



RECOMENDACIÓN DE TRATAMIENTO

INFORME DE 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 de bajo riesgo ¿Se debe “realizar seguimiento activo” en comparación a “realizar prostatectomía radical”?

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

Población: Hombres con cáncer de próstata de bajo riesgo.

Intervención: Realizar seguimiento activo.

Comparación: Realizar prostatectomía radical.

Desenlaces (outcomes): Mortalidad global, progresión a metástasis, calidad de vida, disfunción eréctil, incontinencia urinaria, efectos adversos.

B. MÉTODOS

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.¹

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.

¹ Para revisar la metodología, las estrategias y los resultados de la búsqueda, favor revisar el informe “*Búsqueda sistemática de evidencia de los efectos deseables e indeseables*” en la sección de método de la Guía de Práctica Clínica respectiva.

C. RESULTADOS

Resumen de la evidencia identificada

Se buscaron revisiones sistemáticas que analizan estudios en hombres con cáncer de próstata localizado, en los cuales a un grupo se le ofreciera seguimiento activo, en comparación con un grupo al que se le ofreciera tratamiento inicial con prostatectomía radical (cualquier técnica). Se identificaron 16 revisiones sistemáticas que incluyeron 10 estudios primarios, de los cuales 4 corresponden a ensayos aleatorizados. Para más detalle ver “*Matriz de evidencia*”², en el siguiente enlace: [Seguimiento activo comparado con prostatectomía radical para el cáncer de próstata localizado](#).

Tabla 1: Resumen de la evidencia identificada

Revisión sistemática	16 [1-16]
Estudios primarios	4 ensayos aleatorizados [17-20], 6 estudios observacionales [21-26]

Selección de la evidencia

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, identificándose que todas las revisiones sistemáticas incluyen en conjunto a los tres ensayos relevantes para la estimación del efecto [17-19], que son los que abordan los componentes de la pregunta priorizada por el panel. Uno de los ensayos fue excluido ya que se realizó antes de que estuviera disponible de manera generalizada el antígeno prostático específico, constituyendo evidencia indirecta [20].

Estimador del efecto

Al analizar la evidencia identificada, se concluyó que existen dos revisiones sistemáticas [9,16] que en conjunto:

1. Incluyen el total de los estudios posiblemente relevantes, considerando que según la metodología GRADE³ los estudios observacionales no se deben incorporar al análisis cuando no incrementan la certeza de la evidencia ni aportan información adicional relevante.
2. Entregan un estimador agregado del efecto (metanálisis) para los desenlaces de interés.

Por lo tanto, se decidió combinar la información proveniente de estas revisiones, agregando los datos faltantes directamente desde los estudios, para construir la tabla de resumen de resultados.

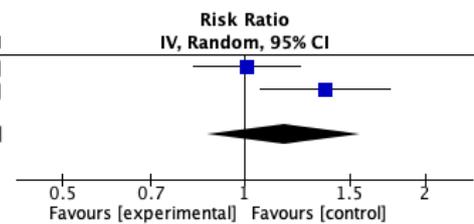
² **Matriz de Evidencia**, tabla dinámica que grafica el conjunto de evidencia existente para una pregunta (en este caso, la pregunta del presente informe). Las filas representan las revisiones sistemáticas y las columnas los estudios primarios que estas revisiones han identificado. Los recuadros en verde corresponden a los estudios incluidos en cada revisión. La matriz se actualiza periódicamente, incorporando nuevas revisiones sistemáticas pertinentes y los respectivos estudios primarios.

³ Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Montori V, Akl EA, Djulbegovic B, Falck-Ytter Y, Norris SL, Williams JW Jr, Atkins D, Meerpohl J, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). J Clin Epidemiol. 2011 Apr;64(4):407-15. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.017. Epub 2011 Jan 19. PubMed PMID: 21247734

Metanálisis

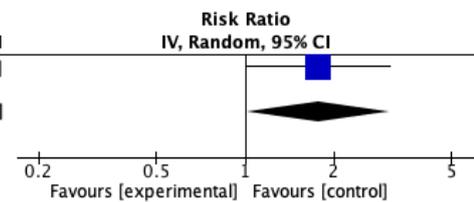
Mortalidad

Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
PIVOT 2012	83	148	82	148	52.9%	1.01 [0.83, 1.24]
SPCG-4 2007	85	144	51	118	47.1%	1.37 [1.07, 1.75]
Total (95% CI)		292		266	100.0%	1.17 [0.87, 1.56]
Total events	168		133			
Heterogeneity: Tau ² = 0.03; Chi ² = 3.36, df = 1 (P = 0.07); I ² = 70%						
Test for overall effect: Z = 1.02 (P = 0.31)						



