



RECOMENDACIÓN 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 operados con factores de riesgo ¿Se debe realizar “radioterapia adyuvante” en comparación a “seguimiento y rescate”?

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

Población: Hombres con cáncer de próstata operados con factores de riesgo.

Intervención: Realizar radioterapia adyuvante.

Comparación: Realizar seguimiento y rescate.

Desenlaces (outcomes): Mortalidad, progresión a metástasis, incontinencia urinaria, disfunción eréctil, estenosis uretral, calidad de vida.

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 o clínico experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. Finalmente, 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 de la búsqueda se encuentran alojados en la plataforma Living Overview of the Evidence (L-OVE), sistema que permite la actualización periódica de la evidencia.

C. RESULTADOS

Resumen de la evidencia identificada

Se buscaron revisiones sistemáticas que analizan estudios en hombres con cáncer de próstata operados con factores de riesgo, en los cuales se evalúa realizar radioterapia adyuvante en comparación a realizar seguimiento y rescate. Se identificaron 9 revisiones sistemáticas que incluyeron 7 estudios primarios, de los cuales 3 corresponden a ensayos aleatorizados. Para más detalle ver “*Matriz de evidencia*”¹, en el siguiente enlace: [Radioterapia adyuvante luego de la prostatectomía radical en cáncer de próstata](#).

Tabla 1: Resumen de la evidencia identificada

Revisiones sistemáticas	9 [1-9]
Estudios primarios	3 ensayos aleatorizados [10-12], 4 observacionales [13-16]

Selección de la evidencia

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, identificándose que todas las revisiones sistemáticas y ensayos son relevantes, ya que abordan específicamente los componentes de la pregunta priorizada por el panel.

Estimador del efecto

Al analizar la evidencia identificada, se concluyó que existe una revisión sistemática [8] que:

1. Incluye el total de los estudios posiblemente relevantes [10-12], considerando que según la metodología GRADE² los estudios observacionales no se deben incorporar al análisis cuando no incrementan la certeza de la evidencia ni aportan información adicional relevante.
2. Entrega un estimador agregado del efecto (metanálisis) para los desenlaces de interés.

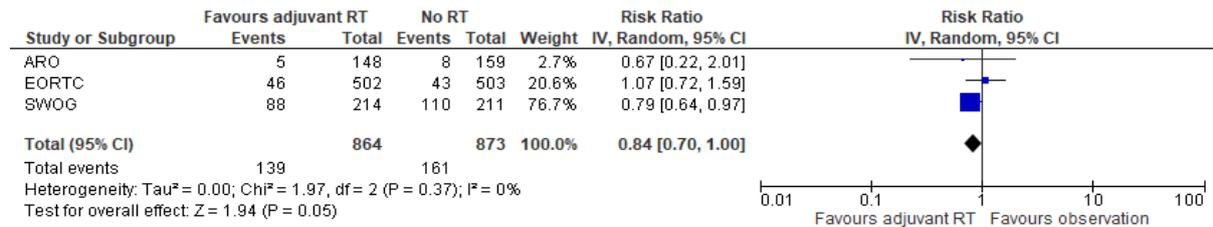
Por lo tanto, se decidió utilizar la información proveniente de esta revisión para construir la tabla de resumen de resultados.

¹ **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.

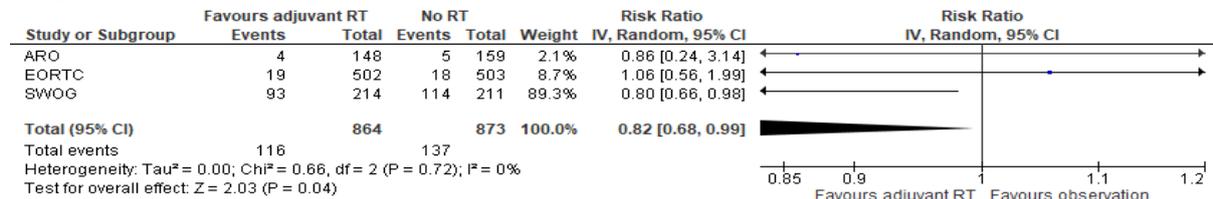
² Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Montori V, Akl EA, Djulbegovic B, Falck-Ytter Y, Norris SL, Williams JW Jr, Atkins D, Meerpohl J, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). J Clin Epidemiol. 2011 Apr;64(4):407-15. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.017. Epub 2011 Jan 19. PubMed PMID: 21247734

