 puntos en obstrucción intestinal según un estudio [74].  
<sup>1</sup> Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo ya que ambos ensayos no fueron ciego para los participantes. Además, en uno de ellos no está clara la generación de secuencia de aleatorización y ocultamiento de ésta.  
<sup>2</sup> Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, ya que cada extremo del intervalo de confianza conlleva una decisión diferente.  
<sup>3</sup> Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por inconsistencia, debido a que se observó heterogeneidad significativa (I<sup>2</sup>≥68%).  
**Fecha de elaboración de la tabla:** Agosto, 2019.

## REFERENCIAS

1. Norderhaug I, Dahl O, Høisaeter PA, Heikkilä R, Klepp O, Olsen DR, Kristiansen IS, Waehre H, Bjerklund Johansen TE. Brachytherapy for prostate cancer: a systematic review of clinical and cost effectiveness. *European urology*. 2003;44(1):40-6.
2. Xiong T, Turner RM, Wei Y, Neal DE, Lyratzopoulos G, Higgins JP. Comparative efficacy and safety of treatments for localised prostate cancer: an application of network meta-analysis. *BMJ open*. 2014;4(5):e004285.
3. Lardas M, Liew M, van den Bergh RC, De Santis M, Bellmunt J, Van den Broeck T, Cornford P, Cumberbatch MG, Fossati N, Gross T, Henry AM, Bolla M, Briers E, Joniau S, Lam TB, Mason MD, Mottet N, van der Poel HG, Rouvière O, Schoots IG, Wiegel T, Willemse PM, Yuan CY, Bourke L. Quality of Life Outcomes after Primary Treatment for Clinically Localised Prostate Cancer: A Systematic Review. *European urology*. 2017;72(6):869-885.
4. Jayadevappa R, Chhatre S, Wong YN, Wittink MN, Cook R, Morales KH, Vapiwala N, Newman DK, Guzzo T, Wein AJ, Malkowicz SB, Lee DI, Schwartz JS, Gallo JJ. Comparative effectiveness of prostate cancer treatments for patient-centered outcomes: A systematic review and meta-analysis (PRISMA Compliant). *Medicine*. 2017;96(18):e6790.
5. Wolff RF, Ryder S, Bossi A, Briganti A, Crook J, Henry A, Karnes J, Potters L, de Reijke T, Stone N, Burckhardt M, Duffy S, Worthy G, Kleijnen J. A systematic review of randomised controlled trials of radiotherapy for localised prostate cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2015;51(16):2345-67.
6. Frank Peinemann, Ulrich Grouven, Lars G Hemkens, Carmen Bartel, Holger Borchers, Michael Pinkawa, Axel Heidenreich, Stefan Sauerland. Low-dose rate brachytherapy for men with localized prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;(7):CD008871.
7. Peinemann F, Grouven U, Bartel C, Sauerland S, Borchers H, Pinkawa M, Heidenreich A, Lange S. Permanent interstitial low-dose-rate brachytherapy for patients with localised prostate cancer: a systematic review of randomised and nonrandomised controlled clinical trials. *European urology*. 2011;60(5):881-93.
8. Chen L, Li Q, Wang Y, Zhang Y, Ma X. Comparison on efficacy of radical prostatectomy versus external beam radiotherapy for the treatment of localized prostate cancer. *Oncotarget*. 2017;8(45):79854-79863.
9. Chen C., Chen Z., Wang K., Hu L., Xu R., He X.. Comparisons of health-related quality of life among surgery and radiotherapy for localized prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(58):99057-99065.
10. Fenton JJ, Weyrich MS, Durbin S, Liu Y, Bang H, Melnikow J. Prostate-Specific Antigen-Based Screening for Prostate Cancer: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews*. 2018;
11. Adam S, Feller A, Rohrmann S, Arndt V. Health-related quality of life among long-term (≥5 years) prostate cancer survivors by primary intervention: a systematic review. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16(1):22.
12. Wilt TJ, MacDonald R, Rutks I, Shamliyan TA, Taylor BC, Kane RL. Systematic review: comparative effectiveness and harms of treatments for clinically localized prostate cancer. *Annals of Internal Medicine*. 2008;148(6):435-448.