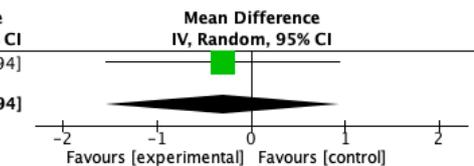
Progresión a metástasis

Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
SPCG-4 2007	35	145	15	110	100.0%	1.77 [1.02, 3.07]
Total (95% CI)		145		110	100.0%	1.77 [1.02, 3.07]
Total events	35		15			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 2.03 (P = 0.04)						



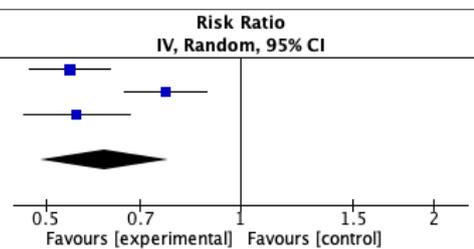
Calidad de vida

Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Mean	SD		
ProtecT 2016	48.3	9.4	48.6	9.2	100.0%	-0.30 [-1.54, 0.94]
Total (95% CI)					100.0%	-0.30 [-1.54, 0.94]
Total events	440		429			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.48 (P = 0.63)						



Disfunción eréctil

Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
PIVOT 2012	124	281	231	285	34.5%	0.54 [0.47, 0.63]
ProtecT 2016	174	437	227	437	34.2%	0.77 [0.66, 0.89]
SPCG-4 2007	71	158	128	159	31.3%	0.56 [0.46, 0.67]
Total (95% CI)		876		881	100.0%	0.62 [0.49, 0.77]
Total events	369		586			
Heterogeneity: Tau ² = 0.03; Chi ² = 12.42, df = 2 (P = 0.002); I ² = 84%						
Test for overall effect: Z = 4.16 (P < 0.0001)						



Incontinencia urinaria

Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
PIVOT 2012	18	284	49	287	19.0%	0.37 [0.22, 0.62]
ProtecT 2016	38	453	79	455	37.9%	0.48 [0.34, 0.70]
SPCG-4 2007	33	155	79	162	43.1%	0.44 [0.31, 0.61]
Total (95% CI)		892		904	100.0%	0.44 [0.35, 0.55]
Total events	89		207			
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.67, df = 2 (P = 0.71); I ² = 0%						
Test for overall effect: Z = 7.18 (P < 0.00001)						