Metanálisis

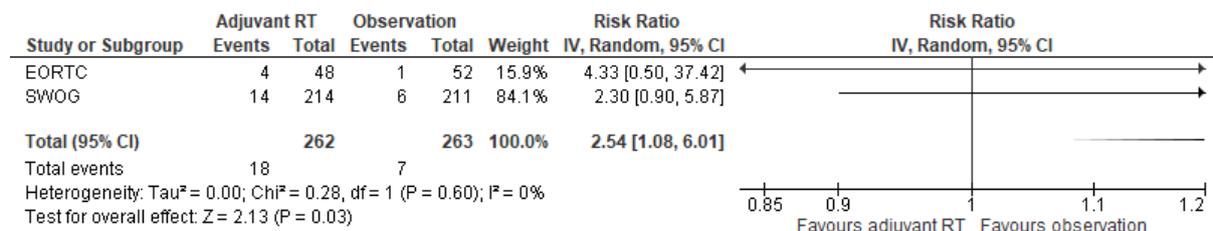
Mortalidad



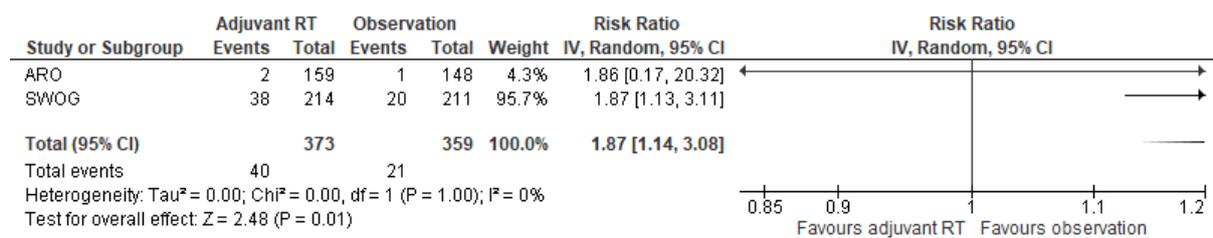
Progresión a metástasis



Incontinencia urinaria



Estenosis uretral



Calidad de vida



Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

RADIOTERAPIA ADYUVANTE PARA HOMBRES CON CÁNCER DE PRÓSTATA OPERADOS CON FACTORES DE RIESGO.						
Población	Hombres con cáncer de próstata operados con factores de riesgo.					
Intervención	Radioterapia adyuvante.					
Comparación	Seguimiento y rescate.					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%) -- Personas/ estudios	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		CON seguimiento y rescate	CON radioterapia	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad (seguimiento entre 5 a 10 años)	RR 0,84 (0,70 a 1) -- 1737 hombres/ 3 ensayos [10-12]	184 por 1000	154 por 1000	Diferencia: 30 menos (0 a 55 menos)	Baja	Radioterapia comparada con seguimiento y rescate podría disminuir la mortalidad en hombres con cáncer de próstata operados con factores de riesgo, pero la certeza de la evidencia es baja.
Progresión a metástasis (seguimiento entre 5 a 10 años)	RR 0,82 (0,68 a 0,99) -- 1737 hombres/ 3 ensayos [10-12]	157 por 1000	129 por 1000	Diferencia: 28 menos (2 a 50 menos)	Baja	Radioterapia comparada con seguimiento y rescate podría disminuir la progresión a metástasis en hombres con cáncer de próstata operados con factores de riesgo, pero la certeza de la evidencia es baja.
Incontinencia urinaria (seguimiento entre 5 a 10 años)	RR 2,54 (1,08 a 6,01) -- 525 hombres/ 2 ensayos [11,12]	27 por 1000	68 por 1000	Diferencia: 41 más (2 a 133 más)	Baja	Radioterapia comparada con seguimiento y rescate podría aumentar el riesgo de incontinencia urinaria en hombres con cáncer de próstata operados con factores de riesgo, pero la certeza de la evidencia es baja.
Disfunción eréctil (seguimiento a 10 años)	Un ensayo [12] con 425 pacientes reportó que hubo un aumento de la disfunción eréctil en ambos grupos en el tiempo, pero que no hubo diferencias entre ambos grupos (no reporta datos cuantitativos).				Baja	Radioterapia comparada con seguimiento y rescate podría tener poco impacto en disfunción eréctil en hombres con cáncer de próstata operados con factores de riesgo, pero la certeza de la evidencia es baja.
