



## 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 metastásico sin tratamiento de deprivación androgénica previo ¿Se debe “añadir quimioterapia con docetaxel a terapia de deprivación androgénica (TDA)” en comparación a “no añadir”?

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

**Población:** Hombres con cáncer de próstata metastásico sin tratamiento de deprivación androgénica previo.

**Intervención:** Añadir quimioterapia con docetaxel a terapia de deprivación androgénica (TDA).

**Comparación:** No añadir.

**Desenlaces (outcomes):** Mortalidad, calidad de vida, efectos adversos, efectos adversos serios.

#### 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 evaluando estudios que comparan pacientes con cáncer de próstata metastásico, en los cuales se analiza un grupo que recibe quimioterapia con docetaxel adicionada al tratamiento con ADT comparado con un grupo que recibe sólo ADT. Se identificaron 14 revisiones sistemáticas que incluyeron 3 estudios primarios, de los cuales 3 corresponden a ensayos aleatorizados. Para más detalle ver “*Matriz de evidencia*”<sup>1</sup>, en el siguiente enlace: [Monoterapia con docetaxel agregada a terapia de supresión de andrógenos para el cáncer de próstata metastásico](#).

Tabla 1: Resumen de la evidencia identificada

Revisiones sistemáticas	14 [1-14]
Estudios primarios	3 ensayos aleatorizados [15-17]

### 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

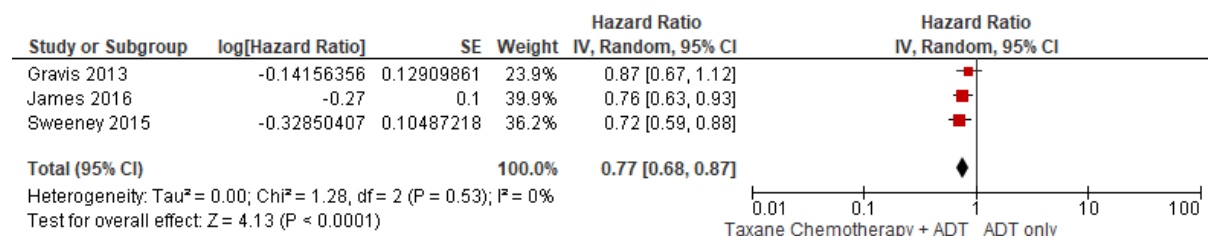
Al analizar la evidencia identificada, se concluyó que existe una revisión sistemática [8] que:

1. Incluye el total de los estudios posiblemente relevantes [15-17].
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.

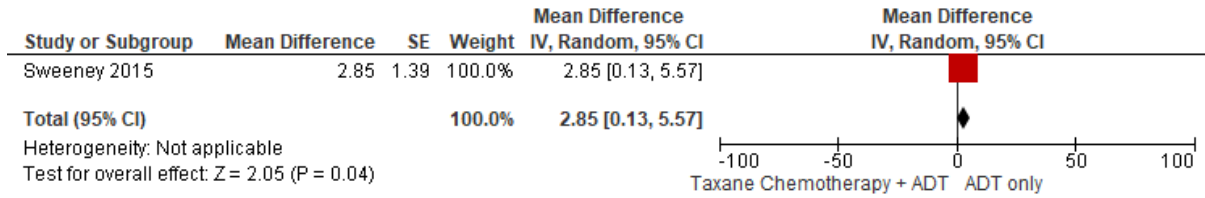
### Metanálisis

#### Mortalidad

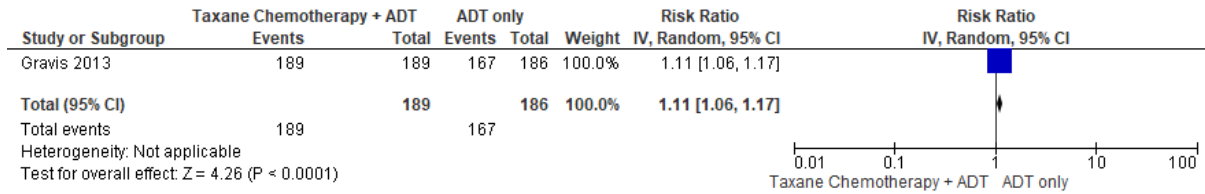


#### Calidad de vida

<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.