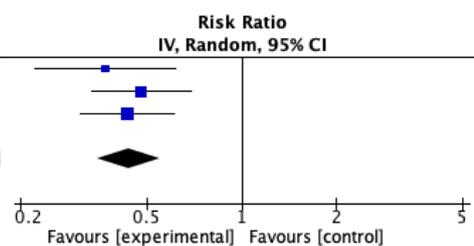


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

SEGUIMIENTO ACTIVO COMPARADO CON PROSTATECTOMÍA RADICAL EN HOMBRES CON CÁNCER DE PRÓSTATA DE BAJO RIESGO						
Población	Hombres con cáncer de próstata de bajo riesgo.					
Intervención	Realizar seguimiento activo.					
Comparación	Realizar prostatectomía radical (PR).					
Desenlaces* *	Efecto relativo (IC 95%) -- Estudios/ pacientes	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		PR	Seguimiento activo	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	RR 1,17 (0,87 a 1,56) -- 2 ensayos/ 558 pacientes [17,18]	500 por 1000	585 por 1000	Diferencia: 85 más (65 menos a 280 más)	Baja	Realizar seguimiento activo comparado con realizar prostatectomía radical en hombres con cáncer de próstata de bajo riesgo podría aumentar la mortalidad, pero la certeza de la evidencia es baja.
Progresión a metástasis	RR 1,77 (1,02 a 3,07) -- 1 ensayo/ 255 pacientes [18]	136 por 1000	241 por 1000	Diferencia: 105 más (3 a 282 más)	Moderada	Realizar seguimiento activo comparado con realizar prostatectomía radical en hombres con cáncer de próstata de bajo riesgo probablemente aumenta el riesgo de progresión a metástasis.
Calidad de vida***	-- 1 ensayo/869 pacientes [19]	48,6 puntos	48,3 puntos	DM: 0,3 menos (1,54 menos a 0,94 más)	Baja	Realizar seguimiento activo comparado con realizar prostatectomía radical en hombres con cáncer de próstata de bajo riesgo podría tener poco impacto en la calidad de vida, pero la certeza de la evidencia es baja.
Disfunción eréctil	RR 0,62 (0,49 a 0,77) -- 3 ensayos/ 1757 pacientes [17- 19]	665 por 1000	412 por 1000	Diferencia: 253 menos (153 a 339 menos)	Alta	Realizar seguimiento activo comparado con realizar prostatectomía radical en hombres con cáncer de próstata de bajo riesgo disminuye la probabilidad de disfunción eréctil.
Incontinencia urinaria	RR 0,44 (0,35 a 0,55) -- 3 ensayos/ 1796 pacientes [17- 19]	229 por 1000	101 por 1000	Diferencia: 128 menos (103 a 149 menos)	Alta	Realizar seguimiento activo comparado con realizar prostatectomía radical en hombres con cáncer de próstata de bajo riesgo disminuye la probabilidad de incontinencia urinaria.
Eventos adversos	En un ensayo [17] el 21,4% de los hombres sometidos a prostatectomía radical experimentaron una o más complicaciones dentro de los 30 días de la cirugía. En dos ensayos [17,19] (722 pacientes) las complicaciones quirúrgicas más frecuentes fueron: la infección del sitio quirúrgico (4,3%), eventos tromboembólicos o cardiovasculares (1,6%-2,9%), infección del tracto urinario (2,5%), necesidad de una intervención quirúrgica adicional (1,6%-2,5%), hemorragia requiriendo transfusión (2,1%-2,5%), presencia de un catéter urinario más de 30 días después de la cirugía (2,1%) y lesión rectal (0,2%).				Alta	Realizar seguimiento activo comparado con realizar prostatectomía radical en hombres con cáncer de próstata de bajo riesgo disminuye el riesgo de eventos adversos como infecciones, eventos cardiovasculares, hemorragia y necesidad de reintervención, entre otros.

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 PR** está basado en el riesgo/promedio del grupo control en los estudios. El riesgo/promedio **CON seguimiento activo** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo/diferencia de medias (y su intervalo de confianza).
 ** El seguimiento varió entre 10 y 13,4 años en los ensayos.
 ***La calidad de vida fue medido 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 [27].
¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, ya que cada extremo del intervalo de confianza conlleva una decisión diferente.
² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por inconsistencia, debido a que se observó heterogeneidad significativa (I²=70%).
³ Se disminuyó dos niveles de certeza de la evidencia por ser indirecta, ya que para estos desenlaces la estimación proviene de pacientes con cáncer de próstata con diferentes niveles de riesgo y no exclusivamente pacientes de bajo riesgo.

⁴ Se decidió no disminuir certeza de evidencia pese a tratarse de evidencia indirecta, ya que los efectos adversos de la cirugía son propios de ésta y no debieran variar significativamente por el nivel de riesgo basal del paciente.

Fecha de elaboración de la tabla: Agosto, 2019.