13. Lei JH, Liu LR, Wei Q, Yan SB, Song TR, Lin FS, Yang L, Cao de H, Yuan HC, Xue WB, Lv X, Cai YC, Zeng H, Han P. Systematic Review and Meta-analysis of the Survival Outcomes of First-line Treatment Options in High-risk Prostate Cancer. *Scientific reports*. 2015;5:7713.
14. Petrelli F, Vavassori I, Coinu A, Borgonovo K, Sarti E, Barni S. Radical prostatectomy or radiotherapy in high-risk prostate cancer: a systematic review and metaanalysis. *Clinical genitourinary cancer*. 2014;12(4):215-24.
15. Wallis CJ, Saskin R, Choo R, Herschorn S, Kodama RT, Satkunasivam R, Shah PS, Danjoux C, Nam RK. Surgery Versus Radiotherapy for Clinically-localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *European urology*. 2016;70(1):21-30.
16. Fenton, Joshua J., Weyrich, Meghan S., Durbin, Shauna, Liu, Yu, Bang, Heejung, Melnikow, Joy. Prostate-Specific Antigen–Based Screening for Prostate Cancer: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA: Journal of the American Medical Association*. 2018;319(18):1914-1931.
17. Paulson DF, Lin GH, Hinshaw W, Stephani S. Radical surgery versus radiotherapy for adenocarcinoma of the prostate. *The Journal of urology*. 1982;128(3):502-4.
18. Akakura K, Suzuki H, Ichikawa T, Fujimoto H, Maeda O, Usami M, Hirano D, Takimoto Y, Kamoto T, Ogawa O, Sumiyoshi Y, Shimazaki J, Kakizoe T, Japanese Study Group for Locally Advanced Prostate Cancer. A randomized trial comparing radical prostatectomy plus endocrine therapy versus external beam radiotherapy plus endocrine therapy for locally advanced prostate cancer: results at median follow-up of 102 months. *Japanese journal of clinical oncology*. 2006;36(12):789-93.
19. Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Walsh E, Blazeby JM, Peters TJ, Holding P, Bonnington S, Lennon T, Bradshaw L, Cooper D, Herbert P, Howson J, Jones A, Lyons N, Salter E, Thompson P, Tidball S, Blaikie J, Gray C, Bollina P, Catto J, Doble A, Doherty A, Gillatt D, Kockelbergh R, Kynaston H, Paul A, Powell P, Prescott S, Rosario DJ, Rowe E, Davis M, Turner EL, Martin RM, Neal DE, ProtecT Study Group\*. Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2016;375(15):1425-1437.
20. Crook JM, Gomez-Iturriaga A, Wallace K, Ma C, Fung S, Alibhai S, Jewett M, Fleshner N. Comparison of health-related quality of life 5 years after SPIRIT: Surgical Prostatectomy Versus Interstitial Radiation Intervention Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(4):362-8.
21. Sharkey J, Cantor A, Solc Z, Huff W, Chovnick SD, Behar RJ, Perez R, Otheguy J, Rabinowitz R. 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.
22. Lee JY, Cho KS, Kwon JK, Jeh SU, Kang HW, Diaz RR, Ham WS, Koom WS, Keum KC, Choi YD. A competing risk analysis of cancer-specific mortality of initial treatment with radical prostatectomy versus radiation therapy in clinically localized high-risk prostate cancer. *Annals of surgical oncology*. 2014;21(12):4026-33.
23. Kupelian PA, Buchsbaum JC, Elshaikh M, Reddy CA, Zippe C, Klein EA. Factors affecting recurrence rates after prostatectomy or radiotherapy in localized prostate carcinoma patients with biopsy Gleason score 8 or above. *Cancer*. 2002;95(11):2302-7.
24. Huang GJ, Sadetsky N, Penson DF. Health related quality of life for men treated for localized prostate cancer with long-term followup. *The Journal of urology*. 2010;183(6):2206-12.