Estenosis uretral (seguimiento entre 5 a 10 años)	RR 1,87 (1,14 a 3,08) -- 732 hombres/ 2 ensayos [10,12]	58 por 1000	109 por 1000	Diferencia: 51 más (8 a 122 más)	Moderada	Radioterapia comparada con seguimiento y rescate probablemente aumenta el riesgo de estenosis uretral en hombres con cáncer de próstata operados con factores de riesgo.
Mantención de calidad de vida (seguimiento a 5 años)**	RR 0,74 (0,59 a 0,92) -- 217 hombres/ 1 ensayo [12]	692 por 1000	512 por 1000	Diferencia: 180 menos (55 a 284 menos)	Moderada	Radioterapia comparada con seguimiento y rescate probablemente disminuye la calidad de vida en hombres con cáncer de próstata operados con factores de riesgo.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%. //RR: Riesgo relativo.

GRADE: Grados de evidencia *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*.

*Los riesgos **CON seguimiento y rescate** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON radioterapia** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

**Calidad de vida medido en una escala de calidad de vida (HRQL o Health-Related Quality of Life), la cual consiste en una escala de 0-5 puntos, donde el puntaje 5 corresponde a calidad de vida normal y el resto de los puntajes es un deterioro progresivo en calidad de vida a medida que disminuye el puntaje. El ensayo evaluó el desenlace de manera dicotómica a cuántos pacientes mantenían calidad de vida en puntaje 5.

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo ya que los ensayos no fueron ciegos. Además, en el desenlace calidad de vida hubo pérdidas importantes y en el desenlace disfunción eréctil se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por reporte incompleto.

² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, ya que cada extremo del intervalo de confianza lleva a una decisión diferente. En el caso del desenlace disfunción eréctil, se disminuyó un nivel de certeza de evidencia ya que, si bien no existe una medida de dispersión, se espera que el resultado sea impreciso considerando el tamaño muestral del ensayo y la frecuencia del evento.

Fecha de elaboración de la tabla: Septiembre, 2019.