**Efectos adversos totales**



**Efectos adversos serios**

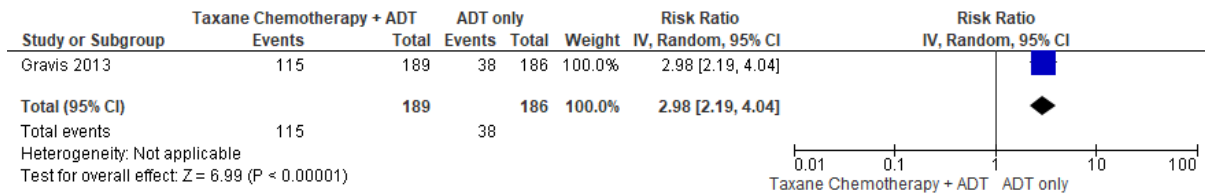


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

AÑADIR QUIMIOTERAPIA CON DOCETAXEL A TERAPIA DE DEPRIVACIÓN ANDROGÉNICA (TDA).						
Población	Hombres con cáncer de próstata metastásico sin tratamiento de privación androgénica previo.					
Intervención	Añadir quimioterapia con docetaxel a terapia de privación androgénica (TDA).					
Comparación	No añadir.					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%) -- Personas/ estudios	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN docetaxel	CON docetaxel	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad (seguimiento 43 a 84 meses)	HR 0,77 (0,68 a 0,87) -- 2261 hombres/ 3 ensayos [15-17]	610 por 1000	516 por 1000	Diferencia: 94 menos (51 a 137 menos)	⊕⊕⊕○ <sup>1</sup> Moderada	Añadir docetaxel a terapia de privación androgénica probablemente disminuye la mortalidad en cáncer de próstata
Calidad de vida (seguimiento a 12 meses)	-- 790 hombres/ 1 ensayo [15]	116 puntos	118,9 puntos	DM: 2,85 puntos más (0,13 a 5,57 más)	⊕⊕⊕○ <sup>1</sup> Moderada	Añadir docetaxel a terapia de privación androgénica en cáncer de próstata probablemente tiene poco impacto en calidad de vida en cáncer de próstata
Efectos adversos totales*** (seguimiento a 50 meses)	RR 1,11 (1,06 a 1,17) -- 375 hombres/ 1 ensayo [16]	898 por 1000	997 por 1000	Diferencia: 99 más (54 a 153 más)	⊕⊕⊕○ <sup>1</sup> Moderada	Añadir docetaxel a terapia de privación androgénica en cáncer de próstata probablemente aumenta los efectos adversos totales tales como alteraciones hematológicas, neutropenia febril, alopecia, cambios ungueales, fatiga, edema periférico, sofoco, alteración de la libido, disfunción eréctil, entre otros.
Efectos adversos serios*** (seguimiento a 50 meses)	RR 2,98 (2,19 a 4,04) -- 375 hombres/ 1 ensayo [16]	204 por 1000	609 por 1000	Diferencia: 405 más (243 a 621 más)	⊕⊕⊕○ <sup>1</sup> Moderada	Añadir docetaxel a terapia de privación androgénica en cáncer de próstata probablemente aumenta los efectos adversos serios tales como alteraciones hematológicas, neutropenia febril, alteración de la libido, disfunción eréctil, fatiga, entre otros.

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

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

\*Los riesgos/promedio **SIN docetaxel** están basados en los riesgos/promedio del grupo control en los estudios. El riesgo/promedio **CON docetaxel** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo/diferencia de medias (y su margen de error).

\*\*Calidad de vida medido en escala de evaluación de funcionalidad de la terapia de cáncer de próstata (Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P) scale). Si bien no se encontró la diferencia clínicamente relevante en esta patología, se identificó evidencia en otra población (cáncer de próstata metastásico refractario a terapia hormonal) reportando que un cambio relevante sería de 6 a 10 puntos [18].

\*\*\*Efectos adversos totales tales como alteraciones hematológicas, neutropenia febril, alopecia, cambios ungueales, fatiga, edema periférico, sofoco, alteración de la libido, disfunción eréctil, entre otros.

\*\*\*\*Efectos adversos serios tales como alteraciones hematológicas severas, neutropenia febril severa, alteración de la libido severa, disfunción eréctil severa fatiga severa, entre otros.

<sup>1</sup> Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo, ya que no fue ciego para participantes y tratantes. Además, no fue ciego para la mayoría de las evaluaciones de desenlace.

Fecha de elaboración de la tabla: Septiembre, 2019.