REFERENCIAS

1. 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.
2. Chou R, Croswell JM, Dana T, Bougatsos C, Blazina I, Fu R, Gleitsmann K, Koenig HC, Lam C, Maltz A, Ruggie JB, Lin K. Screening for prostate cancer: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine*. 2011;155(11):762-71.
3. 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.
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. Dunfield, Lesley, Usman, Ali, Fitzpatrick-Lewis, Donna, Shane, Amanda, Gorber, Connor. Screening for prostate cancer with prostate specific antigen and treatment of early-stage or screen-detected prostate cancer: a systematic review of the clinical benefits and harms. Prevention Guidelines Division, Public Health Agency of Canada; McMaster University Evidence Review and Synthesis Centre. 2014;
6. Kinsella N., Helleman J., Bruinsma S., Carlsson S., Cahill D., Brown C., Van Hemelrijck M.. Active surveillance for prostate cancer: A systematic review of contemporary worldwide practices. *Translational Andrology and Urology*. 2018;7(1):83-97.
7. Nouhi M, Mousavi SM, Olyaeemanesh A, Shaksisalim N, Akbari Sari A. Long-Term Clinical Outcomes of Radical Prostatectomy versus Watchful Waiting in Localized Prostate Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iranian journal of public health*. 2019;48(4):566-578.
8. Ip S, Dahabreh IJ, Chung M, Yu WW, Balk EM, Iovin RC, Mathew P, Luongo T, Dvorak T, Lau J. An evidence review of active surveillance in men with localized prostate cancer. *Evidence report/technology assessment*. 2011;(204):1-341.
9. 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;
10. Moschini M, Carroll PR, Eggener SE, Epstein JI, Graefen M, Montironi R, Parker C. Low-risk Prostate Cancer: Identification, Management, and Outcomes. *European urology*. 2017;72(2):238-249.
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. Hegarty J, Beirne PV, Walsh E, Comber H, Fitzgerald T, Wallace Kazer M. Radical prostatectomy versus watchful waiting for prostate cancer. *Cochrane database of systematic reviews* (Online). 2010;(11):CD006590.
13. 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.
14. Chou R, Dana T, Bougatsos C, Fu R, Blazina I, Gleitsmann K, Rugge JB. Treatments for Localized Prostate Cancer: Systematic Review to Update the 2002 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. *U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews*. 2011;
15. Sun F, Oyesanmi O, Fontanarosa J, Reston J, Guzzo T, Schoelles K. Therapies for Clinically Localized Prostate Cancer: Update of a 2008 Systematic Review. *AHRQ Comparative Effectiveness Reviews*. 2014;
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. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, Gingrich JR, Wei JT, Gilhooly P, Grob BM, Nsouli I, Iyer P, Cartagena R, Snider G, Roehrborn C, Sharifi R, Blank W, Pandya P, Andriole GL, Culkun D, Wheeler T, Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT) Study Group. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2012;367(3):203-13.
18. SPCG: Bill-Axelsson A, Holmberg L, Filén F, Ruutu M, Garmo H, Busch C, Nordling S, Häggman M, Andersson SO, Bratell S, Spångberg A, Palmgren J, Adami HO, Johansson JE. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2008;100(16):1144-54.
19. ProtecT: Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, Davis M, Peters TJ, Turner EL, Martin RM, Oxley J, Robinson M, Staffurth J, Walsh E, Bollina P, Catto J, Doble A, Doherty A, Gillatt D, Kockelbergh R, Kynaston H, Paul A, Powell P, Prescott S, Rosario DJ, Rowe E, Neal DE, ProtecT Study Group. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2016;375(15):1415-1424.
20. VACURG: Iversen P, Madsen PO, Corle DK. Radical prostatectomy versus expectant treatment for early carcinoma of the prostate. Twenty-three year follow-up of a prospective randomized study. *Scandinavian journal of urology and nephrology. Supplementum*. 1996;172:65-72.
21. 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.
22. Hadley J, Yabroff KR, Barrett MJ, Penson DF, Saigal CS, Potosky AL. Comparative effectiveness of prostate cancer treatments: evaluating statistical adjustments for confounding in observational data. *Journal of the National Cancer Institute*. 2010;102(23):1780-93.
23. 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.

24. Basu A, Gore JL. Are Elderly Patients With Clinically Localized Prostate Cancer Overtreated? Exploring Heterogeneity in Survival Effects. *Medical care*. 2015;53(1):79-86.
25. Daskivich TJ, Lai J, Dick AW, Setodji CM, Hanley JM, Litwin MS, Saigal C, Urologic Diseases in America Project. Comparative effectiveness of aggressive versus nonaggressive treatment among men with early-stage prostate cancer and differing comorbid disease burdens at diagnosis. *Cancer*. 2014;120(16):2432-9.
26. Berge V, Thompson T, Blackman D. Additional surgical intervention after radical prostatectomy, radiation therapy, androgen-deprivation therapy, or watchful waiting. *European urology*. 2007;52(4):1036-43.
27. 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

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 surveillance*
- #22 watch*
- #23 wait*
- #24 strateg*
- #25 #23 OR #24
- #26 #22 AND #25
- #27 #21 OR #26
- #28 #1 AND #14 AND #20 AND #27