25. Bradley EB, Bissonette EA, Theodorescu D. Determinants of long-term quality of life and voiding function of patients treated with radical prostatectomy or permanent brachytherapy for prostate cancer. *BJU international*. 2004;94(7):1003-9.
26. Nicolaisen M, Müller S, Patel HR, Hanssen TA. Quality of life and satisfaction with information after radical prostatectomy, radical external beam radiotherapy and postoperative radiotherapy: a long-term follow-up study. *Journal of clinical nursing*. 2014;23(23-24):3403-14.
27. Yamamoto Y, Kiba K, Yoshikawa M, Hirayama A, Kunikata S, Uemura H. Evaluation of biochemical recurrence in patients with high-risk prostate cancer treated with radical prostatectomy and radiotherapy plus androgen deprivation therapy. *Research and reports in urology*. 2016;8:225-231.
28. D'Amico AV, Moul J, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen MH. Cancer-specific mortality after surgery or radiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate-specific antigen era. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(11):2163-72.
29. Lee WR, Hall MC, McQuellon RP, Case LD, McCullough DL. A prospective quality-of-life study in men with clinically localized prostate carcinoma treated with radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or interstitial brachytherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2001;51(3):614-23.
30. Elliott SP, Meng MV, Elkin EP, McAninch JW, Duchane J, Carroll PR, CaPSURE Investigators. Incidence of urethral stricture after primary treatment for prostate cancer: data From CaPSURE. *The Journal of urology*. 2007;178(2):529-34; discussion 534.
31. Nguyen PL, Chen MH, Catalona WJ, Moul JW, Sun L, D'Amico AV. Predicting prostate cancer mortality among men with intermediate to high-risk disease and multiple unfavorable risk factors. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2009;73(3):659-64.
32. Nieder AM, Porter MP, Soloway MS. Radiation therapy for prostate cancer increases subsequent risk of bladder and rectal cancer: a population based cohort study. *The Journal of urology*. 2008;180(5):2005-9; discussion 2009-10.
33. Kobuke M, Saika T, Nakanishi Y, Ebara S, Manabe D, Uesugi T, Nose H, Arata R, Tsushima T, Nasu Y, Kumon H. Prospective longitudinal comparative study of health-related quality of life in patients treated with radical prostatectomy or permanent brachytherapy for prostate cancer. *Acta medica Okayama*. 2009;63(3):129-35.
34. Eggener S. Commentary on: "Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer." Resnick MJ, Koyama T, Fan KH, Albertsen PC, Goodman M, Hamilton AS, Hoffman RM, Potosky AL, Stanford JL, Stroup AM, Van Horn RL, Penson DF. Department of Urologic Surgery and the Center for Surgical Quality and Outcomes Research, Vanderbilt University, Nashville, TN.: *N Engl J Med* 2013;368(5):436-45. doi: 10.1056/NEJMoa1209978. *Urologic oncology*. 2014;32(4):513-4.
35. Koie T, Ohyama C, Yamamoto H, Imai A, Hatakeyama S, Yoneyama T, Hashimoto Y, Yoneyama T, Tobisawa Y, Aoki M, Takai Y. Both radical prostatectomy following treatment with neoadjuvant LHRH agonist and estramustine and radiotherapy following treatment with neoadjuvant hormonal therapy achieved favorable oncological outcome in high-risk prostate cancer: a propensity-score matching analysis. *World journal of surgical oncology*. 2014;12:134.