REFERENCIAS

1. Bartkowiak D, Schrader AJ, Wiegel T. [Adjuvant vs. salvage radiotherapy after radical prostatectomy]. *Aktuelle Urologie*. 2015;46(1):52-8.
2. Chen C, Lin T, Zhou Y, Li D, Xu K, Li Z, Fan X, Zhong G, He W, Chen X, He X, Huang J. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS one*. 2014;9(8):e104918.
3. Gandaglia G, Briganti A, Clarke N, Karnes RJ, Graefen M, Ost P, Zietman AL, Roach M. Adjuvant and Salvage Radiotherapy after Radical Prostatectomy in Prostate Cancer Patients. *European urology*. 2017;72(5):689-709.
4. Ku JY, Lee CH, Ha HK. Long-term oncologic outcomes of postoperative adjuvant versus salvage radiotherapy in prostate cancer: Systemic review and meta-analysis of 5-year and 10-year follow-up data. *Korean journal of urology*. 2015;56(11):735-41.
5. Morgan SC, Waldron TS, Eapen L, Mayhew LA, Winkquist E, Lukka H, Genitourinary Cancer Disease Site Group of the Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care. Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy for pathologic T3 or margin-positive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2008;88(1):1-9.
6. Pasquier D, Ballereau C. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy for prostate cancer: a literature review. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2008;72(4):972-9.
7. Shaikh MP, Alite F, Wu MJ, Solanki AA, Harkenrider MM. Adjuvant Radiotherapy Versus Wait-and-See Strategy for Pathologic T3 or Margin-Positive Prostate Cancer: A Meta-Analysis. *American journal of clinical oncology*. 2018;41(8):730-738.
8. Daly T, Hickey BE, Lehman M, Francis DP, See AM. Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy for prostate cancer. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2011;12(12):CD007234
9. He F, Fang Z, Shen C, Li L. Meta-analysis of the effect of postoperative radiotherapy on prognosis of prostatic cancer following radical prostatectomy. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015;8(11):20589-95.
10. ARO.Wiegel T, Bottke D, Steiner U, Siegmann A, Golz R, Störkel S, Willich N, Semjonow A, Souchon R, Stöckle M, Rübe C, Weissbach L, Althaus P, Rebmann U, Kälble T, Feldmann HJ, Wirth M, Hinke A, Hinkelbein W, Miller K. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(18):2924-30.
11. EORTC 22911. Van Cangh PJ, Richard F, Lorge F, Castille Y, Moxhon A, Opsomer R, De Visscher L, Wese FX, Scaillet P. Adjuvant radiation therapy does not cause urinary incontinence after radical prostatectomy: results of a prospective randomized study. *The Journal of urology*. 1998;159(1):164-6.
12. SWOG 8794. Moinpour CM, Hayden KA, Unger JM, Thompson IM, Redman MW, Canby-Hagino ED, Higgins BA, Sullivan JW, Lemmon D, Breslin S, Crawford ED, Southwest Oncology Group None. Health-related quality of life results in pathologic stage C prostate cancer from a

- Southwest Oncology Group trial comparing radical prostatectomy alone with radical prostatectomy plus radiation therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(1):112-20.
13. Do LV, Do TM, Smith R, Parker RG. Postoperative radiotherapy for carcinoma of the prostate: impact on both local control and distant disease-free survival. *American journal of clinical oncology*. 2002;25(1):1-8.
 14. Pacholke HD, Wajzman Z, Algood CB, Morris CG, Zlotecki RA. Postoperative adjuvant and salvage radiotherapy for prostate cancer: impact on freedom from biochemical relapse and survival. *Urology*. 2004;64(5):982-6.
 15. Trabulsi EJ, Valicenti RK, Hanlon AL, Pisansky TM, Sandler HM, Kuban DA, Catton CN, Michalski JM, Zelefsky MJ, Kupelian PA, Lin DW, Anscher MS, Slawin KM, Roehrborn CG, Forman JD, Liauw SL, Kestin LL, DeWeese TL, Scardino PT, Stephenson AJ, Pollack A. A multi-institutional matched-control analysis of adjuvant and salvage postoperative radiation therapy for pT3-4N0 prostate cancer. *Urology*. 2008;72(6):1298-302; discussion 1302-4.
 16. Tsien C, Griffith KA, Sandler HM, McLaughlin P, Sanda MG, Montie J, Reddy S, Hayman JA. Long-term results of three-dimensional conformal adjuvant and salvage radiotherapy after radical prostatectomy. *Urology*. 2003;62(1):93-8.

ANEXO 1: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

- #1 (prostat* AND (cancer* OR neoplas* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR maligna* OR adenocar* OR metasta* OR mass OR masses OR nodul* OR oncolog*))
- #2 (radiother* OR radiation* OR irradiation* OR RTx OR XRT OR RT)
- #3 (adjuvant* OR postoperat* OR "post-operative")
- #4 #1 AND #2 AND #3