## REFERENCIAS

1. Botrel TE, Clark O, Lima Pompeo AC, Horta Bretas FF, Sadi MV, Ferreira U, Borges Dos Reis R. Efficacy and Safety of Combined Androgen Deprivation Therapy (ADT) and Docetaxel Compared with ADT Alone for Metastatic Hormone-Naive Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS one*. 2016;11(6):e0157660.
2. Corn PG, Agarwal N, Araujo JC, Sonpavde G. Taxane-based Combination Therapies for Metastatic Prostate Cancer. *European urology focus*. 2019;5(3):369-380.
3. Landre T, Guetz GD, Chouahnia K, Fossey-Diaz V, Taleb C, Culine S. Is There a Benefit of Addition Docetaxel, Abiraterone, Celecoxib, or Zoledronic Acid in Initial Treatments for Patients Older Than 70 Years With Hormone-sensitive Advanced Prostate Cancer? A Meta-analysis. *Clinical genitourinary cancer*. 2019;17(4):e806-e813.
4. Lei JH, Liu LR, Wei Q, Song TR, Yang L, Meng Y, Han P. Androgen-deprivation therapy alone versus combined with radiation therapy or chemotherapy for nonlocalized prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asian journal of andrology*. 2016;18(1):102-7.
5. Rahman F, Rahardjo HE, Ariwicaksono SC, Hafizar H, Sembiring MGA, Andika R, Patandung R, Hidianingsih S, Hotasi SL. The Role of Docetaxel in Non-Castrate Resistant Metastatic Prostate Cancer: An Evidence-based Case Report. *Acta medica Indonesiana*. 2017;49(1):74-78.
6. Ramos-Esquivel A, Fernández C, Zeledón Z. Androgen-deprivation therapy plus chemotherapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Urologic oncology*. 2016;34(8):335.e9-335.e19.
7. Rydzewska LHM, Burdett S, Vale CL, Clarke NW, Fizazi K, Kheoh T, Mason MD, Miladinovic B, James ND, Parmar MKB, Spears MR, Sweeney CJ, Sydes MR, Tran N, Tierney JF, STOpCaP Abiraterone Collaborators. Adding abiraterone to androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2017;84:88-101.
8. Sathianathen NJ, Philippou YA, Kuntz GM, Konety BR, Gupta S, Lamb AD, Dahm P. Taxane-based chemohormonal therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2018;10:CD012816.
9. Sun G, Zhang X, Chen J, Liao B, Liu Z, Zhao J, Gao AC, Yang Y, Shu K, Liu J, Zhao P, Shen P, Zeng H. What kind of patients with castration-naïve prostate cancer can benefit from upfront docetaxel and abiraterone: A systematic review and a network meta-analysis. *Urologic oncology*. 2018;36(12):505-517.
10. Tan PS, Aguiar P, Haaland B, Lopes G. Addition of abiraterone, docetaxel, bisphosphonate, celecoxib or combinations to androgen-deprivation therapy (ADT) for metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC): a network meta-analysis. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2018;21(4):516-523.
11. Tucci M, Bertaglia V, Vignani F, Buttigliero C, Fiori C, Porpiglia F, Scagliotti GV, Di Maio M. Addition of Docetaxel to Androgen Deprivation Therapy for Patients with Hormone-sensitive Metastatic Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *European urology*. 2016;69(4):563-73.
12. Vale CL, Burdett S, Rydzewska LH, Albiges L, Clarke NW, Fisher D, Fizazi K, Gravis G, James ND, Mason MD, Parmar MK, Sweeney CJ, Sydes MR, Tombal B, Tierney JF, STOpCaP Steering Group. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *The Lancet. Oncology*. 2016;17(2):243-56.

13. Vale CL, Fisher DJ, White IR, Carpenter JR, Burdett S, Clarke NW, Fizazi K, Gravis G, James ND, Mason MD, Parmar MKB, Rydzewska LH, Sweeney CJ, Spears MR, Sydes MR, Tierney JF. What is the optimal systemic treatment of men with metastatic, hormone-naïve prostate cancer? A STOPCAP systematic review and network meta-analysis. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2018;29(5):1249-1257.
14. Wallis CJD, Klaassen Z, Bhindi B, Goldberg H, Chandrasekar T, Farrell AM, Boorjian SA, Kulkarni GS, Karnes RJ, Satkunasivam R. Comparison of Abiraterone Acetate and Docetaxel with Androgen Deprivation Therapy in High-risk and Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *European urology*. 2018;73(6):834-844.
15. CHAARTED Trial. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al.. Impact on overall survival (OS) with chemohormonal therapy versus hormonal therapy for hormone-sensitive newly metastatic prostate cancer (mPrCa): An ECOG-led phase III randomized trial. *J Clin Oncol*. 2014;32(15s):LBA2.
16. GETUG-AFU 15. Gravis G, Boher JM, Joly F, et al.. Androgen deprivation therapy plus docetaxel versus ADT alone for hormone-naïve metastatic prostate cancer: Long-term analysis of the GETUG-AFU 15 phase III trial. *Genitourinary Cancers Symposium*, February 26, 2015.. 2015;:Abstract 140.
17. STAMPEDE. James ND, Sydes MR, Mason M, et al.. Docetaxel and/or zoledronic acid for hormone-naïve prostate cancer: First overall survival results from STAMPEDE (NCT00268476). *J Clin Oncol*. 2015;33(15s):5001.
18. Cella D, Nichol MB, Eton D, Nelson JB, Mulani P. Estimating clinically meaningful changes for the Functional Assessment of Cancer Therapy--Prostate: results from a clinical trial of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Value Health*. 2009 Jan-Feb;12(1):124-9

#### **ANEXO 1: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA**

- #1 (metasta\* AND (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 ((androgen\* AND (deprivat\* OR suppressi\* OR ablati\* OR block\*)) OR "androgen-deprivation" OR ADT)
- #3 (docetaxel\* OR DTX OR DXL OR Taxotere)
- #4 #1 AND #2 AND #3