36. Ojha RP, Fischbach LA, Zhou Y, Felini MJ, Singh KP, Thertulien R. Acute myeloid leukemia incidence following radiation therapy for localized or locally advanced prostate adenocarcinoma. *Cancer epidemiology*. 2010;34(3):274-8.
37. Tewari A, Divine G, Chang P, Shemtov MM, Milowsky M, Nanus D, Menon M. Long-term survival in men with high grade prostate cancer: a comparison between conservative treatment, radiation therapy and radical prostatectomy--a propensity scoring approach. *The Journal of urology*. 2007;177(3):911-5.
38. Kibel AS, Ciezki JP, Klein EA, Reddy CA, Lubahn JD, Haslag-Minoff J, Deasy JO, Michalski JM, Kallogjeri D, Piccirillo JF, Rabah DM, Yu C, Kattan MW, Stephenson AJ. Survival among men with clinically localized prostate cancer treated with radical prostatectomy or radiation therapy in the prostate specific antigen era. *The Journal of urology*. 2012;187(4):1259-65.
39. Sun M, Sammon JD, Becker A, Roghmann F, Tian Z, Kim SP, Larouche A, Abdollah F, Hu JC, Karakiewicz PI, Trinh QD. Radical prostatectomy vs radiotherapy vs observation among older patients with clinically localized prostate cancer: a comparative effectiveness evaluation. *BJU international*. 2014;113(2):200-8.
40. Saito T, Kitamura Y, Komatsubara S, Matsumoto Y, Sugita T, Hara N. Outcomes of locally advanced prostate cancer: a single institution study of 209 patients in Japan. *Asian journal of andrology*. 2006;8(5):555-61.
41. Merglen A, Schmidlin F, Fioretta G, Verkooijen HM, Rapiti E, Zanetti R, Miralbell R, Bouchardy C. Short- and long-term mortality with localized prostate cancer. *Archives of internal medicine*. 2007;167(18):1944-50.
42. Katz A, Ferrer M, Suárez JF, Multicentric Spanish Group of Clinically Localized Prostate Cancer. Comparison of quality of life after stereotactic body radiotherapy and surgery for early-stage prostate cancer. *Radiation oncology (London, England)*. 2012;7:194.
43. Merino T, San Francisco IF, Rojas PA, Bettoli P, Zúñiga A, Besa P. Intensity-modulated radiotherapy versus radical prostatectomy in patients with localized prostate cancer: long-term follow-up. *BMC cancer*. 2013;13:530.
44. Kim YJ, Cho KH, Pyo HR, Lee KH, Moon SH, Kim TH, Shin KH, Kim JY, Kim YK, Lee SB. Radical prostatectomy versus external beam radiotherapy for localized prostate cancer: Comparison of treatment outcomes. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft ... [et al]*. 2015;191(4):321-9.
45. Giberti C, Chiono L, Gallo F, Schenone M, Gastaldi E. Radical retropubic prostatectomy versus brachytherapy for low-risk prostatic cancer: a prospective study. *World journal of urology*. 2009;27(5):607-12.
46. Hsu CY, Joniau S, Roskams T, Oyen R, Van Poppel H. Comparing results after surgery in patients with clinical unilateral T3a prostate cancer treated with or without neoadjuvant androgen-deprivation therapy. *BJU international*. 2007;99(2):311-4.
47. Yamamoto S, Kawakami S, Yonese J, Fujii Y, Urakami S, Kitsukawa S, Masuda H, Ishikawa Y, Kozuka T, Oguchi M, Kohno A, Fukui I. Long-term oncological outcome in men with T3 prostate cancer: radical prostatectomy versus external-beam radiation therapy at a single institution. *International journal of clinical oncology*. 2014;19(6):1085-91.
48. Abdollah F, Schmitges J, Sun M, Jeldres C, Tian Z, Briganti A, Shariat SF, Perrotte P, Montorsi F, Karakiewicz PI. Comparison of mortality outcomes after radical prostatectomy versus radiotherapy in patients with localized prostate cancer: a population-based analysis.



- International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association. 2012;19(9):836-44.
49. Potters L, Klein EA, Kattan MW, Reddy CA, Ciezki JP, Reuther AM, Kupelian PA. Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2004;71(1):29-33.
  50. Taguchi S, Fukuhara H, Shiraishi K, Nakagawa K, Morikawa T, Kakutani S, Takeshima Y, Miyazaki H, Fujimura T, Nakagawa T, Kume H, Homma Y. Radical Prostatectomy versus External Beam Radiotherapy for cT1-4N0M0 Prostate Cancer: Comparison of Patient Outcomes Including Mortality. *PloS one*. 2015;10(10):e0141123.
  51. Barry MJ, Albertsen PC, Bagshaw MA, Blute ML, Cox R, Middleton RG, Gleason DF, Zincke H, Bergstralh EJ, Jacobsen SJ. Outcomes for men with clinically nonmetastatic prostate carcinoma managed with radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or expectant management: a retrospective analysis. *Cancer*. 2001;91(12):2302-14.
  52. Rice KR, Colombo ML, Wingate J, Chen Y, Cullen J, McLeod DG, Brassell SA. Low risk prostate cancer in men  $\geq$  70 years old: to treat or not to treat. *Urologic oncology*. 2013;31(6):755-60.
  53. Talcott JA, Manola J, Clark JA, Kaplan I, Beard CJ, Mitchell SP, Chen RC, O'Leary MP, Kantoff PW, D'Amico AV. Time course and predictors of symptoms after primary prostate cancer therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(21):3979-86.
  54. Cooperberg MR, Vickers AJ, Broering JM, Carroll PR. Comparative risk-adjusted mortality outcomes after primary surgery, radiotherapy, or androgen-deprivation therapy for localized prostate cancer. *Cancer*. 2010;116(22):5226-34.
  55. Davis JW, Kuban DA, Lynch DF, Schellhammer PF. Quality of life after treatment for localized prostate cancer: differences based on treatment modality. *The Journal of urology*. 2001;166(3):947-52.
  56. Jeldres C, Suardi N, Walz J, Saad F, Hutterer GC, Bhojani N, Shariat SF, Perrotte P, Graefen M, Montorsi F, Karakiewicz PI. Poor overall survival in septa- and octogenarian patients after radical prostatectomy and radiotherapy for prostate cancer: a population-based study of 6183 men. *European urology*. 2008;54(1):107-16.
  57. Ciezki, JP., Koyfman, SA., Reddy, CA., Angermeier, KW., Ulchaker, J., Chehade, N., Altman, A., Klein, EA.. Biochemical relapse-free survival in patients with high-risk prostate cancer treated with external beam radiotherapy, permanent seed implant monotherapy or radical prostatectomy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2008;72(1):S295.
  58. Hoffman RM, Koyama T, Fan KH, Albertsen PC, Barry MJ, Goodman M, Hamilton AS, Potosky AL, Stanford JL, Stroup AM, Penson DF. Mortality after radical prostatectomy or external beam radiotherapy for localized prostate cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2013;105(10):711-8.
  59. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Cote K, Loffredo M, Schultz D, Chen MH, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Wein A, Richie JP. Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate carcinoma in the prostate specific antigen era. *Cancer*. 2002;95(2):281-6.

60. Boorjian SA, Karnes RJ, Viterbo R, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Horwitz EM, Blute ML, Buyyounouski MK. Long-term survival after radical prostatectomy versus external-beam radiotherapy for patients with high-risk prostate cancer. *Cancer*. 2011;117(13):2883-91.
61. Krupski T, Petroni GR, Bissonette EA, Theodorescu D. Quality-of-life comparison of radical prostatectomy and interstitial brachytherapy in the treatment of clinically localized prostate cancer. *Urology*. 2000;55(5):736-42.
62. Tsai HK, Chen MH, McLeod DG, Carroll PR, Richie JP, D'Amico AV. Cancer-specific mortality after radiation therapy with short-course hormonal therapy or radical prostatectomy in men with localized, intermediate-risk to high-risk prostate cancer. *Cancer*. 2006;107(11):2597-603.
63. Stokes SH. Comparison of biochemical disease-free survival of patients with localized carcinoma of the prostate undergoing radical prostatectomy, transperineal ultrasound-guided radioactive seed implantation, or definitive external beam irradiation. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2000;47(1):129-36.
64. Takizawa I, Hara N, Nishiyama T, Kaneko M, Hoshii T, Tsuchida E, Takahashi K. Oncological results, functional outcomes and health-related quality-of-life in men who received a radical prostatectomy or external beam radiation therapy for localized prostate cancer: a study on long-term patient outcome with risk stratification. *Asian journal of andrology*. 2009;11(3):283-90.
65. Zelefsky MJ, Eastham JA, Cronin AM, Fuks Z, Zhang Z, Yamada Y, Vickers A, Scardino PT. Metastasis after radical prostatectomy or external beam radiotherapy for patients with clinically localized prostate cancer: a comparison of clinical cohorts adjusted for case mix. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(9):1508-13.
66. Ferrer M, Suárez JF, Guedea F, Fernández P, Macías V, Mariño A, Hervas A, Herruzo I, Ortiz MJ, Villavicencio H, Craven-Bratle J, Garin O, Aguiló F, Multicentric Spanish Group of Clinically Localized Prostate Cancer. Health-related quality of life 2 years after treatment with radical prostatectomy, prostate brachytherapy, or external beam radiotherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2008;72(2):421-32.
67. Sooriakumaran P, Nyberg T, Akre O, Haendler L, Heus I, Olsson M, Carlsson S, Roobol MJ, Steineck G, Wiklund P. Comparative effectiveness of radical prostatectomy and radiotherapy in prostate cancer: observational study of mortality outcomes. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2014;348:g1502.
68. Arcangeli G, Strigari L, Arcangeli S, Petrongari MG, Saracino B, Gomellini S, Papalia R, Simone G, De Carli P, Gallucci M. Retrospective comparison of external beam radiotherapy and radical prostatectomy in high-risk, clinically localized prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2009;75(4):975-82.
69. Degroot JM, Brundage MD, Lam M, Rohland SL, Heaton J, Mackillop WJ, Siemens DR, Groome PA. Prostate cancer-specific survival differences in patients treated by radical prostatectomy versus curative radiotherapy. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada*. 2013;7(5-6):E299-305.
70. Westover K, Chen MH, Moul J, Robertson C, Polascik T, Dosoretz D, Katin M, Salenius S, D'Amico AV. Radical prostatectomy vs radiation therapy and androgen-suppression therapy in high-risk prostate cancer. *BJU international*. 2012;110(8):1116-21.

71. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, Sandler HM, Northouse L, Hembroff L, Lin X, Greenfield TK, Litwin MS, Saigal CS, Mahadevan A, Klein E, Kibel A, Pisters LL, Kuban D, Kaplan I, Wood D, Ciezki J, Shah N, Wei JT. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *The New England journal of medicine*. 2008;358(12):1250-61.
72. Aizer AA, Yu JB, Colberg JW, McKeon AM, Decker RH, Peschel RE. Radical prostatectomy vs. intensity-modulated radiation therapy in the management of localized prostate adenocarcinoma. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2009;93(2):185-91.
73. Jayadevappa R, Cook R, Chhatre S. Minimal important difference to infer changes in health-related quality of life-a systematic review. *J Clin Epidemiol*. 2017 Sep;89:188-198
74. Skolarus TA, Dunn RL, Sanda MG, Chang P, Greenfield TK, Litwin MS, Wei JT; PROSTQA Consortium. Minimally important difference for the Expanded Prostate Cancer Index Composite Short Form. *Urology*. 2015 Jan;85(1):101-5

### ANEXO 1: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

- #1 prostat\*
- #2 cancer\*
- #3 neoplas\*
- #4 tumor\*
- #5 tumour\*
- #6 carcinoma\*
- #7 maligna\*
- #8 adenocar\*
- #9 metasta\*
- #10 mass
- #11 masses
- #12 nodul\*
- #13 oncolog\*
- #14 #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13
- #15 locali\*
- #16 "organ-confined"
- #17 "organ-confined"
- #18 "stage I"
- #19 "stage 1"
- #20 #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19
- #21 radical\*
- #22 prostatectom\*
- #23 #21 AND #22
- #24 radiother\*
- #25 radiation\*
- #26 irradiation\*
- #27 RTx
- #28 XRT
- #29 RT
- #30 #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29

#31 #1 AND #14 AND #20 AND #23 AND #30